

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ÉRIKA VIEIRA DE ALMEIDA

Gênero e efetividade da terapia de manutenção entre pacientes transplantados renais, no Brasil, no período de 2001 a 2006: uma coorte histórica

Belo Horizonte
2014

ÉRIKA VIEIRA DE ALMEIDA

Gênero e efetividade da terapia de manutenção entre pacientes transplantados renais, no Brasil, no período de 2001 a 2006: uma coorte histórica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.
Área de concentração: Medicamentos em populações

Orientadora: Maria das Graças Braga Ceccato
Coorientadora: Micheline Rosa Silveira

Belo Horizonte
2014

A447g Almeida, Érika Vieira de.
Gênero e efetividade da terapia de manutenção entre pacientes transplantados renais, no Brasil, no período de 2001 a 2006: uma coorte histórica / Érika Vieira de Almeida. – 2014.

157 f. : il.

Orientador: Maria das Graças Braga Ceccato.
Coorientadora: Micheline Rosa Silveira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Rins – Doenças – Tratamento – Teses. 2. Rins – Transplante – Teses. 3. Doentes terminais – Teses. 4. Medicamentos – Teses. I. Ceccato, Maria da Graças Braga. II. Silveira, Micheline Rosa. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:616.61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Gênero e Efetividade da terapia de manutenção entre pacientes transplantados renais, no Brasil, no período de 2000 a 2006: uma coorte histórica.

ERIKA VIEIRA DE ALMEIDA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 30 de julho de 2014, pela banca constituída pelos membros:

Maria das Graças Braga Ceccato
Profª. Maria das Graças Braga Ceccato - Orientador
UFMG

MR Silveira
Profª. Micheline Rosa Silveira
UFMG

PF Bonolo
Profª. Palmira de Fátima Bonolo
UFOP

Kátia de Paula Farah
Profª. Kátia de Paula Farah
UFMG

Belo Horizonte, 30 de julho de 2014.

A Deus pela oportunidade de realizar meu sonho, por sua presença constante e amor infinito.

Aos meus pais, Otávio (in memoriam) e Dirce, que sempre acreditaram em mim e não mediram esforços para viabilizar minha formação.

Ao meu amado Esposo Felipe, pela paciência, amor e compreensão que tem feito a minha vida cada dia melhor.

Aos amigos, familiares e todos que de alguma forma torceram por mim e estiveram presentes nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

À Professora Maria das Graças Braga Ceccato pela orientação, amizade, pelo cuidado maternal e por ter sido muito mais que uma orientadora poderia ser.

À Professora Micheline Rosa Silveira pelo apoio, incentivo e pela co-orientação no desenvolvimento deste trabalho.

À Professora Vânia Eloísa de Araújo pelas contribuições durante o trabalho e pela sua disponibilidade.

Aos professores das diversas disciplinas do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica que foram fundamentais para a o meu crescimento nesse período.

Ao colega Carlos Augusto Lins Reis, aluno de que contribuiu imensamente com esse trabalho.

Às equipes do CCATES e do laboratório de GPFE, que me ofereceu um agradável e empenhado ambiente de trabalho. Em especial à Juliana Costa por todo apoio e compartilhamento de experiências e Felipe Ferré por sua contribuição e disponibilidade.

Às professoras Kátia de Paula Farah e Palmira de Fátima Bonolo pelas contribuições no exame de qualificação dessa pesquisa.

Contudo, seja qual for o grau a que chegamos
o que importa é prosseguir decididamente.

Apóstolo Paulo

RESUMO

Introdução: A terapia renal (TR) de manutenção tem o objetivo de diminuir rejeições e aumentar substancialmente a sobrevida do enxerto em transplantados renais. No entanto, as diferenças pré-transplantes podem influenciar o tratamento. **Objetivos:** Analisar as diferenças, entre gêneros, das características basais e dos resultados de acompanhamento da efetividade clínica (sobrevida do enxerto e do paciente) transplantados renais em terapia de manutenção, inscritos no Sistema Único de Saúde (SUS) **Métodos:** Este estudo apresenta dois componentes. No primeiro, foi conduzida uma revisão sistemática de literatura com o objetivo de explorar o tema diferenças entre gêneros relacionados ao transplante renal (TR), enfocando os aspectos clínicos e demográficos basais (pré-transplante) e a evolução clínica (pós-transplante) em termos de efetividade do tratamento. Realizou-se uma busca de artigos publicados até dezembro de 2013, sobre estudos observacionais, do tipo coorte, nas bases de dados MEDLINE (Pubmed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Controlled Trials Databases e NHS Centre for Reviews and Dissemination. Especificamente, em relação às características pré-transplantes, analisaram-se as diferenças entre gêneros nos receptores, doadores de rins ou entre ambos. Os desfechos avaliados na metanálise foram sobrevida do enxerto e sobrevida do paciente, desagregados por tempo de segmento (1º ano, 2º anos, 3º anos, 5º anos, 8º anos e 10º anos). Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa. A análise estatística foi realizada no módulo Metaview do software Review Manager versão 5.2.11. Os resultados foram apresentados em risco relativo (RR) e tiveram sua heterogeneidade analisada utilizando-se qui-quadrado e I^2 . No segundo componente, realizou-se um estudo de coorte histórica, de 2001 a 2006, de pacientes adultos submetidos a transplante renal e que fizeram uso dos medicamentos imunossupressores fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS (azatioprina, ciclosporina, micofenolato de sódio, micofenolato mofetil, sirolimo e tacrolimo). Os participantes

foram identificados por meio de pareamento probabilístico de dados administrativos, a partir dos sistemas de informação hospitalar (SIH/SUS), ambulatorial (APAC / SIA) e de mortalidade (SIM). Foram conduzidas análises estratificadas por gênero para as características selecionadas, utilizando testes do qui-quadrado, t de Student ou Mann-Whitney. Para estimar a probabilidade acumulada dos tempos de sobrevida, do paciente e do enxerto, utilizou-se método não paramétrico de Kaplan-Meier (KAPLAN&MEIER, 1958). A comparação das diferentes curvas para os subgrupos, masculino e feminino, foi baseada no teste de *log-rank*. O nível de significância a ser considerado para todas as análises foi de 0,05. **Resultados:** i. Revisão sistemática de literatura: Foram incluídos 30 estudos e os resultados foram organizados de acordo com o gênero do receptor, gênero do doador e por gênero do doador e receptor de TR ao mesmo tempo em diferentes combinações. Observaram piores das sobrevidas do enxerto e do paciente para os pares - doador feminino para receptor masculino. ii. Coorte histórica: foram incluídos 19.726 pacientes, 11.131 (56,4%) do sexo masculino. Houve predomínio do uso inicial de ciclosporina e micofenolato tanto para homens quanto para as mulheres. Aos 72 meses de acompanhamento, a taxa geral de sobrevida do enxerto e do paciente, foi, respectivamente, 94,9% e 90,8%. Houve diferenças significativas para idade, região de nascimento, ano do transplante e terapia imunossupressora. A taxa de sobrevida do enxerto foi de 95,2% e 94,6%, respectivamente para homens e mulheres, sem significância estatística. A taxa de sobrevida foi de 91,7% e 90,1%, respectivamente, para homens e mulheres ($p < 0,000$). **Conclusão:** Os resultados da revisão sistemática e da análise da coorte histórica, das características segundo sexo, apontaram diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres. Melhoria da avaliação dos perfis de risco dos pacientes segundo gênero pode oferecer a oportunidade para uma maior individualização da imunossupressão após transplante renal.

Palavras-chave: Transplante renal, diferença entre gêneros, terapia de manutenção, sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Renal Therapy (RT) aims to reduce rejections and substantially increase graft survival in renal transplant recipients. However, the pre-operative differences can influence treatment. **Objectives:** To analyze the differences between genders of the baseline characteristics and the monitoring clinical effectiveness results (graft and patient survival) in maintenance renal transplant recipients enrolled in the Unified Health System (SUS) therapy. **Methods:** This study presents two components. At first, we conducted a systematic literature review with the aim of exploring the theme gender differences related to renal transplant (RT), focusing on clinical and demographic baseline indicators (pretransplant) and clinical outcome (post-transplant) in terms of treatment effectiveness. We conducted a search for articles on observational studies, cohort trials, published up to December 2013 in MEDLINE (PubMed) and Latin American Literature data and Caribbean Health Sciences (LILACS) and the Cochrane Controlled Trials and NHS Centre for Reviews and Dissemination databases. Specifically in relation to pre-transplant characteristics, we analyzed gender differences in receptors, kidney donors or in both. The outcomes assessed in the meta-analysis were graft and patient survival, by follow-up (1st year, 2nd year, 3rd year, 5th year, 8 years and 10 years). We used the Newcastle-Ottawa scale to assess the methodological quality of the studies. Statistical analysis was performed using Review Manager Metaview module version 5.2.11 software. The results were presented as relative risk (RR) and its heterogeneity were analyzed using the chi-square and I² statistics. In the second component, we performed a historical cohort study, among 2001 and 2006, in adult patients undergoing kidney transplantation and who made use of immunosuppressive drugs supplied by the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (azathioprine, cyclosporine, mycophenolate sodium, mycophenolate mofetil, sirolimus and tacrolimus). Participants were identified through probabilistic linkage of administrative data from hospital information (SIH / SUS), outpatient (APAC / SIA) and mortality (SIM) systems. Analyzes were stratified by gender for selected characteristics, using chi-square, Student's t or Mann-Whitney tests. To estimate the cumulative probability of patient and graft survival, we used non-parametric Kaplan-Meier method. Comparison of the curves for different

subgroups, male and female, was based on the log-rank test significance level and for all analyzes was considered the value of 0.05. Results: i. Systematic literature review: 30 studies were included and the results were organized according to the recipient gender, the donor gender and donor gender and TR receiver at the same time in different combinations. We observed worse graft and patient survival for the combination - female donor to male recipient. ii. Historical cohort: 19,726 patients, 11,131 (56.4%) males were included. Predominated the initial use of cyclosporine and mycophenolate for both men and women. At 72 months of follow-up, the overall rate of graft and patient survival, was, respectively, 94.9% and 90.8%. There were significant differences for age, region of birth, year of transplantation and immunosuppressive therapy. The rate of graft survival was 95.2% and 94.6% respectively for men and women, without statistical significance. The survival rate was 91.7% and 90.1%, respectively, for men and women ($p < 0.000$). Conclusion: The results of the systematic review and analysis of the historical cohort characteristics by sex, showed statistically significant differences between men and women. Better assessment of patients' risk profiles by gender may offer the opportunity for greater individualization of immunosuppression after renal transplantation.

Keywords: Kidney transplantation, gender difference, maintenance therapy, survival.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma da seleção de estudos para a revisão sistemática.....	55
Figura 2 -	Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador de transplante renal.....	62
Figura 3 -	Metanálise para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do receptor de transplante renal.....	68
Figura 4 -	Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do receptor de transplante renal.....	68
Figura 5 -	Metanálise para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DFRM).....	78
Figura 6 -	Resultados das metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DFRM).....	79
Figura 7 -	Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DFRF).....	81
Figura 8 -	Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DFRF).....	82
Figura 9 -	Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DMRF).....	83
Figura 10 -	Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DMRF).....	84
Figura 11 -	Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRF vs DFRF).....	85
Figura 12 -	Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRF vs DFRF).....	86

Figura 13 -	Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRF vs DFRM).....	88
Figura 14 -	Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRF vs DFRM).....	89
Figura 15 -	Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DFRF vs DFRM).....	90
Figura 16 -	Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DFRF vs DFRM).....	91
Figura 17 -	Sobrevida do enxerto de acordo o gênero, durante o período de acompanhamento (TEMPACM).....	98
Figura 18 -	Sobrevida do paciente de acordo com o gênero censurada por perda do enxerto, durante o período de acompanhamento (TEMPACM).....	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Busca bibliográfica para estudos observacionais realizada em 12/12/2013.....	48
Tabela 2 -	Características gerais dos estudos incluídos na comparação de gênero do doador.....	57
Tabela 3 -	Distribuição dos escores da Escala de Newcastle dos estudos incluídos.....	58
Tabela 4	Resumo das metanálises para sobrevida do enxerto e sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador de transplante renal.....	61
Tabela 5 -	Características gerais dos estudos incluídos na comparação de gênero do receptor.....	64
Tabela 6 -	Distribuição dos escores da Escala de Newcastle dos estudos incluídos.....	65
Tabela 7 -	Resumo das metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do receptor de transplante renal.....	67
Tabela 8 -	Características gerais dos estudos incluídos na comparação de gênero do doador/receptor.....	70
Tabela 9 -	Distribuição dos escores da Escala de Newcastle dos estudos incluídos.....	72
Tabela 10 -	Resumo das metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal.....	76
Tabela 11 -	Resumo das metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero dos doadores do receptor de transplante renal.....	77
Tabela 12 -	Características descritivas dos pacientes que realizaram transplante renal, em terapia de manutenção pelo SUS, entre 2001 a 2006 (n = 19726).....	92
Tabela 13 -	Análise estratificada por gênero dos pacientes que realizaram transplante renal, em terapia de manutenção pelo SUS, entre 2001 a 2006 (n = 19726).....	95
Tabela 14 -	Análise de sobrevida do enxerto pelo método de Kaplan-Meier em pacientes transplantados renais, tratados no SUS, durante o período de acompanhamento da coorte entre 2001	99

	a 2006 n=19.726).....	
Tabela 15 -	Análise de sobrevida do paciente pelo método de Kaplan-Meier em pacientes transplantados renais, tratados no SUS, durante o período de acompanhamento da coorte entre 2001 a 2006 (n=19726).....	104
Tabela 16 -	Taxas de sobrevida e tempo de sobrevida média do enxerto e do paciente por ano de acompanhamento segundo gênero (n=19.726).....	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AZA	Azatioprina
BH	Belo Horizonte
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIHDOTT's	Comissões intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes
CMV	Citomegalovírus
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CsA	Ciclosporina
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
EVE	Everolimo
EUA	Estados Unidos da América
GPFE	Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia
HA	Hipertensão Arterial
HD	Hemodiálise
HLA	Human Leukocyte Antigen
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
MG	Minas Gerais
MMF	Micofenolato de Mofetila
MMS	Micofenolato de Sódio
PMP	Por milhão de população
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PRA	Painel de reatividade contra painel de linfócitos
QV	Qualidade de vida
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SIR	Sirolimo

SUS	Sistema Único de Saúde
TAC	Tacrolimo
TR	Transplante Renal
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC).....	22
2.2 TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA(TRS).....	24
2.2.1 Diálise.....	25
2.2.2 Transplante Renal (TR).....	28
2.3 IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL.....	31
2.3.1 Efetividade e segurança do tratamento da manutenção da imunossupressão.....	34
2.4 DIFERENÇAS DE GÊNERO NA DOENÇA CRÔNICA RENAL.....	36
I. Diagnóstico de base da DRC.....	37
II. Doença Renal Crônica.....	38
III. Terapia Renal Substitutiva.....	39
III.1 Diálise.....	39
III.2 Transplante Renal.....	40
III.2.1 Diferenças de gênero na doação de rins.....	41
III.2.2 Diferenças de gênero no acesso ao transplante de rins.....	42
III.2.3 Diferenças de gênero nos resultados dos receptores de rins.....	44
3 OBJETIVOS.....	46
3.1 OBJETIVO GERAL.....	46
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
4 MÉTODOS.....	47
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	47
4.1.1 Critérios de elegibilidade.....	47
4.1.2 Bases de dados e Estratégia de busca.....	47
4.1.3 Seleção dos estudos e coleta de dados.....	49

4.1.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	49
4.1.5 Síntese dos dados.....	49
4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO- COORTE HISTÓRICA DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	50
4.2.1. Desenho do estudo.....	50
4.2.2 População do estudo.....	51
4.2.3 Variáveis.....	51
4.2.4 Análise de dados.....	52
4.2.5 Aspectos Éticos.....	53
5 RESULTADOS.....	54
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	54
5.1.1 Comparação por gênero do doador	56
5.1.1.1 <i>Características gerais dos estudos</i>	56
5.1.1.2 <i>Qualidade Metodológica</i>	58
5.1.1.3 <i>Medidas de resultados</i>	58
5.1.1.4 <i>Metanálises</i>	59
5.1.2. Comparação por gênero do receptor.....	63
5.1.2.1 <i>Características gerais dos estudos</i>	63
5.1.2.2 <i>Qualidade Metodológica</i>	65
5.1.2.3 <i>Medidas de resultados</i>	65
5.1.2.4 <i>Metanálises</i>	66
5.1.3 Comparação por gênero do doador/receptor.....	69
5.1.3.1 <i>Características gerais dos estudos</i>	69
5.1.3.2 <i>Qualidade Metodológica</i>	70
5.1.3.3 <i>Medida de Resultados</i>	72
5.1.3.4 <i>Metanálises</i>	74
i. <u>DMRM vs DFRM</u>	75

ii.	<u>DMRM vs DFRF</u>	79
iii.	<u>DMRM vs DMRF</u>	82
iv.	<u>DMRF vs DFRF</u>	84
v.	<u>DMRF vs DFRM</u>	86
vi.	<u>DFRF vs DFRM</u>	89
5.2	COORTE HISTÓRICA.....	91
5.2.1	Estatística Descritiva.....	91
5.2.2	Análises Estratificadas por Gênero.....	94
5.2.3	Análises de sobrevida.....	96
	Sobrevida do enxerto.....	96
	Sobrevida do paciente.....	102
6	DISCUSSÃO	109
6.1	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	109
6.2	COORTE HISTÓRICA.....	111
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
	ANEXOS	135

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC), mais comumente definida como a função renal prejudicada persistente, é um problema grave de saúde pública atingida por desigualdades na incidência, prevalência e complicações em questões de gênero, raça/etnia e *status* socioeconômico. O aumento progressivo de indivíduos com DRC, no Brasil e no mundo, está associado ao envelhecimento da população e a morbididades, como hipertensão arterial e diabetes *mellitus* (KDIGO, 2013; SESSO *et al.*, 2011; NORRIS & NISSENSON, 2008).

Para reduzir a progressão da doença, é necessário aumentar os esforços para promover o diagnóstico precoce da doença renal crônica. Sem os cuidados adequados, a DRC leva a complicações da função renal reduzida, aumento do risco de doenças cardiovasculares e, em última instância, insuficiência renal, necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) no estágio final da doença renal e morte (KDIGO, 2013). A DRC estágio cinco ou estágio final da doença renal está relacionado com grau de lesão renal ou ritmo de filtração glomerular menor que 15 ml/min/1,73m² por período igual ou maior que três meses requerendo TRS (por exemplo, hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal) (KDIGO, 2013). A incidência e a prevalência elevadas da DRC estágio cinco implicam em manter grande número de pacientes em TRS que gera alto custo para o sistema de saúde.

O transplante renal (TR) é, atualmente, considerado a melhor alternativa terapêutica (KONTODIMOPOULOS, 2008; HOWARD, 2009; PEROVIC, 2009). Estudo demonstrou que a sobrevida dos pacientes com DRC estágio cinco que realizaram o transplante é superior a dos pacientes iniciando TRS em outras modalidades como a hemodiálise e a diálise peritoneal. De 90.356 pacientes em TRS acompanhados no Brasil, entre 2000 a 2004, foram a óbito 45% dos pacientes não transplantados e apenas 7% dos que realizaram transplante (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010b). O transplante renal também é mais custo-efetivo porque o gasto com os pacientes transplantados é inferior ao gasto com pacientes em outras modalidades de tratamento, além de proporcionar o benefício de melhor qualidade de vida (MACHNICKI *et al.*, 2006).

O sucesso do transplante está relacionado ao desenvolvimento de agentes imunossupressores potentes e eficazes, com baixa incidência de rejeição aguda e aumento de sobrevida do enxerto e do paciente (KDIGO, 2013; SESSO *et al.*, 2011). No entanto, a escolha de um esquema ideal para a manutenção do transplante renal é, ainda, complexa. Devem-se considerar, além da efetividade do medicamento, as características individuais do paciente (fatores de risco imunológico e não imunológicos), o tipo de doador (vivo ou cadáver), os efeitos colaterais indesejados assim como o custo do tratamento (BRASIL, 2012; GENTIL *et al.*, 2009).

Os clínicos devem ajustar e monitorar continuamente a imunossupressão em longo prazo baseando-se em episódios de rejeição, incidências de infecções, tumores e efeitos metabólicos. A prescrição da imunossupressão é um processo dinâmico dependente de complicações pós-transplante do paciente, da tolerância à medicação e deverá transitar de um regime adequado para todos para uma abordagem terapêutica individualizada (SPRANGERS *et al.*, 2011). Adicionalmente, estudos têm descrito importantes e diferentes determinantes individuais entre gênero, relacionadas à farmacocinética, susceptibilidade para efeitos adversos, fatores hormonais além de fatores socioculturais e comportamentais que podem influenciar a resposta a um determinado tratamento terapêutico (ANDERSON, 2005; GOCHFELD, 2007).

As diferenças entre gênero acarretam disparidades relacionadas à doença de base que levam ao transplante renal, a incidência, prevalência e progressão da DRC e tratamento dessas doenças (CSETE, 2008; SILBIGER & NEUGARTEN, 2008; GALLIENI *et al.*, 2012). Entre os diagnósticos de base destacam-se *diabetes mellitus*, hipertensão e as glomerulonefrites. Os homens têm maior prevalência de hipertensão se comparado com as mulheres sendo mais comum em homens do que em mulheres antes da menopausa (REYES *et al.*, 2005). Homens possuem maior incidência de diabetes que mulheres (MEISINGER *et al.*, 2002), Homens que desenvolvem lúpus eritematoso sistêmico, uma das glomerulonefrites mais comuns, apresentam uma incidência de doença renal que pode ser similar ou maior que as mulheres e, frequentemente com pior prognóstico (GALLIENI *et al.*, 2012).

A incidência da DRC estágio cinco é maior entre os homens, a doença progride de forma mais rápida, e a modalidade hemodiálise é a TRS mais utilizada por eles (SILBIGER & NEUGARTEN, 2008; GALLIENI *et al.*, 2012).

Questões de gêneros relacionadas ao transplante são relatadas na literatura, observadas na clínica há algum tempo e afetam os resultados em muitos níveis. As mulheres têm menor acesso ao transplante acentuado pelo envelhecimento e, em contrapartida, representam em torno de 65% dos doadores vivos de rins (CSETE, 2008; SEGEV, 2009). O tempo de espera na fila de transplante também tem sido associado com a idade, raça e localização geográfica (HILARY *et al.*, 2005).

Quanto aos resultados do transplante renal, as mulheres apresentam um risco aumentado de rejeição aguda e diminuído de rejeição crônica. Esses eventos são idade dependente e aumentam com o envelhecimento (MEIER-KRIESCHE *et al.*, 2001; GALLIENI *et al.*, 2012). A etiologia dessas diferenças ainda não é conhecida, mas provavelmente reflete diferenças hormonais, imunológicas e envelhecimento (MEIER-KRIESCHE *et al.*, 2001).

A sobrevida, após o transplante renal, é maior entre as mulheres (GLYDA *et al.*, 2011; GALLIENI *et al.*, 2012), mas os dados são discordantes na literatura. Em um estudo na África do Sul, observou-se pior sobrevida entre as mulheres, mas não houve diferenças significativas entre sobrevida do enxerto entre gêneros (MOOSA *et al.*, 2003). Em outro estudo, não foram observadas diferenças entre gênero quanto à sobrevida do pacientes e do enxerto (NYBERG *et al.* 1997).

Conhecer as diferenças entre gênero é necessário para identificar possíveis barreiras no sentido de obter os resultados ideais, e desenvolver intervenções para superar essas barreiras. Esta investigação, ao focar seu olhar sobre as diferenças entre gênero na efetividade clínica da terapia imunossupressora de manutenção do transplante renal, poderá promover melhor compreensão dessas diferenças e proporcionar cuidados à saúde mais eficientes, contribuir para a elaboração de protocolos clínicos e promover melhores resultados em longo prazo para os pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

A incidência e a prevalência de indivíduos com doenças renais são elevadas e têm aumentado progressivamente, a cada ano, no Brasil e em todo o mundo. Estima-se que existam mais de dois milhões de brasileiros portadores de algum grau de disfunção renal (SBN, 2007).

A DRC consiste em lesão e perda lenta, progressiva irreversível das funções renais e, em sua fase mais avançada, os rins não são mais capazes de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrolítico do indivíduo e podem afetar o funcionamento de todos os outros órgãos do corpo (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007; KDIGO, 2013). O principal marcador fisiológico da DRC é a taxa de filtração glomerular (TFG). À medida que a insuficiência renal progride, a TFG diminui (KDIGO, 2013). Para reduzir a progressão da doença, é necessário aumentar os esforços para promover o diagnóstico precoce da DRC. Sem os cuidados adequados, a DRC leva a complicações da função renal reduzida, aumento do risco de doenças cardiovasculares e, em última instância, insuficiência renal, necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) e morte (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007; KDIGO, 2013).

A DRC é definida como anormalidade por um período igual ou maior que três meses da função renal, com apresentação da TFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou TFG $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, mas com evidência de lesão da estrutura renal, alteração em exame de imagem renal ou uma anormalidade urinária como, por exemplo, hematúria glomerular e/ou microalbuminúria/proteinúria. A DRC pode ser classificada em cinco estágios com base na TFG (exceto na fase I, onde a TFG é normal, mas inclui alguma evidência de lesão renal). Pacientes com estágio cinco (TFG menor que $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$), ou doença crônica terminal (DRCT), apresentam perda irreversível dos rins e necessitam de TRS (KDIGO, 2013).

Entre as morbidades que podem conduzir à DRC, conhecidas como doenças de base, destacam-se *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial (HA), ser portador de outras doenças renal (glomerulonefrite, rim policístico, malformações congênita,

etc.), antecedentes de doença cardiovascular, história familiar de DRC, o envelhecimento e ser negro (SBN, 2013; SESSO, 2006).

A hipertensão arterial e a diabetes são responsáveis por 62,3% dos pacientes que estão em tratamento dialítico (SBN, 2012). A população acima de 60 anos representou, no ano de 2010, 10,8% da população brasileira (em torno de 20 milhões), e projeta-se que em 2020 representará 14% (IBGE, 2011). Além do crescimento absoluto e relativo da população idosa ao longo dos anos, o número de hipertensos e de diabéticos sem diagnóstico e sem tratamento adequado é elevado no Brasil, indicando uma grande perspectiva de aumento do número de pacientes que poderão desenvolver DRC (SBN, 2007).

No Brasil, existem poucos dados expressivos disponíveis sobre a prevalência e a incidência da DRC assim como aqueles referentes à morbidade, mortalidade e hospitalizações. Na maioria das vezes, essas mensurações/monitoramentos são feitos com base em fontes de informações de saúde como o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e os sistemas que geram pagamentos como Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e o Subsistema de Autorização de Procedimentos da Alta Complexidade (APAC) (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007; SANCHO *et al.*, 2008;). Um estudo populacional realizado com 58.746 pacientes registrados na Base Nacional em Terapia Renal Substitutiva (Base TRS), no Brasil, mostrou que a prevalência de pacientes em TRS aumentou de 354 por milhão de população (pmp), em 2000, para 431 pmp, em 2004 (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010b), representando um crescimento médio de 5,5%. Em 2010, a prevalência chegou a 483 pmp e o crescimento em relação aos quatro últimos anos anteriores foi de 6,5% ao ano (SESSO *et al.*, 2011). Esse aumento progressivo de pacientes em TRS torna preocupante a situação do atendimento a esses pacientes nos próximos anos.

O Brasil acompanha a tendência de crescimento da incidência da DRC dos países desenvolvidos e os da América Latina. Entretanto, apresentou no ano de 2007, metade da incidência da DRC quando comparado com os Estados Unidos da América (EUA) (141 vs. 361 ppm) e um terço da prevalência (391 vs. 1.698,4 ppm). A taxa de prevalência é também menor quando comparada com Itália, França e Alemanha (ERA-EDTA, 2009; SBN, 2007; USDRS, 2009). Esses dados podem

indicar um subdiagnóstico da doença e/ou menor sobrevida dos pacientes diabéticos e hipertensos que podem morrer antes de desenvolver a DRC.

Nos EUA, os pacientes com a DRC são registrados em um sistema nacional, *United States Renal Data System* (USRDS), que coleta, analisa e disponibiliza informações sobre essa doença (USRDS, 2009). Nesse país, a prevalência de pacientes com DRC em estágio cinco aumentou de 10.000 em 1973 para 547.982 em 2008, representando, anualmente, um custo em torno de 40 bilhões de dólares e mortalidade aproximadamente de 25% (BETHESDA *et al.*, 2010). A análise dos dados obtidos pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), realizada entre 1999 e 2004, mostrou que 16,8% da população maior de 20 anos dos EUA apresentavam DRC nos estágios um a quatro, comparada com 14,5% de 1988-1994 (SNYDER *et al.*, 2009). A prevalência de DRC, em 2009, foi de 1.738 pmp e, desde 2002, apresenta um crescimento anual de aproximadamente 2% (USRDS, 2011). Na América Latina, essa prevalência foi de 167,8 pmp em 2005 (CUSUMANO & GONZALEZ BEDAT, 2008).

Pacientes com DRC apresentam elevadas taxas de mortalidade, morbidades, especialmente, doenças cardiovasculares, hospitalizações com importantes implicações socioeconômicas e na qualidade de vida dos mesmos. É importante ressaltar que a DRC pode ser diagnosticada por exames laboratoriais simples, de baixo custo e seu tratamento pode impedir ou retardar a evolução para estágios mais avançados (GALLIENI *et al.*, 2012; KDIGO, 2013).

2.2 TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA (TRS)

As modalidades de tratamento da DRC têm por objetivos a prevenção, o acompanhamento e a intervenção das complicações e comorbidades. Para manter a sobrevida do indivíduo com estágio final da doença crônica é necessária a utilização de métodos de filtragem artificial do sangue, procedimento denominado TRS. A TRS possui as seguintes modalidades: a diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) e o transplante renal. A escolha entre as opções terapêuticas deve levar em consideração diversos fatores, incluindo a idade do paciente, a presença de comorbidades, a possibilidade de realização do transplante e a opção do paciente.

Essas terapias, no Brasil, são autorizadas, regulamentadas e subsidiadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2002; BRASIL, 2005; CHERCHIGLIA *et al.*, 2007; SBN, 2007).

Em 2004, foi aprovada, no Brasil, a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal, na qual são direcionadas ações específicas em favor do transplante, incluindo a terapia renal de substituição (BRASIL, 2004). A TRS consiste em procedimentos considerados de alta complexidade e fazem parte do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional (BRASIL, 2004).

2.2.1 Diálise

A diálise pode ser disponibilizada em dois tipos: hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP). Quando não existem contraindicações, a escolha do tipo de tratamento pode se basear na preferência do paciente, uma vez que não há evidências que suportem a superioridade de um dos métodos quanto à sobrevivência do paciente (SESSO *et al.*, 2011).

A hemodiálise (HD) é o processo de remoção das toxinas, excesso de água e sais minerais do sangue realizado fora do organismo. Ocorre a passagem do sangue por um tubo o qual é bombeado até o dialisador ou rim artificial composta por dois compartimentos, um por onde circula o sangue e outro por onde circula a solução de diálise. Após o processo de filtração, o sangue retorna ao corpo do paciente, por meio de outro tubo. Para que o sangue seja filtrado, é necessária a colocação de um cateter ou a confecção de uma fístula arteriovenosa para tornar a veia mais calibrosa e permitir o fluxo de sangue adequado para ser filtrado. A hemodiálise é realizada em clínicas especializadas, com o auxílio de uma máquina e, em geral, é realizada três vezes por semana durante quatro horas/dia (SBN, 2007).

Na diálise peritoneal (DP), o sangue é filtrado por meio de um dos filtros naturais do próprio organismo, a membrana peritoneal, a qual reveste a cavidade abdominal. É implantado um cateter flexível intra-abdominal no paciente e, por meio desse, é feita a infusão de uma solução salina com dextrose na cavidade peritoneal. Essa solução conhecida como “banho de diálise”, entrará em contato com a membrana peritoneal,

a qual filtra os resíduos e fluidos do sangue. Após um período de permanência na cavidade abdominal, o banho de diálise fica saturado de substâncias tóxicas é, então, drenado e retirado, sendo feita em seguida a infusão de novo banho de diálise. Em geral, são feitas de 3 a 6 trocas de líquido ao longo do dia (SBN, 2007; DAUGIRDAS *et al.*, 2003).

Os procedimentos de infusão e drenagem da solução são realizados, de acordo com a prescrição médica, podendo ser de três diferentes modalidades: a ambulatorial contínua (DPAC), a automática (DPA) e a intermitente (DPI). A Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua – DPAC é um processo contínuo, onde a troca do banho de diálise é realizada manualmente pelo indivíduo ou por algum familiar, em média quatro vezes ao dia. A diálise peritoneal é uma forma segura de tratamento que pode ser feita na própria casa do paciente, ou ainda no local de trabalho desde que tenha condições adequadas (SBN, 2007; DAUGIRDAS *et al.*, 2003).

Na Diálise Peritoneal Automática – DPA, as trocas são realizadas de forma automática, durante a noite, com a ajuda de uma máquina, portátil, conhecida como cicladora. Com esse tratamento noturno, o paciente fica liberado da necessidade de trocas durante o dia (SBN, 2007; DAUGIRDAS *et al.*, 2003).

Na Diálise Peritoneal Intermitente (DPI), o tratamento tem duração de cerca de 20 horas, em ambiente hospitalar, com trocas a cada uma ou duas horas, duas vezes por semana (40 a 60 litros). No período entre as diálises, o abdômen fica seco (DAUGIRDAS *et al.*, 2003)

As diálises podem levar o paciente a um estado de estresse físico e emocional impossibilitando de viagens prolongadas. Além disso, durante a hemodiálise ou em decorrência dessas podem ocorrer complicações clínicas, como hipotensão arterial, câimbras, náuseas e vômitos, cefaleia, dor, prurido, febre, calafrios, diarreia e infecção, diminuindo o potencial dos benefícios do tratamento (CASTRO, 2001, SOUZA TERRA *et al.*, 2010).

Entre 2000 e 2004, em um estudo prospectivo não concorrente, a partir de dados da Base Nacional em Terapias Renais Substitutivas, no Brasil, observou-se que de 90.356 pacientes iniciando a diálise, 89% realizavam hemodiálise. A maioria

apresentava causa indeterminada como principal causa básica da DRC, seguida da hipertensão e outras doenças cardiovasculares, diabetes e glomerulonefrites. Desses pacientes, 7% realizaram transplante renal (doadores vivos ou não) e 42% evoluíram para o óbito (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010b).

Em 2010, de acordo com o censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estimou-se que mais de 92.000 brasileiros estavam em tratamento da doença por meio de diálise, o que representou um gasto anual em torno de dois bilhões de reais e mortalidade anual bruta de 18% (SESSO *et al.*, 2011). Em julho de 2012, segundo dados do censo da SBN sobre os pacientes com DRC em diálise utilizando questionário preenchido on-line pelas unidades de diálise do Brasil, o número total estimado de pacientes em diálise no país era de 97.586 para 39,1% unidades de serviço que responderam ao censo. O número de pacientes que iniciaram tratamento em 2012 foi 34.366. Dos pacientes prevalentes, 31,9% tinham idade maior ou igual a 65 anos, 91,6% estavam em hemodiálise e 8,4% em diálise peritoneal, 30.447 (31,2%) estavam em fila de espera para transplante. A taxa anual de mortalidade bruta foi de 18,8% (SESSO *et al.*, 2014).

Embora as terapias substitutivas dialíticas objetivem alcançar a melhoria da qualidade de vida e ao aumento da sobrevida do paciente renal crônico, ocasionam limitações significativas pela obrigatoriedade de tratamento contínuo, com realização de sessões de diálise prolongadas e frequentes durante a semana. Em um estudo, realizado em uma clínica de hemodiálise de Curitiba, que avaliou a qualidade de vida dos pacientes, conclui-se que grande parte dos pacientes (80,2%) relatou que não sabiam o que fazer com a vida. Quando solicitados a falar se tinham projetos para o futuro, apenas 66,7% responderam a questão e, dentre esses, muitos apontaram o transplante renal como o grande projeto de suas vidas (TRENTINI *et al.*, 2004).

Em outro estudo, em uma amostra representativa das unidades de diálise e centros transplantadores contratados pelo SUS, com objetivo de avaliar a qualidade de vida (QV), foram entrevistados, em 2007, 3.036 pacientes. Desses, 1.621 (53,4%) estavam em HD, 788 (26%) em DP e 627 (20,6%) em TR. A QV se mostrou substancialmente reduzida em ambas as modalidades de diálise (HD e DP) com piores resultados para pacientes em DP em todas as dimensões, especialmente na

que diz respeito às atividades usuais. De modo geral, os pacientes apresentaram os maiores prejuízos nas dimensões dor/desconforto, ansiedade/depressão e atividades usuais. Observou-se que pacientes transplantados possuíam melhor QV. Assim como também, os mais jovens, aqueles do sexo masculino, melhor classe social, não necessitavam de internação e de consultas extras e apresentaram menos comorbidades (ALVARES *et al.*, 2013).

No Brasil, os gastos, para o SUS, com os pacientes em TRS, uma vez que esse é em torno de 95% dos gastos com o tratamento renal, atingiram US\$400 mil no ano de 2004, sendo US\$300 mil utilizados para a cobertura das sessões dialíticas (SESSO, *et al.*, 2007). Os pacientes que iniciaram o tratamento dialítico em diálise peritoneal apresentaram gasto médio anual cerca de 20% maior que aqueles que iniciaram em hemodiálise (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010a).

Estudo comprovou que o custo com a TRS, por meio de hemodiálise, é aproximadamente três vezes e meio maior que o custo do TR, além disso, o paciente que realiza o TR possui a melhor qualidade de vida (PEROVIC, 2009). Em outro artigo de revisão concluiu-se que o TR foi a melhor alternativa, tanto do ponto de vista clínico, quanto social e econômico (JUST *et al.*, 2008).

2.2.2 Transplante Renal (TR)

O transplante é um procedimento cirúrgico que consiste na transferência de um órgão ou tecido de um indivíduo para outro, com o objetivo de suprir ou compensar uma função perdida. No transplante renal, implanta-se um rim funcionando em um paciente portador de DRCT (ABTO, 2013).

O êxito do primeiro transplante de um dador vivo ocorreu em meados da década de 1950. Desde então, os doadores vivos passaram a serem fornecedores preferenciais de rins, fígados, pulmões, pâncreas, de córneas, ossos e até mesmo os corações. A doação de órgãos é afetada por fatores legais, culturais, religiosos e raciais, bem como por considerações de saúde (STEINMAN, 2006).

O doador para transplante renal pode ser vivo relacionado (parente), vivo não-relacionado (não parente) ou doador cadáver. Considera-se doador vivo relacionado

o parentesco consanguíneo, na linha reta ou colateral, até o quarto grau inclusive. A Lei nº 10.211(2001) autoriza o transplante entre cônjuges, porém, há necessidade de autorização judicial nos casos de doadores vivos que não se enquadram nas possibilidades citadas (SBN, 2006; ABTO, 2009).

O transplante renal com doador vivo não-relacionado pode ser justificado se o doador é o cônjuge, e em algumas situações em casos de amizade próxima (emocionalmente relacionados), desde que sejam asseguradas as intenções de doação puramente altruístas, e que transações comerciais sejam excluídas (SBN, 2006; ABTO, 2009).

O transplante renal com doador cadáver ou falecido é feito quando os potenciais doadores são pacientes em coma irreversível, com ausência da função cerebral, apesar de manutenção da respiração (por meio de sistemas de suporte respiratório) e dos batimentos cardíacos. No caso, deve ser feito o contato com equipes de procura de órgãos e entrevista com familiares. O paciente em coma profundo será considerado potencial doador cadáver quando constatado o quadro de morte encefálica, segundo parâmetros definidos pelo Conselho Federal de Medicina. Também são incluídos doadores com parada cardíaca recente ou doadores sem batimentos cardíacos, nos quais são possíveis a retirada de órgãos, em especial os rins (SBN, 2006; ABTO, 2009).

Em 1997, com a lei nº 9.434, foi criado o Sistema Nacional de Transplantes e utilizado o consentimento presumido, no qual o cidadão contrário à doação necessitava registrar sua decisão em vida. Subordinado a esse Sistema, foram criadas as Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) para cada Estado brasileiro e os Cadastros Técnicos (lista única) para distribuição dos órgãos e tecidos doados. Foram também destinados recursos financeiros para o pagamento do processo de doação. A captação do enxerto para a realização do transplante seria por meio de um sistema regionalizado com uma única lista nacional de espera que possuía centrais estaduais de distribuição de órgãos em todo o país. Esse sistema seria gerenciado por uma CNCDO. Em virtude do não respaldo na sociedade brasileira, em 2001, por meio da lei nº 10.211, voltou-se a utilizar o consentimento informado (BRASIL, 2001). A partir de 2001, por determinação da portaria GM/MS nº 905/2000, foram criadas as Comissões intra-hospitalares de

Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT's), as quais passam a ter importante papel no processo de doação-transplante. Em 2009, houve nova regulamentação dos transplantes, por meio da portaria GM/MS no 2.600/2009. Dentre as novas regras estão incluídas as doações inter vivos de doadores não aparentados. Atualmente, esse tipo de procedimento precisa ser autorizado pela justiça. De acordo com o novo regulamento, o transplante precisará passar pelo crivo de uma comissão de ética formada por funcionários do hospital onde será realizado o procedimento. Só com a aprovação dessa comissão é que o caso segue para análise judicial (BRASIL, 2009a)

O SUS subsidia 95% dos transplantes, incluindo procedimento cirúrgico, medicação e acompanhamento necessários ao pós-transplante. Para a realização dessa intervenção, são necessárias avaliações médica, cirúrgica e psicossocial do paciente, realização de exames e verificação da compatibilidade do possível doador em relação aos antígenos leucocitários humanos (HLA). Os transplantes renais são realizados com doadores vivos ou cadáveres, obedecendo à legislação específica brasileira para a regulamentação da disponibilização de órgãos para transplantes, qualquer que seja o tipo de doador. O reconhecimento dos benefícios do transplante tem levado ao aumento do número de pacientes esperando por um órgão. Entretanto, o suprimento de rim humano para o procedimento é pequeno, o que ocasiona o aumento da fila e maior tempo de espera (MACHADO *et al.*, 2012).

O Brasil se situa, no contexto internacional, como o segundo país em número absoluto de transplante de rim (5385), precedido apenas pelos dos EUA (15549) (entre 30 países), (IRODAT, 2012). Observa-se um ritmo de progressão, tendo dobrado o número de doadores de órgãos nos últimos anos, de seis para mais de treze pmp. Isso se deve, principalmente, devido ao aprimoramento dos programas de doação de órgãos e o comprometimento dos profissionais de saúde (ABTO, 2013).

Apesar de o Brasil ser o país, no mundo, que mais realiza transplantes na rede pública, esse número ainda não é suficiente diante do número de pacientes com doença renal crônica estágio cinco. Em dezembro de 2012, existiam 20.021 pessoas na fila de espera para TR, sendo que desses 8.934 residiam em São Paulo e 2.442 em Minas Gerais. Foram realizados, no mesmo ano, 5.385 transplantes. A maioria

das doações e dos transplantes de órgãos ocorre nas capitais dos estados. Em Minas Gerais 75% dos transplantes de rins ocorreram em hospitais localizados em Belo Horizonte em 2012 (ABTO, 2013).

Em 2013, o número de transplantados cresceu apenas 0,4% (5.433), não atingindo a meta de 5.700. Houve um aumento de 3,8% no número de transplantes com doadores cadáveres e uma queda de 8,4% com doador vivo. A taxa de 7,2 transplantes renais com doador vivo pmp é a mais baixa dos últimos 15 anos, e distancia muito da meta prevista para 2017 (15 transplantes com doador vivo pmp). Os resultados dos transplantes renais foram considerados bons, com sobrevida em quatro anos de acompanhamento do paciente (95% e 88%) e do enxerto (90% e 78%), respectivamente, para doador vivo e cadáveres. Entretanto, não havia dados evolutivos referentes a 22% dos transplantes (ABTO, 2014).

O TR é o tratamento de escolha para pacientes com DRCT que não apresentam contraindicações ao procedimento e, além de ser mais custo-efetivo do que os tratamentos dialíticos, o TR oferece melhor sobrevida e qualidade de vida (MACHADO, 2012).

2.3 IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL

Além de subsidiar a TRS, o SUS disponibiliza medicamentos e acompanhamentos necessários ao pós-transplante, o que tem gerado aumento expressivo nos gastos dos recursos públicos. O componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) do SUS (BRASIL, 2009b) se responsabiliza pela dispensação dos medicamentos imunossupressores descritos no PCDT para o transplante renal, estabelecido pela Portaria N° 666, de 17 de Julho de 2012 (BRASIL, 2012). A sua estruturação permite aos usuários do sistema utilizar medicamentos que poderiam ser de difícil aquisição devido ao seu alto custo, o que garante o direito dos cidadãos a uma assistência terapêutica integral e universal (BRASIL, 2009b).

Alguns fatores têm contribuído para que o transplante renal seja considerado a melhor opção para o portador de DRC. Entre eles, ressalta-se o avanço tecnológico no que diz respeito à terapia de imunossupressão para a prevenção de rejeições agudas e/ou crônicas do enxerto foi determinante para que o transplante renal fosse

considerado a melhor opção para o paciente de DRC. O esquema imunossupressor é instituído na terapia de indução e na terapia de manutenção. A terapia de indução ou inicial é o tratamento utilizado no período transoperatório (até uma semana), e a terapia de manutenção é utilizada no período posterior. O objetivo geral da imunossupressão é evitar a rejeição do órgão ou tecido transplantado, com aumento da sobrevida do enxerto e do paciente. Constituem objetivos específicos da terapia medicamentosa, estabelecer o estado de imunossupressão, referindo-se ao tratamento utilizado no momento do transplante, manter o estado de imunossupressão, prevenir e tratar os episódios de rejeição aguda e crônica (BRASIL, 2012).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT 2002) e com a Consulta Pública N°7 de 24 de julho de 2008, a terapia de imunossupressão pós-transplante é baseada nos fatores: doador vivo e HLA idêntico, doador vivo e HLA não idêntico, doador falecido em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos (PRA < 50%) e doador falecido em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos (PRA ≥ 50%) e retransplantes. Aqueles pacientes considerados de alto risco (doador falecido e PRA ≥ 50%) para desenvolver rejeição, recebiam níveis adicionais de imunossupressão usando várias combinações dos agentes disponibilizados.

Em contrapartida, o novo PCDT (BRASIL, 2012), determina que para receptores de doador vivo (HLA idêntico ou distinto) ou falecido, recomenda-se o esquema de imunossupressão tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Alternativamente, o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado. Os precursores do ácido micofenólico (micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio) ficam reservados para as seguintes situações: intolerância comprovada a azatioprina, nefropatia crônica do enxerto comprovada com dados clínicos e histológicos; ou após rejeições recorrentes ou humorais ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpos. Na última situação, aconselha-se também reformulação de outros imunossupressores, como troca de ciclosporina por tacrolimo.

Mantém-se como um dos imunossupressores de manutenção preferenciais a azatioprina, pois ensaios clínicos recentes demonstraram resultados semelhantes

aos observados com micofenolato, inclusive para outros tipos de transplantes. Sendo assim, as evidências atuais mostram claramente, que em curto e longo prazo, são obtidos com azatioprina, no mínimo, os mesmos resultados alcançados com micofenolato (BRASIL, 2012).

O tacrolimo age como a ciclosporina, inibidor da calcineurina, porém tem sido mais utilizado. O ácido micofenólico é a forma ativa de um antibiótico com propriedades imunossupressoras, isolado a partir do cultivo de *Penicillium*. Há dois compostos disponíveis, micofenolato de mofetila (MMF) e micofenolato de sódio (MFS), que, após a absorção, são rapidamente convertidos em ácido micofenólico no fígado. Esses medicamentos podem ser usados em combinação com corticosteróide e inibidores da calcineurina. O sirolimo e o everolimo são inibidores da mTOR (mammalian target of rapamycin). O sirolimo foi o primeiro a ser utilizado e, por isso, é o mais conhecido. Trata-se de um antibiótico macrolídeo produzido pelo fungo *Streptomyce shygroscopicus*. A utilização desses imunossupressores deve ocorrer nas seguintes situações: em substituição aos inibidores de calcineurina, nos pacientes com neoplasia, em pacientes com nefrotoxicidade crônica histologicamente comprovada, em casos de retransplante, em pacientes previamente acometidos por tumor de Kaposi ou nas raras situações de pacientes com citomegalia resistente aos antivirais (BRASIL, 2012).

Após o conhecimento deste novo protocolo, a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) constituiu uma comissão interna para analisá-lo criticamente. Os pontos fortes do novo PCDT foram: a revisão bibliográfica realizada e a tentativa de definição diagnóstica de um número maior de situações clínicas observadas antes e após o TR. Entretanto, esse nível de detalhamento comprometeu significativamente a clareza da informação do novo protocolo em relação aos procedimentos e formas de tratamento que ora são recomendados e ora são obrigatórios (ABTO, 2013).

A ABTO divulgou um parecer com algumas críticas ao PCDT (2012), sendo as principais relacionadas à imunossupressão de manutenção: difícil definição de regimes de imunossupressão baseando-se exclusivamente na compatibilidade HLA; a maior parte dos centros de transplante tinham protocolos de imunossupressão bem definidos (com base na consulta pública de 2008) que utilizam há vários anos e

com os quais tinham larga experiência; havia necessidade da inclusão do receptor de rim de doador vivo haploidêntico; não havia evidências que demonstrassem que a eficácia da azatioprina seria comparável à do micofenolato em pacientes de maior risco para desenvolver rejeição aguda (baixa compatibilidade HLA, retransplantes, sensibilização HLA); a definição, pelo PCDT, de situações clínicas nas quais uma determinada combinação de medicamentos parecia mais apropriada era baseada somente na doença atual do paciente e não levava em consideração a sua condição clínica e a tolerabilidade ao regime proposto (ABTO, 2013).

2.3.1 Efetividade e segurança do tratamento da manutenção da imunossupressão

A base da terapia imunossupressora de manutenção é composta por glicocorticoides e inibidores de calcineurina que são utilizados em associação a outros imunossupressores com mecanismos de ações diferentes. As classes disponíveis para a terapia de manutenção no transplante renal são os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), antimetabólitos (azatioprina, e micofenolato de sódio/mofetila) e os inibidores da enzima mTOR- (sirolimo e everolimo) (BRASIL, 2012).

O sucesso em curto e longo prazo da terapia renal depende de vários fatores além do avanço tecnológico dos medicamentos. Outros aspectos, além das propriedades dos fármacos, devem ser considerados para a escolha do esquema imunossupressor. São fundamentais as características da população (riscos imunológicos e não imunológicos), do indivíduo (fatores socioeconômicos e culturais), a qualidade do doador, a infraestrutura (dispensação e monitorização dos fármacos) e a disponibilidade dos medicamentos no sistema de saúde. Os riscos imunológicos incluem maior grau de sensibilidade aos antígenos HLA, sensibilização prévia (porcentagem de resposta em painel de linfócitos > 50%), retransplantes e etnia (negra e hispânica). Os determinantes não imunológicos como doença renal de base, *status* de infecções virais (hepatite C, B ou citomegalovírus-CMV), índice de massa corporal elevado, doenças cardiovasculares, e perfil metabólico (dislipidemia, diabetes, etc) alteram a escolha do imunossupressor. A qualidade do enxerto avaliada pela idade do doador, causa da morte encefálica, doador falecido, tempo de

isquemia fria do órgão, tempo de isquemia quente e o tamanho do rim relacionado ao tamanho de receptor é determinante para maior risco de rejeição e para a função retardada do enxerto e demandam esquemas supressores diferenciados (SBN, 2006; SALOMÃO, 2007).

Os efeitos colaterais dos medicamentos imunossupressores podem ser definidos como efeitos gerais da supressão do sistema imune, respectivos aos agentes usados e aqueles efeitos específicos de cada medicamento. As complicações relacionadas à imunossupressão incluem aumento do risco de infecções, incluindo virais como citomegalovírus (CMV), herpes simples, herpes zoster e Epstein-Barr, e oportunistas por protozoários, fungos e infecções bacterianas. A supressão do sistema imune também está relacionada ao aumento de desenvolvimento de cânceres, especialmente, os linfoproliferativos. Os efeitos colaterais específicos dos medicamentos incluem aumento da hipertensão arterial sistêmica, hirsutismo ou alopecia, tremores, ganho de peso, hiperlipidemia, supressão da medula óssea, nefrotoxicidade e *diabete mellitus*. Desenvolvimento de diabetes após terapia renal aumenta o risco de eventos cardíacos, doença vascular periférica, falência do enxerto e morte (VICENTI *et al.*, 2007).

Portanto, a otimização das doses e dos esquemas terapêuticos de acordo com as especificidades individuais dos pacientes, a fim de manter a imunossupressão adequada com redução das rejeições agudas bem como da morbidade e mortalidade em longo prazo, é uma meta desafiadora no manejo clínico do transplante (KUYPERS *et al.*, 2003).

O grande avanço na terapia imunossupressora de transplante se deu somente na década de 80 com a introdução do primeiro inibidor de calcineurina, a ciclosporina (GARCIA *et al.*, 1989). Em um estudo na Espanha, que compara a influência da ciclosporina na sobrevida do enxerto em um, conclui-se que a sobrevida do enxerto de pacientes do gênero feminino que utilizaram a ciclosporina foi de 80,3% e do gênero masculino foi de 82,0%, contra 58,9% e 65,8%, respectivamente, para as mulheres e os homens que não utilizaram a ciclosporina (GARCIA, *et al.*, 1989).

Embora o tratamento com ciclosporina melhorou a taxa de sobrevivência dos enxertos a curto prazo, a melhora na sobrevida do enxerto a longo prazo é

desconhecida. Na década de 90, o tacrolimo, também inibidor de calcineurina, foi utilizado pela primeira vez em transplante de fígado e seu uso foi facilmente expandido para todos os transplantes de órgãos sólidos (TANTRAVAHÍ *et al.*, 2007). Em um estudo, nos EUA, que compara a sobrevida do enxerto entre 1988 e 1996, conclui-se que houve uma melhoria constante em curto prazo e em longo prazo na sobrevivência dos enxertos renais de doadores vivos e de cadáveres e essa melhora pode estar relacionada ao incremento de novos fármacos (HARIHARAN *et al.*, 2000).

2.4 DIFERENÇAS DE GÊNERO NA DOENÇA CRÔNICA RENAL

A medicina de gênero, de acordo com este termo, não era popular antes de 2000. Somente naquele ano, a comunidade médica descobriu que "as mulheres não são homens pequenos". No início, acreditava-se que as mulheres diferenciavam-se dos homens apenas nos sistemas endócrino e reprodutivo. No entanto, foi logo reconhecido que as mulheres e os homens também diferem em doenças, como, diabetes e síndromes cardiovasculares. O Instituto de Medicina dos EUA constatou que ser mulher ou homem influencia significativamente o curso das doenças e, portanto, esse fato deve ser considerado no diagnóstico e terapia. Dessa forma, pesquisas foram direcionadas para avaliar as diferenças entre gênero. Isso levou ao financiamento de grande número de estudos nos EUA e a criação de uma fundação para estudos das diferenças entre os sexos. Os primeiros centros de medicina de gênero surgiram, em 2001, em Nova Iorque, em 2002, em Karolinska e, 2003, em Berlim. Os primeiros livros foram publicados, nos EUA, na Alemanha e na Áustria como também o periódico "*Gender Medicine*". Nos anos seguintes, Canadá e Austrália adotaram a medicina do gênero em seus institutos nacionais de saúde ou investiram no ensino em suas universidades. Apesar do reconhecimento das diferenças biológicas entre homens e mulheres, a diferença entre os sexos, vai muito além disso. Assim, a inclusão de gênero como um processo sociocultural na hipótese médica foi fortemente favorecido na Europa (REGITZ-ZAGROSEK, 2012).

Nas ciências sociais, as terminologias sexo e gênero estão bem definidos, embora ainda conceitualmente debatidas. Entretanto, observa-se a falta de uma compreensão clara dos conceitos de sexo e gênero por profissionais na área da

saúde, sendo muitas vezes fonte de confusão e usada de forma inadequada. No contexto da pesquisa biomédica, o sexo representa diferenças estritamente biológicas entre seres humanos, que incluem especificidades genéticas, diferenças na expressão de receptor celular, nas concentrações de hormônios sexuais, nas modificações hormonais e em suas implicações. Gênero, em contraste, é o resultado de um processo sociocultural. Define os fatores psicossociais e culturais que influenciam e modificam a percepção da identidade sexual e do papel do indivíduo dentro da sociedade. Gênero está associado com o comportamento, com estresse, estilo de vida e doenças associadas. Ele determina o acesso aos cuidados de saúde, o comportamento de busca e o uso individual do sistema de saúde. Também influencia diversos domínios da saúde, percepção de saúde, comportamentos de risco, comunicação profissional-paciente e adesão ao tratamento (REGITZ-ZAGROSEK, 2012).

No campo da medicina, não é fácil separar a influência do sexo e do gênero (OERTELT-PRIGIONE & REGITZ-ZAGROSEK, 2012). Dessa forma, neste trabalho utilizaremos o termo gênero em um sentido mais amplo para incluir os fenômenos biológicos.

Muitas doenças que levam ao transplante são predispostas de formas diferentes entre gênero e, assim, as complicações relacionadas a elas também são tendenciosas. Dessa forma, chama atenção as diferenças entre gênero, incluindo a distribuição por sexo, em relação às questões específicas de morbidade, Esse é um fator crítico na concepção de terapias renais substitutivas e nos resultados após o transplante.

As diferenças entre gênero impactam na doença de base, na incidência, prevalência e na progressão da DRC, bem como no tratamento das mesmas (NEUGARTEN *et al.*, 2002; GALLIENI *et al.*, 2012)

A seguir, serão destacadas as diferenças quanto ao gênero, relacionadas aos seguintes aspectos: I. Diagnóstico de base da DRC; II. DRC e III. TRS.

I. Diagnóstico de base da DRC

Dentre os diagnósticos de base mais importantes destacam-se hipertensão, *diabetes mellitus*, glomerulonefrite e doença renal policística.

Em relação à hipertensão arterial sistêmica, na vida adulta, as mulheres apresentam menores níveis pressóricos, menor prevalência da DRC e menor progressão da doença renal (REYES *et al.*, 2005; CSETE, 2008; GALLIENI *et al.*, 2012). Maior incidência de DRC ocorre em homens e, mesmo após o ajuste por idade e raça, observa-se que é em torno de duas vezes maior que em mulheres com doença renal hipertensiva e menos intensa na doença renal diabética, glomerulonefrite e doença renal policística (CORESH *et al.*, 2001).

Os homens têm maior prevalência de pressão arterial elevada se comparado com as mulheres. A hipertensão é mais comum em homens do que em mulheres antes da menopausa, e mais prevalente em mulheres após menopausa. Os homens, também, têm uma maior incidência de hipertensão não controlada (BURT *et al.*, 1995; REYES *et al.*, 2005).

Os mecanismos que explicam as diferenças de gênero no controle da pressão arterial não são completamente esclarecidos. Tem sido postulado que a disparidade na pressão arterial média entre homens e mulheres é causada, em parte, por hormônios sexuais. Receptores de androgênios e estrogênios têm sido encontrados em endotélio do músculo liso de células vasculares de diversas espécies de mamíferos, sugerindo que esses hormônios podem influenciar a função vascular (NEUGARTEN *et al.*, 2002; SANDERBERG, 2008).

Homens possuem maior incidência de diabetes que mulheres e maior progressão para nefropatias (MEISINGER *et al.*, 2002). Os potenciais mecanismos fisiopatológicos dessas diferenças não estão bem elucidados. Tem sido encontrada associação entre gênero masculino e piores resultados na medida de albuminúria, marcador inicial da doença renal (MANGILI *et al.*, 1994). Em outro estudo, foi sugerido que o hormônio sexual estrogênio, fator de proteção renal na diabetes, pode estar relacionado com a incidência e progressão da diabetes para doença renal.

II. Doença Renal Crônica

Os homens, em geral, são mais predispostos a desenvolver a doença renal do que as mulheres (REYES *et al.*, 2005), com taxas de progressão de doenças renais também mais rápidas. Os hormônios sexuais podem influenciar a evolução da DRC por meio de alterações do sistema renina-angiotensina, alteração do colágeno mesangial e pela disfunção regulatória da síntese de óxido nítrico (SANFEY, 2005).

Algumas patologias renais específicas apresentam progressão relacionada ao sexo. A função renal, em homens piora, rapidamente, quando sua doença renal de base é rins policísticos, nefropatia IgA por glomerulopatia membranosa. A influência do sexo na doença renal diabética tem sido controversa. Nos pacientes de origem negra, maior número de mulheres diabéticas desenvolvem nefropatia em relação aos homens, mas é possível que o aumento da incidência de diabetes tipo II nestas mulheres esteja relacionado à obesidade (GALLIENI *et al.*, 2012).

Possíveis mecanismos relacionados ao gênero na progressão da DRC incluem diferenças em relação a dieta (ingestão de proteínas e calorias), massa renal, hemodinâmica sistêmica ou glomerular e os efeitos dos hormônios sexuais. As mulheres tendem a ter rins menores que os homens, com a 10-15% menos glomérulos (GALLIENI *et al.*, 2012).

III. Terapia Renal Substitutiva

III.1 Diálise

Estudos demonstraram que as barreiras para as mulheres na alocação de órgãos para esse tipo de transplante se iniciam na diálise. De acordo com um estudo realizado nos EUA, as mulheres apresentavam significativamente menor probabilidade que os homens de completar todas as quatro etapas envolvidas para pacientes em diálise chegarem a um transplante de órgão. Essas etapas são: i)ter características clínicas que possibilitem a cirurgia ii)ser definitivamente interessado no transplante iii)realizar todos os exames pré-transplante e iv)entrar na lista de espera e receber um transplante (ALEXANDER, 1998).

Kausz *et al.* (2000) observaram que as mulheres e os não-caucasianos apresentaram probabilidades significativamente maiores para iniciar tardiamente diálise em comparação com os homens e os caucasianos.

Quando comparada aos homens, as mulheres apresentaram piores resultados nas hospitalizações, em três parâmetros clínicos (anemia, acesso vascular e nutrição), na qualidade de vida e no acesso ao transplante (GALLIENI *et al.*, 2012).

O aumento da mortalidade de homens em diálise em relação às mulheres tem sido documentado em diversos estudos. Homens em diálise apresentam taxa padronizada de mortalidade duas vezes maior que a das mulheres (SANFEY, 2005), provavelmente por causa da pior condição cardiovascular (GALLIENI *et al.*, 2012).

III.2 Transplante Renal

Questões de gêneros relacionadas ao transplante são relatadas na literatura, observadas na clínica há algum tempo e afetam os resultados em muitos níveis. O papel de pressões psicossociais e culturais sobre as mulheres e as diferenças na percepção das mesmas como candidatas a transplante pelas equipes parecem limitar o uso pleno das opções de tratamento. Questões similares contribuem para a maior representação de mulheres entre doadores vivos. Muitas diferenças imunológicas entre homens e mulheres contribuem para o pior resultado em transplantes mistos entre sexos e a sensibilização das mulheres durante a gravidez pode complicar a prova cruzada (CSETE, 2008; OERTELT-PRIGIONE & REGITZ-ZAGROSEK, 2012)

Os efeitos da incompatibilidade de gênero no transplante sólido têm sido reconhecidos, mas as questões de gênero no transplante afetam os resultados em muitos níveis além das questões imunológicas (CSETE, 2008). No transplante de fígado, o sexo feminino esteve associado com maior incidência de rejeição precoce. Da mesma forma, em pacientes receptores de transplante de coração, o sexo feminino esteve reconhecido como fator de risco de rejeição aguda (MEIER-KRIESCHE *et al.*, 2001).

Complicações específicas após o transplante renal e imunossupressão também foram investigadas em relação ao gênero. Pacientes transplantados renais do sexo feminino apresentaram maior risco de infecção bacteriana grave que requereram hospitalizações do que os homens, e infecções do acesso vascular e infecções do trato urinário foram os tipos mais comuns (ZEIER *et al.*, 2002).

III.2.1. Diferenças de gênero na doação de rins

Para doadores vivos de rim, o que ocorre na prática clínica é que as mulheres foram consistentemente mais doadoras de órgãos e mais homens que mulheres foram os destinatários. Não há razões claras porque as mulheres estão mais dispostas a sofrer os riscos da cirurgia do que os homens (STEINMAN, 2006).

Em 2005, 59,2% de doadores de rim que viviam nos Estados Unidos foram mulheres. Em contraste, 58,2% de todos os receptores de rins foram homens. O padrão da predominância de doadores de rim do sexo feminino ocorreu também fora dos Estados Unidos (CSETE, 2008), incluindo o Brasil (LIMA *et al.*, 2013). Globalmente, foi estimado que 65% de todos os doadores vivos de rim são mulheres e 65% dos receptores são homens (CSETE, 2008).

A disparidade de gêneros relatada em doações conjugais é muito marcante. No Canadá, um estudo comprovou que 36% das esposas que poderiam ser doadoras estavam dispostas a doar o órgão ao marido, enquanto que apenas 6,5% dos maridos ofereciam seus rins (ZIMMERMAN *et al.*, 2000). Outro estudo na Universidade de Michigan mostrou que 69% dos doadores do sexo feminino são esposas dos receptores (KAYLER *et al.*, 2002). Em geral, as mulheres oferecem seus rins com maior frequência do que os homens por causa de maior senso de aliviar o sofrimento e a incapacidade de resistir às pressões culturais (CSETE, 2008).

Além das diferenças entre os receptores e doadores do TR, tem-se observados diferenças nos resultados após o TR quanto ao gênero dos doadores e receptores. Dados apontaram menor sobrevida do enxerto em curto e longo prazo quando os rins de mulheres foram transplantados em pacientes do sexo masculino (ZEIER *et al.*, 2002). Em outro estudo observou-se que a sobrevida do enxerto em cinco anos

foi mais longa quando o homem era o doador de uma mulher (79%), enquanto que a pior sobrevida em cinco anos foi verificada quando a mulher era doadora de um homem (58,3%). Isto poderia estar relacionado ao menor número de néfrons ativos decorrentes de massa e volume renal inferior (GLYDA *et al.*, 2011).

A revisão e análise de um grande Estudo Colaborativo de Transplantes (124.911 transplantes de rins) mostraram que tanto a sobrevida do paciente quanto a do enxerto renal foram piores, nos casos em que o doador era do sexo feminino. Nos transplantes renais primários, a sobrevida nas receptoras de doadores do sexo masculino foi de $48,4 \pm 0,4$ anos vs $46,9 \pm 0,6$ ano para aqueles do sexo feminino ($p=0,0020$). Em receptores masculinos, a sobrevida foi de $46,5 \pm 0,3$ ano para homens doadores contra $42,1 \pm 0,5$ ano para aqueles do sexo feminino ($p=0,0001$). A função renal foi significativamente melhor em receptores de doadores masculinos, nesta grande coorte, em um e dez anos após o transplante (ZEIER *et al.*, 2002). Outra revisão de literatura sugeriu que os receptores de rim do sexo feminino foram mais propensos a ter episódios de rejeição aguda, talvez relacionado com a sensibilização após a gravidez. Entretanto, foram menos propensos a desenvolver rejeição crônica do enxerto (SANFEY, 2005).

Uma suposição razoável sobre o benefício relativo de um doador do sexo masculino poderia ser o fato dos rins desses indivíduos apresentarem maior número ou massa de néfrons. Muitos outros fatores poderiam desempenhar um papel na diferença entre doadores masculinos e femininos. Além de efeitos complexos de hormônios andrógenos e estrógenos sobre a função de muitos tipos de células, há cada vez mais evidências de que as diferenças imunológicas poderiam contribuir para pior resultado do enxerto renal com doadores do sexo feminino (CSETE, 2008)

No moderno transplante de órgão sólido, doadores e receptores, em geral, não podem ser igualados por sexo, porque não há doadores suficientes disponíveis, mas diferenças de gênero nos resultados de enxertos e receptores são importantes (REYES *et al.*, 2005; CSETE, 2008; OERTELT-PRIGIONE& REGITZ-ZAGROSEK, 2012).

III.2.2. Diferenças de gênero no acesso ao transplante de rins

Dados dos Estados Unidos mostram que existem diferenças substanciais quanto a idade, raça e gênero em relação ao acesso a lista e ao tempo de espera para o transplante renal de doador cadáver. Encontrou-se taxa 16% menor na lista de espera para mulheres após o diagnóstico de insuficiência renal terminal, probabilidade 10% menor de serem incluídas em uma lista de espera e 10% menos probabilidade de ser transplantada na lista de espera seguinte (WOLFE *et al.*, 2000).

Homens apresentam, em sua maioria, maior acesso ao TR (NYBERG *et al.*, 1997; REYES *et al.*, 2005; CSETE, 2008; OERTELT-PRIGIONE & REGITZ-ZAGROSEK, 2012). Um importante estudo no sudeste dos Estados Unidos sugeriu que as mulheres tinham menos probabilidade de ser percebida como candidatas a transplante renal em comparação com pacientes do sexo masculino, independente de fatores clínicos. Muitas dessas diferenças no acesso ao transplante foram independentes de painel de reatividade de anticorpos (PRA) e da região geográfica (WOLFE *et al.*, 2000). As diferenças se acentuavam entre as mulheres negras. Elas ficam mais tempo na fila de espera, tem duas vezes mais episódio de RA nos primeiros 30 dias pós-transplante e pior sobrevida (MCGEE *et al.*, 2011).

Não estão claras as razões destas diferenças, se essas podem ser devido a seleção por sexo por profissionais de saúde, as preocupações com a osteoporose induzida por esteroides, o preconceito de gênero por parte da família e amigos, por razões econômicas ou outras. O painel de reatividade de anticorpos (PRA) elevado entre as mulheres poderia ser responsável por grande parte das diferenças nas taxas de transplante entre homens e mulheres, porque essas taxas não seriam significativamente diferentes, após ajuste para níveis de PRA (SANFEY, 2005).

Este fato tem sido por vezes, interpretado como efeito da discriminação contra as mulheres. Infelizmente, o viés de seleção de gênero por parte dos profissionais de saúde poderia contribuir para a disparidade no acesso ao transplante renal (CSETE, 2008). Não se tem conhecimento de qualquer desvio no processo de seleção, mas esse poderia ocorrer de forma não intencional (NYBERG *et al.*, 1997). É importante estar ciente destes estudos para que o preconceito em relação ao gênero possa ser discutido abertamente, e tornar-se parte da formação de médicos e outros profissionais envolvidos no transplante.

Caso contrário, as diferentes taxas poderiam refletir as diferenças nas condições clínicas, como a predisposição a doença renal e progressão dessa morbidade nos homens ou nos riscos clínicos em relação ao transplante (NYBERG *et al.*, 1997).

Nos países em desenvolvimento, os pacientes têm acesso limitado a qualquer tipo de TRS e o TR é, muitas vezes, uma opção em longo prazo quando tem um doador vivo compatível. Neste cenário, há um viés para o tratamento de pacientes mais jovens e os homens têm maior acesso ao tratamento do que as mulheres (MOOSA, 2003).

III.2.3. Diferenças de gênero nos resultados dos receptores de rins

A sobrevivência dos pacientes é um dos mais importantes determinantes da sobrevivência do enxerto e estima-se que 9%-30% dos pacientes morrem com enxerto funcionando, tornando a mortalidade do paciente uma das mais importantes causas de perda do enxerto (MOOSA, 2003). Numerosos fatores são conhecidos por influenciar a sobrevivência de receptores de enxertos renais, bem como dos rins transplantados. Muita ênfase tem sido colocada sobre o impacto dos imunossupressores, histocompatibilidade (HLA), função tardia do enxerto, rejeição aguda, dentre outros, no resultado, enquanto há uma escassez de informações sobre outros fatores. Ressaltem-se os fatores demográficos, por exemplo, idade, raça, sexo, sobre os quais o paciente e o médico não têm nenhum controle (MOOSA, 2003), além da idade, sexo e tipo de doador (CHEN *et al.*, 2013).

Em relação a rejeições agudas e rejeições crônicas, os receptores de transplante renal do sexo feminino, quando comparado com homens tiveram aumento de 10% do risco de rejeição aguda (RA) e diminuição do risco relativo para o desenvolvimento da rejeição crônica (RC), particularmente na idade acima de 45 anos. A etiologia dessas diferenças ainda não é conhecida (MEIER-KRIESCHE *et al.*, 2001).

Dados clínicos mostram risco aumentado de rejeição aguda em mulheres que realizaram transplante de rim, indicando que o rim da mulher seria mais antigênico, e mais susceptível a rejeição aguda (MULLER *et al.*, 2008).

Tem sido relatadas diferenças quanto à sobrevida do enxerto e do paciente relacionadas ao gênero, mas os dados são discordantes na literatura. A sobrevida do paciente e do enxerto foi melhor em mulheres. No entanto, apenas a sobrevida do paciente atingiu significância estatística em um estudo da África do Sul (MOOSA, 2003). Em outro estudo relatou-se exatamente o contrário, o risco de mortalidade após o primeiro ano foi maior em pacientes do sexo masculino (AREND *et al.*, 1997). Em um terceiro estudo, não foram observadas diferenças entre gênero quanto a sobrevida do paciente e do enxerto (NYBERG *et al.*, 1997).

Outras questões de gênero, incluindo diferenças quanto a gestão da dor, farmacocinéticas e gravidez, também têm implicações para pacientes transplantados.

Em função dessas diferenças entre homens e mulheres, relacionadas a sobrevida do paciente e do enxerto no TR, é necessário conhecer melhor estas disparidades entre os gêneros para oferecer algum direcionamento para futuras investigações sobre a terapia renal substitutiva. É preciso estar atento a estas diferenças em relação às doenças específicas de gênero, diferenças hormonais e imunológicas na elaboração de protocolos e de tratamento clínico a fim de melhorar os resultados no transplante. Isso se torna difícil quando a prática é, em grande parte, limitada por uma escassez de doadores de órgãos e da necessidade de diminuir a mortalidade na lista de espera.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as diferenças, entre gêneros, nas características basais e nos resultados de acompanhamento da efetividade clínica de pacientes transplantados renais em terapia de manutenção, no Brasil, em uma coorte histórica, no período de 2001 a 2006.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Explorar o tema *diferenças entre gêneros relacionados ao transplante renal* por meio de uma revisão sistemática de literatura, enfocando os aspectos clínicos e demográficos basais (pré-transplante) e a evolução clínica (pós-transplante) em termos de efetividade do tratamento;

3.2.2 Descrever e analisar o perfil demográfico, clínico e epidemiológico de pacientes em uso dos imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, micofenolato de sódio, micofenolato de mofetila, sirolimo e tacrolimo) em tratamento de manutenção do transplante renal, no Brasil, no período de 2001 a 2006;

3.2.3 Determinar e analisar as diferenças entre gênero relacionadas às características basais selecionadas e aos resultados de efetividade clínica de acompanhamento (sobrevida do enxerto e do paciente).

4 MÉTODOS

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

4.1.1 Critérios de elegibilidade

Foram selecionados estudos observacionais, do tipo coorte, realizados em pacientes, que receberam transplantes renais de doadores vivos ou cadáver, pela primeira vez ou mais vezes, que abordaram ainda as diferenças entre gêneros relacionadas às características pré-transplantes e que apresentaram resultados de sobrevida do enxerto e/ou sobrevida do paciente. Para este trabalho, em relação às características pré-transplantes, enfocou-se a diferença entre gênero nos receptores, doadores de rins ou ambos.

4.1.2 Bases de dados e Estratégia de busca

Foi conduzida uma revisão sistemática de artigos publicados nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Controlled Trials Databases (CENTRAL) e EMBASE para identificar estudos relevantes.

Busca manual foi realizada nas referências de todos os estudos incluídos e em revisão sistemática já publicada (ZHOU, 2013). A busca por estudos na literatura cinzenta foi feita no banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior (CAPES), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP.

Várias combinações de termos foram utilizadas na pesquisa de acordo com a base de dados eletrônica. Não houve restrições quanto à data e o idioma das publicações. A estratégia de busca completa para cada base de dados está descrita na Tabela 1.

Tabela 1–Busca bibliográfica para estudos observacionais realizada em 12/12/2013

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	((((((((((((Transplantation, Kidney) OR Kidney Transplantations) OR Transplantations, Kidney) OR Transplantation, Renal) OR Renal Transplantation) OR Renal Transplantations) OR Transplantations, Renal) OR Grafting, Kidney) OR Kidney Grafting)) OR (Kidney Transplantation) OR ("Kidney Transplantation"[Mesh]) AND (((((((((((male[Title/Abstract]) OR female[Title/Abstract]) OR gender[Title/Abstract])) OR (((((((((((Factor, Sex) OR Factors, Sex) OR Sex Factor)) OR (Sex Factors)) OR ("Sex Factors"[Mesh])) OR (((((((Characteristic, Sex) OR Characteristics, Sex) OR Sex Characteristic) OR Sex Differences) OR Difference, Sex) OR Differences, Sex) OR Sex Difference)) OR (Sex Characteristics)) OR ("Sex Characteristics"[Mesh]))) AND Humans[Mesh])) AND (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR (cohort study) OR (studies, cohort) OR (study, cohort) OR (concurrent studies) OR (studies, concurrent) OR (concurrent study) OR (study, concurrent) OR (historical cohort studies) OR (studies, historical cohort) OR (cohort studies, historical) OR (cohort study, historical) OR (historical cohort study) OR (study, historical cohort) OR (analysis, cohort) OR (analysis, cohort) OR (cohort analyses) OR (cohort analysis) OR (closed cohort studies) OR (cohort studies, closed) OR (closed cohort study) OR (cohort study, closed) OR (study, closed cohort) OR (studies, closed cohort) OR (incidence studies) OR (incidence study) OR (studies, incidence) OR (study, incidence) OR (cohort studies) OR (cohort) OR (cohort analysis) OR (cohort study) OR (prospective cohort) OR (retrospective cohort) OR (retrospective cohort study) OR (prospective cohort study) OR ("Follow-Up Studies"[Mesh]) OR (follow up studies) OR (follow-up study) OR (studies, follow-up) OR (study, follow-up) OR followup studies OR (followup study) OR (studies, followup) OR (study, followup) OR ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh])) OR ((case* AND and control*[Text Word])))	3.263
EMBASE	'kidney transplantation'/exp AND [embase]/lim AND 'gender and sex'/exp AND [embase]/lim OR 'sex difference'/exp AND [embase]/lim OR 'gender'/exp AND [embase]/lim OR 'sex ratio'/exp AND [embase]/lim AND ('cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'observational study'/de OR 'outcomes research'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)	2363
CENTRAL	("Transplantation, Kidney" OR "Kidney Transplantations" OR " " Transplantations, Kidney" OR " Transplantation, Renal" OR " Renal Transplantation" OR "Renal Transplantations" OR " Transplantations, Renal" OR " Grafting, Kidney" OR " Kidney Grafting" OR "Kidney Transplantation" OR " MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] 1 tree(s) exploded") AND ("male " OR " female" OR " gender" OR " Factor, Sex" OR " Factors, Sex" OR " Sex Factor" OR " Sex Factors" OR " MeSH descriptor: [Sex Factors] explode all trees") AND " Characteristic, Sex" OR " Characteristics, Sex" OR "Sex Characteristic" OR " Sex Differences" OR " Difference, Sex" OR " Differences, Sex" OR "Sex Difference" OR "Sex Characteristics" OR"MeSH descriptor: [Sex Characteristics] explode all trees") AND ("graft rejection OR MeSH descriptor: [Graft Rejection] explode all trees) AND ("survival rate" "MeSH descriptor: [Survival Rate] explode all trees" AND "graft survival"	280
LILACS	(tw:(transplantation kidney)) OR (tw:(transplantation renal)) AND (tw:(gender differences)) OR (tw:(gender Characteristics)) OR (tw:(Sex Characteristics)) OR (tw:(sex differences)) AND (tw:(survival rate)) AND (tw:(survival graft))	87

4.1.3 Seleção dos estudos e coleta de dados

Os estudos encontrados nas bases de dados eletrônicas foram reunidos em uma única base para exclusão dos estudos duplicados.

A seleção dos estudos recuperados nas buscas foi realizada em três fases por dois revisores independentes (EVA, CAL) e incluiu a análise de títulos, resumos e textos completos. Os resultados discordantes foram resolvidos por um terceiro revisor (VEA).

Dados incluindo qualidade metodológica, informações do participante, período de duração do tratamento e resultados foram extraídos e coletados em duplicata em formulário no Excel. Os resultados incluíram a sobrevida do enxerto e/ou do paciente.

4.1.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

As avaliações da qualidade metodológica foram realizadas de forma independente por dois revisores (EVA, VEA) para cada artigo e as divergências resolvidas por consenso. Foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa (WELLS *et al*, 2013) para estudos de coorte, sendo atribuída uma estrela para cada item completado, resultando em escores que variaram de zero (pior) a nove (melhor).

Nesta escala, cada estudo é avaliado em três áreas: a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade dos grupos e a apuração de qualquer exposição ou resultado de interesse. A pontuação total é de até nove estrelas. Uma pontuação acima de seis estrelas é considerada como alta qualidade.

4.1.5 Síntese dos dados

Para serem analisados, os estudos foram agrupados de acordo com a comparação de gênero do receptor, doador ou ambos. Dessa forma foram criados três grupos organizados como:

1. Estudos que comparam as medidas de resultados por gênero do doador de TR- doador masculino (DM) e doador feminino (DF);
2. Estudos que comparam as medidas de resultados por gênero do receptor de TR - receptor masculino (RM) e receptor feminino (RF);
3. Estudos que comparam as medidas de resultados por gênero do doador e receptor de TR ao mesmo tempo- Doador masculino/Receptor masculino (DM/RM), Doador masculino/Receptor feminino (DM/RF), Doador feminino/Receptor feminino (DF/RF), Doador feminino/Receptor masculino (DF/RM).

Os dados dos estudos foram combinados usando o modelo de efeitos randômicos no módulo Metaview do software *Review Manager versão 5.3*. Os resultados foram apresentados por risco relativo para as variáveis dicotômicas com um intervalo de confiança de 95%. Análises com um $I^2 > 40\%$ e um valor-p do teste do qui-quadrado $< 0,10$ foram considerados como heterogeneidade significativa. Foram investigadas as causas da heterogeneidade, excluindo um estudo de cada vez e verificadas as mudanças nos valores de I^2 e p.

Análise de sensibilidade foi conduzida para verificar a influência dos seguintes aspectos nos resultados: baixa qualidade metodológica e tempo de duração dos estudos.

Os desfechos avaliados nas metanálises foram: sobrevida do enxerto e sobrevida do paciente, desagregados por tempo de segmento (1 ano, 2 anos, 3 anos, 5 anos, 8 anos e 10 anos).

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO – COORTE HISTÓRICA DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

4.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo. A fonte de dados utilizada foi a Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) desenvolvida aplicando a técnica de pareamento probabilístico de pacientes, entre

os bancos de dados de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC), do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do SUS, e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), desenvolvida pelo Grupo de Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (GPES/UFMG) (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007). A principal fonte de dados foram informações da APAC (SIA/SUS), especificamente os procedimentos: códigos “36” e “27” (Medicamentos Excepcionais e Acompanhamento de transplantes).

4.2.2 População do estudo

A população do estudo foi constituída por todos os pacientes incidentes registrados na Base Nacional em TRS, maiores de 18 anos que realizaram transplante renal de doador vivo ou falecido no Brasil, em todos os centros transplantadores do SUS, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005 e que fizeram uso dos medicamentos imunossupressores fornecidos pelo Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS: azatioprina, ciclosporina, micofenolato de sódio, micofenolato de mofetila, sirolimo e tacrolimo. Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos. Todos foram acompanhados até 31 de dezembro de 2006.

Os pacientes foram acompanhados até a perda do enxerto, ocorrência de óbito ou censurados por término do estudo. Foram incluídos os pacientes que se submeteram ao transplante renal até dezembro de 2005, resultando em um acompanhamento de pelo menos doze meses.

4.2.3 Variáveis

Características basais (pré-transplante): foram avaliadas as variáveis relacionadas aos aspectos demográficos, epidemiológicos e clínicos: sexo, idade à entrada em TRS, região e cidade de residência no primeiro registro na base de dados, Unidade da Federação de nascimento, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do ano de 2000, do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) como estimador das condições socioeconômicas dos municípios de residência dos

pacientes e ano de realização do transplante. O IDH é um indicador composto de três dimensões: renda, educação e esperança média de vida (MOYSES, 2000)

Características pós-transplante: *i)* características relacionadas à terapia imunossupressora: primeiro imunossupressor (azatioprina, ciclosporina, micofenolato de sódio, micofenolato de mofetila, sirolimo e tacrolimo) e a quantidade de imunossupressor do esquema utilizado no primeiro ano de tratamento. A data do início do tratamento foi definida pela data em que o indivíduo recebeu o primeiro medicamento registrado na base; *ii)* características relacionadas ao acompanhamento: resultado da efetividade clínica da terapia imunossupressora de manutenção avaliada por duas medidas de resultados – sobrevida do enxerto e do paciente. Para o tempo de sobrevida do enxerto foi considerado o reinício de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamentos imunossupressores (GUERRA Jr. A *et al.*, 2010). Assim, pacientes que morreram com enxerto funcionando, não foram avaliados como perda de enxerto. O tempo de sobrevida dos pacientes foi determinado pela data do óbito obtida no SIM, cujos óbitos estiveram relacionados a qualquer causa. Os pacientes com registro no SIM foram avaliados como morte e os pacientes sem registro no SIM, foram avaliados como perda de acompanhamento. Foram descritos o número de pacientes tratados por ano e a quantidade de medicamentos utilizados por paciente no primeiro ano.

4.2.4 Análise de dados

Inicialmente foi realizada análise descritiva da população por meio de distribuições de frequências, medidas de tendência central e de dispersão para as características estudadas. O teste t de Student foi utilizado para comparar diferenças de médias para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções das variáveis categóricas. Para as variáveis com características não paramétricas, idade dos pacientes, IDH do estado de nascimento e tempo de acompanhamento, foi realizada o teste de Mann-Whitney. Foi feita análise estratificada por gênero segundo as características selecionadas, para detectar possíveis diferenças entre os subgrupos.

Para as análises de sobrevida do enxerto, foram consideradas falhas aqueles pacientes que reiniciaram a diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamentos imunossupressores. Foram censurados os pacientes que permaneceram vivos com enxerto funcionando até o término do estudo e as perdas durante o período de acompanhamento.

Para as análises de sobrevida do paciente, foram consideradas falhas aqueles pacientes cujos óbitos estiveram relacionados a qualquer causa, com os dados obtidos no SIM, incluindo a data de óbito. Foram censurados os pacientes que permaneceram vivos até o término do estudo, perdas durante o período de acompanhamento e os pacientes que perderam o enxerto.

Para estimar a probabilidade acumulada dos tempos de sobrevida, do paciente e do enxerto, utilizou-se método não paramétrico de Kaplan-Meier. A comparação das diferentes curvas para os subgrupos, masculino e feminino, segundo as variáveis explicativas, foi baseada no teste de *log-rank*. O nível de significância a ser considerado foi de 0,05.

O software *SPSS*[®] 21 foi utilizado para fazer a análise estatística e os dados foram organizados na forma de tabelas e gráficos.

4.2.5 Aspectos Éticos

Este estudo é parte do Projeto Avaliação Farmacoeconômica e Farmacoepidemiológica dos Medicamentos de Alto Custo no Brasil, conduzido pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE), vinculado ao Departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com o apoio do Ministério da Saúde, delineado para avaliar o custo-efetividade dos medicamentos de alto custo no Brasil. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer No. ETIC 0101/06). Foi encaminhada ao COEP/UFMG no dia 29/02/2012 um relatório final e solicitação de extensão do prazo de análise dos dados até o ano de 2010 (referente ao Parecer No. ETIC 0101/06) (Anexo 1).

5. RESULTADOS

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Inicialmente foram recuperados 5.993 publicações nas bases eletrônicas e sete pela busca manual (BM). Após a eliminação de duplicatas e análise pelos revisores, vinte e nove estudos de coortes foram incluídos. Destes, seis estudos comparam as medidas de resultados por gênero do doador de TR- doador masculino (DM) e doador feminino (DF); oito estudos comparam as medidas de resultados por gênero do receptor de TR - receptor masculino (RM) e receptor feminino (RF) e vinte estudos comparam as medidas de resultados por gênero de doador e receptor de TR- Doador masculino/Receptor masculino (DM/RM), Doador masculino/Receptor feminino (DM/RF), Doador feminino/Receptor feminino (DF/RF), Doador feminino/Receptor masculino (DF/RM) (Figura 1).

Um estudo foi incluído nas três comparações (Busson & Benoit, 1997) e três estudos em foram incluídos em duas comparações; dois estudos (Neugarten *et al.*, 1996 e Ben Hamida *et al.* 1999) foram incluídos nas comparações de gênero do doador de TR e gênero do doador e receptor de TR e outro estudo (Inoue *et al.* 2002) foi incluído na comparação de gênero do receptor de TR e gênero do doador e receptor de TR; resultando em vinte e nove diferentes estudos incluídos nesta revisão sistemática.

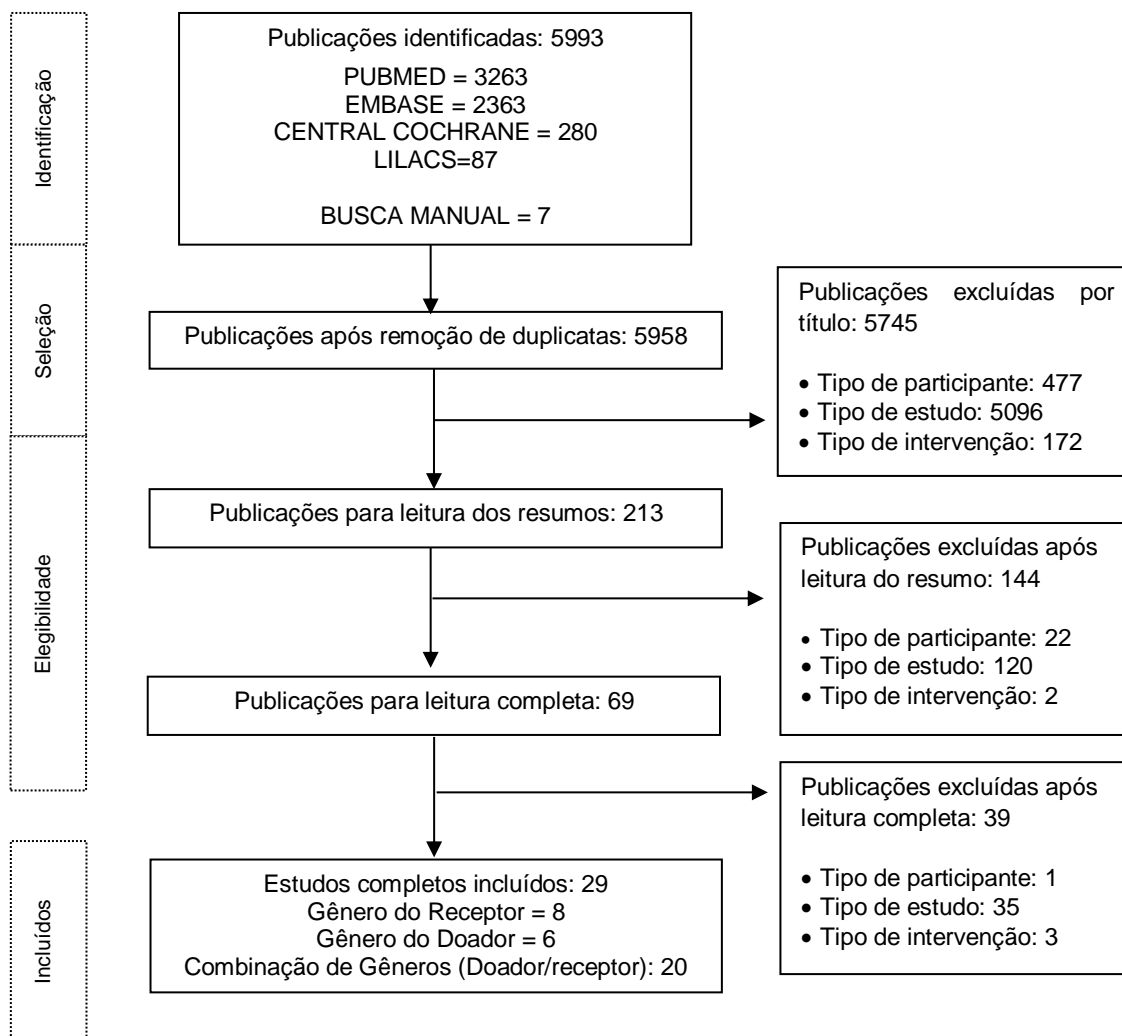


Figura 1 - Fluxograma da seleção de estudos para a revisão sistemática

5.1.1 Comparação por gênero do doador

5.1.1.1 Características gerais dos estudos

Dos artigos analisados, foram selecionados seis estudos que atendiam aos critérios de inclusão. Os trabalhos de Busson & Benoit (1997), Buchler *et al.* (1997), Valdes *et al.* (1997), Neugarten *et al.* (1996), Ben Hamida *et al.* (1999) e Oien *et al.* (2007) comparam os resultados do TR em doadores do sexo feminino e masculino (Tabela 2).

Todos os estudos foram publicados no idioma inglês, em diferentes periódicos: Transplantation Proceedings (Buchler *et al.*, 1997; Ben Hamida *et al.*, 1999 e Valdes *et al.*, 1997), Transplantation (Oien *et al.*, 2007), Clinical Transplantation (Busson & Benoit, 1997) e Journal of the American Society of nephrology (Neugarten *et al.*, 1996).

Nenhum estudo relatou conflitos de interesse. Em todos os estudos, os homens eram a maioria dos doadores, exceto no estudo de Oien *et al.* (2007). Nos estudos de Oien *et al.* (2007) e Ben Hamida *et al.* (1999) foram avaliados apenas transplantes de doadores vivos e no estudo de Neugarten *et al.* (1996) foram avaliados os dois tipos de doadores (vivo e falecidos). Nos outros três estudos (Busson & Benoit, 1997, Buchler *et al.*, 1997 e Valdes *et al.*, 1997) restantes, os transplantes eram de doadores falecidos. Todos os estudos fizeram análise de sobrevida do enxerto e nenhum estudo incluído nesta revisão avaliou sobrevida do paciente para a comparação por gênero do doador.

As principais características dos estudos incluídos na comparação por gênero do doador estão descritas a seguir e na Tabela 2 e no ANEXO 2.

Tabela 2 – Características gerais dos estudos incluídos na comparação de gênero do doador

Estudo	Comparação	Nº de pacientes	País de realização do estudo	Tipo de Doador	Idade do doador (anos)	Idade do receptor (anos)	Terapia Imunossupressora	Período de coleta	Tempo médio de Acompanhamento (meses)	Desenho do estudo
Neugarten <i>et al.</i> (1996)	Gênero do doador	651	EUA	Ambos	NR	NR	Ciclosporina	1979 a 1994	NR	CR
Busson & Benoit (1997)	Gênero do doador	6889	França	Cadáver	NR*	NR*	NR	1989 a 1992	NR	CR
Buchler <i>et al.</i> (1997)	Gênero do doador	354	França	Cadáver	NR*	49	Múltipla	1985 a 1995	NR	CR
Valdes <i>et al.</i> (1997)	Gênero do doador	858	Espanha	Cadáver	NR*	NR*	NR	1981-1995	NR	CR
Ben Hamida <i>et al.</i> (1999)	Gênero do doador	182	Tunísia	Vivo	39.3	28.1	Múltipla	1986 a 1998	NR	CR
Oien <i>et al.</i> (2007)	Gênero do doador	739	Noruega	Vivo	NR*	NR*	Múltipla	1994 a 2004	55,1	CR

NR: não relata, NR*: não relata da forma desejada, CR: coorte retrospectiva

5.1.1.2 Qualidade Metodológica

Dos seis estudos incluídos na comparação de gênero do doador, todos foram classificados como coortes retrospectivas (Tabela 3).

Apenas um estudo obteve a pontuação máxima da escala de Newcastle, quatro estudos obtiveram a pontuação sete e um estudo foi avaliado com a pontuação seis.

Tabela 3 - Distribuição dos escores da Escala de Newcastle dos estudos incluídos

Escala Newcastle – Nº estrelas*obtidas	Nº de estudos	%
6	1	16,7
7	4	66,6
8	1	16,7
Total	34	100,0

No Anexo 3 está apresentada a classificação detalhada de cada estudo incluído de acordo com as dimensões da escala de Newcastle.

5.1.1.3 Medidas de resultados

Os resultados referentes à sobrevida do enxerto estão apresentados no Anexo 4.

Os seis estudos incluídos avaliaram apenas a sobrevida do enxerto e não avaliaram a sobrevida dos pacientes. O estudo de Oien *et al.* (2007) avaliou a sobrevida do enxerto apenas para os pacientes que não tiveram rejeição aguda.

Em um ano de acompanhamento, três estudos avaliaram a sobrevida de acordo com o gênero do doador. Em dois estudos, Oien *et al.* (2007) e Busson & Benoit (1997) encontraram os melhores resultados para o sexo feminino. No estudo de Ben Hamida *et al.*(1999) ocorreu o oposto, melhores resultados para o sexo masculino, mas a diferença não foi significativa.

Aos dois e três anos de acompanhamento, Valdes *et al.* (1997) não encontraram diferença significativa na sobrevida do enxerto, enquanto que Busson & Benoit (1997) encontraram melhores resultados para as mulheres e Oien *et al.* (2007)

melhores resultados para os homens. Aos quatro anos, apenas Oien *et al.* (2007) avaliaram a sobrevida do enxerto, encontrando a sobrevida mais alta em pacientes do gênero masculino. Em cinco anos, o mesmo estudo, Oien *et al.* (2007), e o estudo de Ben Hamida *et al.*(1999) encontraram resultados favorecendo os homens

Em seis e sete anos, Oien *et al.* (2007) avaliaram a sobrevida do enxerto com melhores resultados para as mulheres. Em oito anos, Buchler *et al.* (1997) e Oien *et al.* (2007) avaliaram, sendo que, no primeiro estudo, os resultados favoreciam os homens e, no segundo estudo, as mulheres.

Em nove anos, Oien *et al.* (2007) encontraram melhores resultados para os homens e Neugarten *et al.* (1996) avaliaram dois grupos diferentes de pacientes, um grupo tratado com ciclosporina e o outro de pacientes não tratados com ciclosporina. No primeiro grupo, a sobrevida do enxerto foi maior para os rins de doadores masculinos enquanto que no segundo grupo não houve diferença significativa. Em dez anos, os dois estudos (Oien *et al.* 2007 e Ben Hamida *et al.* 1999) encontraram melhores resultados para o sexo masculino.

5.1.1.4 Metanálises

Dos seis estudos incluídos na revisão sistemática para a comparação de gênero do doador, cinco foram incluídos na metanálise para o desfecho sobrevida do enxerto (Busson & Benoit, 1997; Buchler *et al.*, 1997; Valdes *et al.*, 1997; Ben Hamida *et al.*, 1999 e Oien *et al.*, 2007). O estudo de Neugarten *et al.* (1996) não apresentou dados numéricos suficientes para a análise quantitativa. As metanálises foram realizadas por tempo de seguimento (um ano, dois anos, três anos, cinco anos, oito anos e dez anos) (Tabela 4 e Figura 2).

Para a sobrevida do enxerto os riscos relativos (RR) agrupados em ordem por tempo de acompanhamento de um, dois, três, cinco, oito e dez anos foram, respectivamente, 1,02 (IC 95%: 0,97- 1,07; p= 0,43; I²=70%), 1,03 (IC 95%: 1,00- 1,07; p= 0,07; I²=27%), 1,02 (IC 95%: 0,94-1,12; p=58; I²=67%), 0,89 (IC 95%: 0,79 - 1,00; p=0,06; I²=0%), 0,86 (IC 95%: 0,73 - 1,02; p=0,09; I²=11%;) e 0,82 (IC 95%: 0,68- 0,98; p=0,03; I²=0%). Apenas aos dez anos de acompanhamento, a diferença

foi significativa para sobrevida do enxerto favorecendo doadores do gênero masculino. A heterogeneidade foi alta e significativa para os tempos de acompanhamento de um e três anos (Tabela 4)

Na análise de sensibilidade, em um ano a exclusão do estudo de Busson & Benoit (1997) reduziu a zero a heterogeneidade e o resultado não foi significativo 1,00 (IC 95%: 0,96 - 1,03; $p=0,80$; $I^2=0,0\%$). A exclusão do estudo de Ben Hamida *et al.* (1999) alterou o nível de heterogeneidade e o resultado foi significativo, favorecendo o gênero feminino 1,04 (IC 95%: 1,01- 1,07; $p=0,01$; $I^2=28\%$). A exclusão do estudo de Oien *et al.* (2007) não alterou o nível de heterogeneidade e o resultado continuou insignificante 1,02 (IC 95%: 0,95- 1,09; $p=0,60$; $I^2=83\%$)

Na análise de sensibilidade, em dois anos a exclusão do estudo de Busson & Benoit (1997) reduziu a zero a heterogeneidade e o resultado não foi significativo 1,00 (IC 95%: 0,95 - 1,06; $p=0,95$; $I^2=0\%$) . A exclusão do estudo de Oien *et al.* (2007) alterou o nível de heterogeneidade e o resultado foi significativo 1,05 (IC 95%: 1,02 - 1,07; $p=0,001$; $I^2=6\%$) favorecendo o gênero feminino.

Na análise de sensibilidade, em três anos, a exclusão do estudo de Oien *et al.* (2007) reduziu a zero a heterogeneidade e o resultado foi significativo 1,07 (IC 95%: 1,04 - 1,10; $p<0,00001$; $I^2=0\%$), favorecendo o gênero feminino. A exclusão dos outros estudos não alterou a heterogeneidade e nem a direção do desfecho.

Tabela 4 - Resumo das metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador de transplante renal.

Desfecho/subgrupo	Estudos	Participantes	Risco Relativo (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c
Sobrevida do enxerto			DF vs DM		
1 ano	3	7478	1.02 [0.97, 1.07]	0,43	70*
2 anos	3	8154	1.03 [1.00, 1.07]	0,07	27
3 anos	2	8154	1.02[0.94, 1.12]	0,58	67*
5 anos	2	589	0.89 [0.79, 1.00]	0,06	0
8 anos	2	761	0.86 [0.73, 1.02]	0,09	11
10 anos	2	589	0.82 [0.68, 0.98]	0,03	0

RR: risco relativo; a = IC95 %: Intervalo de Confiança 95%; b = Valor de p<0,10 do teste Z para todos os efeitos; c = Valor de I²>40 % indica heterogeneidade estatística entre os estudos; * Heterogeneidade significativa (p<0,10)

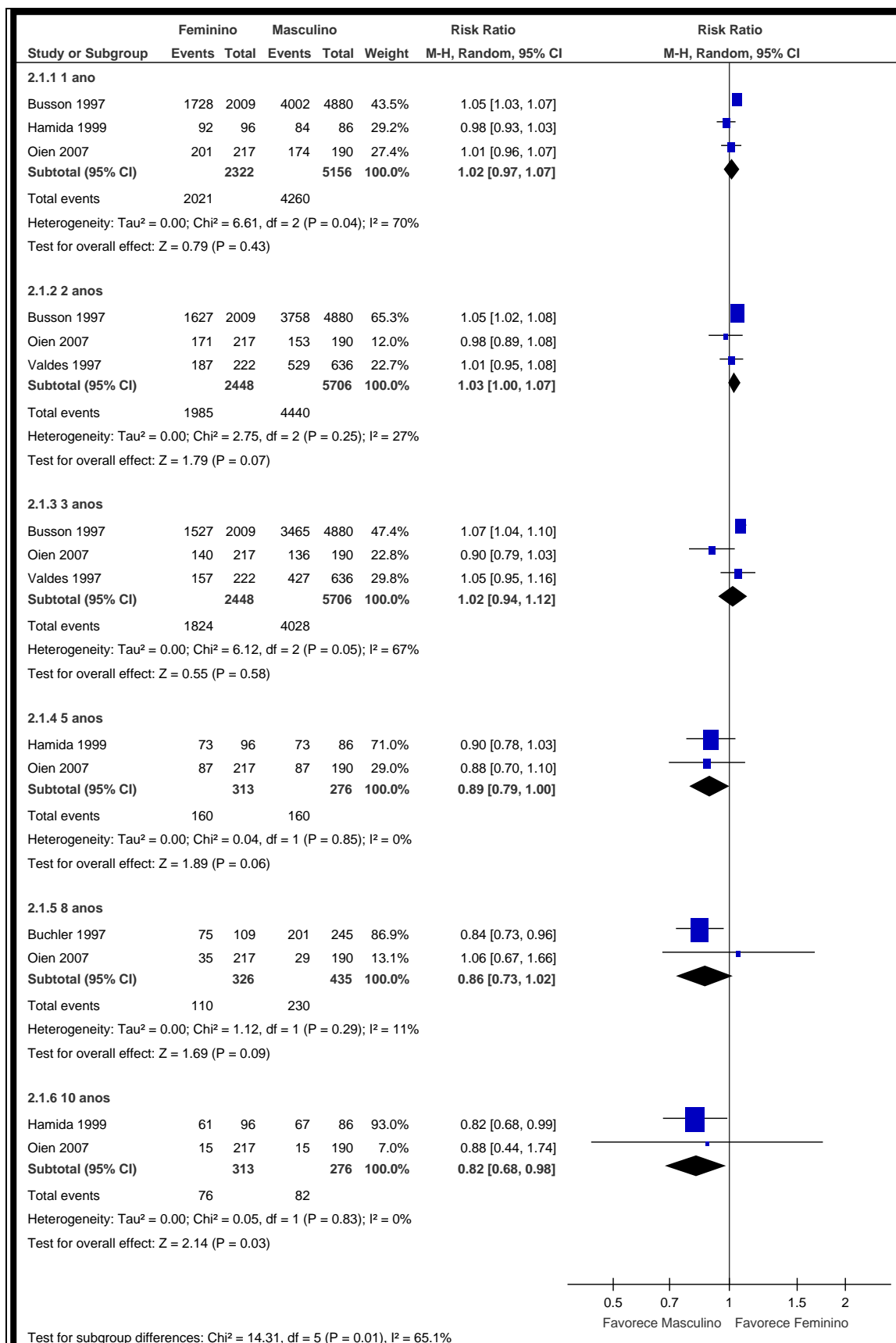


Figura 2 - Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador de transplante renal

5.1.2. Comparação por gênero do receptor

5.1.2.1 Características gerais dos estudos

Para avaliar a comparação por gênero do receptor foram incluídos oito estudos que atenderam aos critérios de inclusão (Garcia *et al.*,1989; Busson & Benoit, 1997; Nyberg *et al.*, 1997; Avula *et al.*,1998; Meier- Kriesche *et al.*, 2001; Inoue *et al.*,2002; Moosa, 2003; e Chen *et al.*, 2013) (Tabela 5).

Todos os estudos foram publicados no idioma inglês, em diferentes periódicos: Transplantation Proceedings (Avula *et al.*, 1998; Inoue *et al.*, 2002), Transplantation (Meier- kriesche *et al.*, 2001), Clinical Transplantation (Busson & Benoit, 1997), Journal of the Formosan Medical (Chen *et al.*, 2013), Revista Espanhola Imunologia (Garcia *et al.*,1989), Souh African Medical Journal (Moosa, 2003) e Nephrology Dialysis Transplantation (Nyberg *et al.*,1997).

Na maioria dos estudos não houve relato de conflitos de interesse. Apenas o estudo de Chen *et al.* (2013) relatou não haver conflito de interesse.

Os estudos apresentaram duração da coorte variando entre nove e 276 meses. Em todos os estudos, os homens eram a maioria dos receptores, exceto no estudo de Chen *et al.* (2013). No estudo de Avula *et al.* (1998) foi avaliado apenas transplantes de doadores vivos, nos estudos de Garcia *et al.* (1989), Moosa (2003) e Busson & Benoit (1997) foram avaliados apenas transplantes de doadores falecidos, enquanto que nos outros estudos avaliou-se os dois tipos de doadores (vivo e falecidos).

Todos os estudos incluídos avaliaram sobrevida do enxerto, mas apenas quatro estudos avaliaram sobrevida do paciente (Nyberg *et al.*, 1997; Inoue *et al.*, 2002; Meier- Kriesche *et al.*, 2001; e Moosa, 2003)

As principais características dos estudos incluídos na comparação por gênero do receptor, estão descritas na Tabela 5 e no ANEXO 2.

.

Tabela 5 - Características gerais dos estudos incluídos na comparação de gênero do receptor

Estudo	Comparação	Nº de pacientes	País de realização do estudo	Tipo de Doador	Idade do doador (anos)	Idade receptor (anos)	Terapia Imunossupressora	Período de coleta	Tempo médio de Acompanhamento (meses)	Desenho do estudo
Garcia <i>et al.</i> (1989)	Gênero do receptor	760	Espanha	Cadáver	NR	NR	Ciclosporina	1978 a 1988	NR	CR
Busson & Benoit (1997)	Gênero do receptor	6889	França	Cadáver	NR*	NR*	NR	1989 a 1992	NR	CR
Nyberg <i>et al.</i> (1997)	Gênero do receptor	1000	Suécia	Ambos	NR*	NR*	Ciclosporina + prednisolona	1985 a 1993	73	CR
Avula <i>et al.</i> (1998)	Gênero do receptor	431	Índia	Vivo	43.18	33.87	Múltipla	NR	9	CR
Meier- KriescheH <i>et al.</i> (2001)	Gênero do receptor	73477	Estados Unidos	Ambos	NR*	NR*	Múltipla	1988 a 1997	NR	CR
Inoue <i>et al.</i> (2002)	Gênero do receptor	205	Japão	Ambos	NR*	NR*	Ciclosporina ou FK506	1987 a 2000	NR	CR
Moosa (2003)	Gênero do receptor	542	África do Sul	Cadáver	NR*	37	Múltipla	1976 a 1999	75,6	CR
Chen <i>et al.</i> (2013)	Gênero do receptor	766	China	Ambos	NR*	NR*	Múltipla	1988 a 2009	NR	CR

NR: não relata, NR*: não relata da forma desejada, CR: coorte retrospectiva

5.1.2.2 Qualidade Metodológica

Dos oito estudos incluídos na comparação de gênero, todos foram classificados como coortes retrospectivas.

Dois estudos obtiveram a pontuação máxima da escala de Newcastle, cinco dos estudos obtiveram a pontuação sete e apenas um estudo foi avaliado com a pontuação seis (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos escores da Escala de Newcastle dos estudos incluídos

Escala Newcastle – Nº estrelas*obtidas	Nº de estudos	%
6	1	12,5
7	5	62,5
8	2	25,0
Total	34	100,0

O Anexo 3 apresenta a classificação detalhada de cada estudo incluído de acordo com as dimensões da escala de Newcastle.

5.1.2.3 Medidas de resultados

Os resultados referentes à sobrevida do enxerto e sobrevida do paciente são apresentados na tabela do Anexo 5.

Na avaliação da sobrevida do enxerto em um ano após o transplante renal, quatro estudos foram incluídos na revisão sistemática (Garcia *et al.*, 1989; Busson & Benoit, 1997; Nyberg *et al.*, 1997; Avula *et al.*, 1998). Apenas o estudo de Garcia *et al.* (1989) subgrupo pacientes que realizaram o transplante até junho de 1984 (não tratados com ciclosporina), mostraram melhor sobrevida dos destinatários femininos ($p=0,029$).

No estudo de Nyberg *et al.* (1997), após um ano, a taxa de sobrevivência do enxerto para as mulheres ≥ 50 anos de idade foi de 69% comparada com 78% para os homens da mesma idade ($p=0,06$).

Em dois e três anos de acompanhamento apenas o estudo de Busson & Benoit (1997) avaliou a sobrevida do enxerto e não encontrou diferença significativa entre os destinatários de gênero diferente. Em cinco anos, Avula *et al.* (1998), Inoue *et al.* (2002) e Chen *et al.* (2013) avaliaram a sobrevida do enxerto, sendo que no primeiro estudo a diferença não foi significativa entre os gêneros, no segundo estudo a sobrevida foi melhor para as mulheres, e no terceiro estudo a sobrevida foi melhor para os homens.

Aos sete anos de acompanhamento, Nyberg *et al.* (1997) não observaram diferenças na sobrevida do enxerto entre os gêneros dos receptores. Em oito anos no estudo de Meier- Kriesche *et al.* (2001) também não foram observadas diferenças significativas. Em dez anos, Inoue *et al.* (2002) demonstraram melhores resultados para as mulheres. E em 23 anos, o estudo de Moosa (2003) não encontrou diferença significativa na sobrevida do enxerto.

Apenas quatro estudos avaliaram a sobrevida do paciente. Em três deles (Nyberg *et al.*, 1997; Meier- Kriesche *et al.*, 2001 e Inoue *et al.*, 2002) não foram encontradas diferenças significativas em sete anos, oito anos e 10 anos, respectivamente. No estudo de Moosa (2003), observou-se, em 23 anos, melhores resultados para os homens ($p= 0,005$).

5.1.2.4 Metanálises

Dos oito estudos incluídos na revisão sistemática para a comparação de gênero do receptor, seis foram incluídos na metanálise para o desfecho sobrevida do enxerto (Garcia *et al.*, 1989; Busson & Benoit, 1997; Avula *et al.*, 1999; Inoue *et al.*, 2002; Moosa, 2003 e Chen *et al.*, 2013). Os estudos de Nyberg *et al.* (1997) e Meier-Kriesche *et al.* (2001) não apresentaram dados numéricos para serem incluídos na análise quantitativa. As metanálises foram realizadas por tempo de seguimento (um ano, cinco anos e dez anos) (Tabela 7 e Figura 3).

Na metanálise referente à sobrevida do enxerto para um ano foram incluídas quatro comparações de três estudos. No estudo de Garcia *et al.* (1989) comparou-se a influência da terapia imunossupressora sobre o gênero. Assim foi dividido em dois

grupos: Garcia *et al.* (1989a) tratados com ciclosporina e Garcia *et al.* (1989b) não tratados com ciclosporina.

Para a sobrevida do enxerto os RR agrupados em ordem por tempo de acompanhamento de um, cinco, dez anos e mais, foram, respectivamente, 1,01 (IC 95%: 0,99-1,03; $p=0,30$; $I^2=0\%$), 0,99 (IC 95%: 0,88-1,12; $p=0,88$; $I^2=75\%$), 1,23 (IC 95%: 0,68-2,24; $p=0,50$; $I^2=95\%$). Não houve diferença significativa em nenhum dos tempos de acompanhamento, sem favorecimento para o gênero de receptor entre os grupos. A heterogeneidade foi alta e significativa para cinco e dez e mais anos de acompanhamento (Tabela 7).

Em um ano, na análise de sensibilidade, a exclusão de estudos não alterou a heterogeneidade e a direção dos desfechos. Em cinco anos a exclusão do estudo de Inoue *et al.* (2002) reduziu a zero a heterogeneidade entre os estudos e o resultado passou a ser significativo favorecendo o gênero masculino 0,93 (IC 95%: 0,88 - 0,98; $p=0,009$; $I^2=0\%$).

Para a sobrevida do paciente foram incluídos na metanálise dois estudos, com 747 pacientes (Inoue *et al.*, 2002 e Moosa, 2003). A metanálise foi realizada para o tempo de seguimento de dez anos ou mais, a heterogeneidade foi alta e a diferença não foi significativa (RR= 0,96; IC 95% [0,67-1,37]; ($I^2=95\%$ e $p=0,81$) (Tabela 7 e Figura 4).

Tabela 7 - Resumo das metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do receptor de transplante renal.

Desfecho/subgrupo	Estudos	Participantes	Risco Relativo (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c
Sobrevida do enxerto			RF vs RM		
1 ano	4	8348	1.01 [0.99, 1.03]	0,30	0
5 anos	3	1402	0.99 [0.88, 1.12]	0,88	75*
10 anos e mais	2	747	1.23 [0.68, 2.24]	0,50	95*
Sobrevida do Paciente					
10 anos e mais	2	747	0.96 [0.67, 1.37]	0,81	95*

RR: risco relativo; a = IC95 %: Intervalo de Confiança 95%; b = Valor de $p<0,10$ do teste Z para todos os efeitos; c = Valor de $I^2>40\%$ indica heterogeneidade estatística entre os estudos; * Heterogeneidade significativa ($p<0,10$)

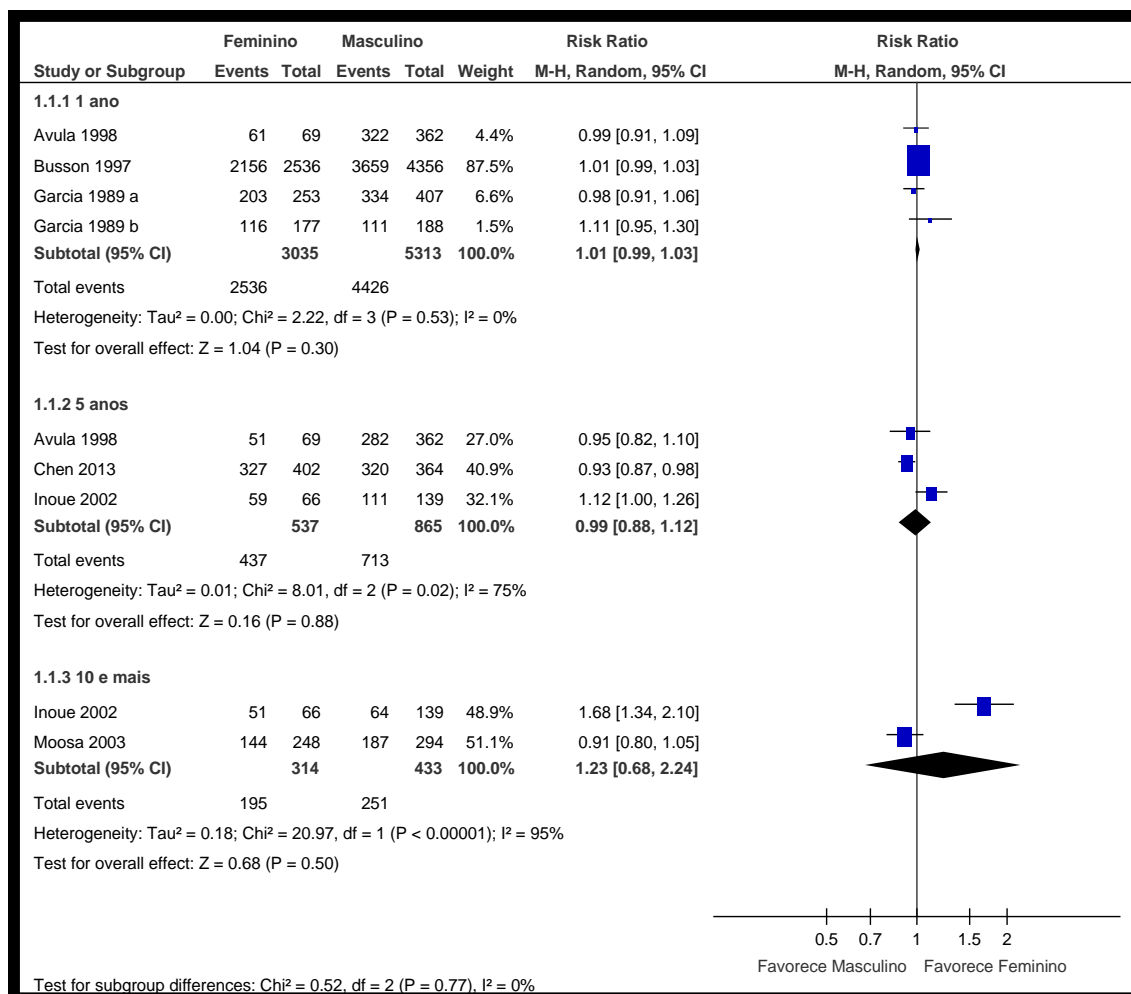


Figura 3 - Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do receptor de transplante renal

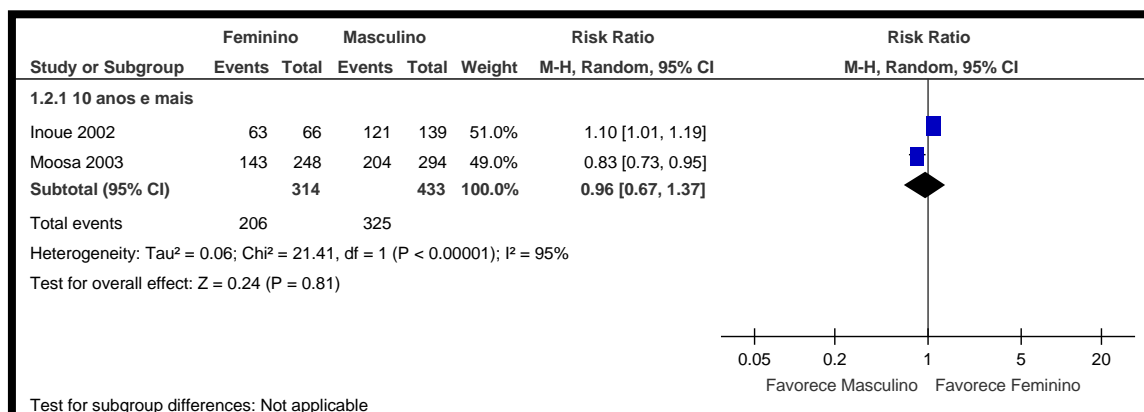


Figura 4 - Metanálise para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do receptor de transplante renal

5.1.3 Comparação por gênero do doador/receptor

5.1.3.1 Características gerais dos estudos

Dos artigos analisados, foram selecionados vinte estudos que atenderam aos critérios de inclusão para esta revisão sistemática (Ellison *et al.*,1994; Neugarten *et al.*,1996; Busson & Benoit,1997; Shaheen *et al.*,1998; Ben Hamida *et al.*,1999; Vereerstraeten *et al.*,1999;), Inoue *et al.* (2002), Kayler *et al.* (2002), Zeier *et al.* (2002), Kwon & Kwak (2004), Pugliese *et al.* (2005), Jacobs *et al.*(2007), Gratwohl *et al.* (2008), Kim & Gill (2009), Lankarani *et al.* (2009), Shaheen *et al.* (2010), Głyda *et al.* (2011), Zukowski *et al.* (2011), Abou-Jaoude *et al.* (2012), Tan *et al.* (2012). Esses estudos avaliaram a sobrevida do enxerto em função da combinação gênero do doador e gênero do receptor, comparando os quatro pares de gêneros: Doador Masculino/Receptor Masculino (DMRM), Doador Masculino/Receptor Feminino (DMRF), Doador Feminino/Receptor Feminino (DFRF) e Doador Feminino/Receptor Masculino (DFRM).

Todos os estudos foram publicados no idioma inglês, em diferentes periódicos: Transplantation Proceedings (Shaheen *et al.*, 1998; Ben Hamida, 1999; Inoue *et al.*, 2002; Kwon & Kwak, 2004; Shaheen *et al.*, 2010; Zukowski *et al.*, 2011), Journal of the American Society of Nephrology (Neugarten *et al.*, 1996; Zeier *et al.*, 2002; Kim & Gill, 2009), Clinical Transplantation (Busson & Benoit, 1997; Vereerstraeten *et al.*,1999), Transplantation (Ellison *et al.*, 1994), Experimental and Clinical Transplantation (Abou-Jaoude *et al.*, 2012), American Journal of transplantation (Kayler *et al.*, 2002), Transplant International (Jacobs *et al.*, 2007), Progress in Transplantation (Pugliese *et al.*, 2005), The Lancet (Gratwohl *et al.*, 2008), Ann Transplant (Lankarani *et al.*, 2009), Gender Medicine (Tan *et al.*, 2012), Polish Journal of Surgery (Głyda *et al.*, 2011).

As principais características dos estudos incluídos na comparação por gênero do doador/receptor estão descritas na Tabela 8 e no anexo 2.

Vale ressaltar que o estudo de Busson & Benoit (1997) foi o único estudo incluído nas três comparações (gênero do receptor, gênero do doador e combinação gênero do doador/receptor). Tabela 8.

Tabela 8 - Características gerais dos estudos incluídos na comparação de gênero do doador/receptor (continua)

Estudo	Comparação	Nº de pacientes	País de realização do estudo	Tipo de Doador	Idade do doador (anos)	Idade receptor (anos)	Terapia Imunossupressora	Período de coleta	Tempo médio de Acompanhamento (meses)	Desenho do estudo
Ellison <i>et al.</i> (1994)	Combinação de Gênero	3.314	EUA	Ambos	NR	NR	NR	1987 a 1992	NR	CR
Neugarten <i>et al.</i> (1996)	Combinação de Gênero	651	EUA	Ambos	NR	NR	Ciclosporina	1979 a 1994	NR	CR
Busson & Benoit (1997)	Combinação de Gênero	6889	França	Cadáver	NR*	NR*	NR	1989 a 1992	NR	CR
Shaheen <i>et al.</i> (1998)	Combinação de Gênero	406	Arábia Saudita	Vivo	31.3	34.3	Ciclosporina	NR	55,2	CP
Ben Hamida <i>et al.</i> (1999)	Combinação de Gênero	182	Tunísia	Vivo	39.3	28.1	Múltipla	1986 a 1998	NR	CR
Vereerstraeten <i>et al.</i> (1999)	Combinação de Gênero	741	Bélgica	Cadáver	34.8	36.9	Múltipla	1983-1997	NR	CR
Inoue <i>et al.</i> (2002)	Combinação de Gênero	205	Japão	Ambos	52.5	36.0	CsA ou FK506	1987 a 2000	NR	CR
Kayler <i>et al.</i> (2002)	Combinação de Gênero	30.258	EUA	Vivo	NR*	NR*	NR	1990 a 1999	NR	CR
Zeier <i>et al.</i> (2002)	Combinação de Gênero	119.195	49 países	Ambos	38.3	44.3	NR	1985 a 2000	NR	CR
Kwon & Kwak (2004)	Combinação de Gênero	614	Coreia do Sul	Vivo	NR*	NR*	NR	1979 a 2002	NR	CR
Pugliese <i>et al.</i> (2005)	Combinação de Gênero	3.233	Itália	Cadáver	42.1	44.5	NR	1995 a 2000.	NR	CR

Tabela 8 - Características gerais dos estudos incluídos na comparação de gênero do doador/receptor. (conclusão)

Estudo	Comparação	Nº de pacientes	País de realização do estudo	Tipo de Doador	Idade do doador (anos)	Idade receptor (anos)	Terapia Imunossupressora	Período de coleta	Tempo médio de Acompanhamento (meses)	Desenho do estudo
Jacobs <i>et al.</i> (2007)	Combinação de Gênero	730	EUA	Vivo	39.7	46.4	NR	1979 a1994	NR	CR
Gratwohl <i>et al.</i> (2008)	Combinação de Gênero	195. 516	45 países	Cadáver	38	44,7	NR	1985 a 2004	67,2	CR
Kim & Gill (2009)	Combinação de Gênero	117.877	EUA	Cadáver	NR*	NR*	NR	1990 a 2004	NR*	CR
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	Combinação de Gênero	2.649	Iran	Vivo	NR*	NR*	NR	1992 a 2005	NR	CR
Shaheen <i>et al.</i> (2010)	Combinação de Gênero	524	Arábia Saudita	Cadáver	33.6	33.9	Múltipla	2003 a 2007	20,9	CR
Glyda <i>et al.</i> (2011)	Combinação de Gênero	154	Polônia	Cadáver	NR*	NR*	Múltipla	NR	NR	CR
Zukowski <i>et al.</i> (2011)	Combinação de Gênero	230	Polônia	Cadáver	33.1	37.6	NR	NR	NR	CR
Abou-Jaoude <i>et al.</i> (2012)	Combinação de Gênero	135	Líbano	Ambos	NR*	NR*	Múltipla	1998 a 2007	NR	CR
Tan <i>et al.</i> (2012)	Combinação de Gênero	188.507	EUA	Ambos	NR*	NR*	NR	1988 a 2006	NR	CR

5.1.3.2 Qualidade Metodológica

Dos vinte estudos incluídos na comparação de gênero do doador/gênero do receptor, metade dos estudos obteve a pontuação máxima da escala de *Newcastle* a outra metade estudos obtiveram a pontuação de sete (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição dos escores da Escala de *Newcastle* dos estudos incluídos

Escala Newcastle – Nº estrelas*obtidas	Nº de estudos	%
7	10	50,0%
8	10	50,0%
Total	34	100,0

No Anexo 3 esta apresentada a classificação detalhada de cada estudo incluído de acordo com as dimensões da escala de *Newcastle*.

5.1.3.3 Medidas de resultados

Os estudos de Ellison *et al.* (1994) e Tan *et al.* (2012) apresentaram resultados para doadores vivos e falecidos. (Anexo 6).

Três estudos avaliaram a sobrevida do enxerto em um mês de acompanhamento (Zukowski *et al.*, 2011; Jacobs *et al.*, 2007; Kim & Gill, 2009). As taxas foram maiores para a combinação de DM/RM.

Em três meses de acompanhamento, o estudo de Jacobs *et al.* (2007) apresentou melhor resultado de sobrevida do enxerto para a combinação DF/RF (99,4%), mas não relata se houve significância estatística. No estudo de Kim & Gill 2009 foi melhor para DM/RM (92,4%), com significância estatística na comparação geral entre os grupos de comparação e tempos de seguimento ($p < 0,001$).

Em seis meses Jacobs *et al.* (2007), Kim & Gill 2009 e Lankarani *et al.* (2009) avaliaram a sobrevida do enxerto. No estudo de Kim & Gill 2009, a melhor sobrevida foi para a combinação DM/RM (90,3%).

Em um ano de seguimento, treze estudos avaliam a sobrevida do enxerto. Desses (Ben Hamida *et al.*, 1999; Abou-Jaoude *et al.*, 2012; Shaheen *et al.*, 2010), não encontraram diferença significativa para nenhuma combinação de gênero. Os outros estudos não revelaram se houve diferença significativa (Kayler *et al.*, 2002; Jacobs *et al.*, 2007; Gratwohl *et al.*, 2008; Ellison *et al.*, 1994 em doadores vivos, Lankarani *et al.*, 2009 e Tan *et al.*, 2012). Houve favorecimento do par DMRM nos estudos de Vereerstraeten *et al.* (1999), Busson & Benoit (1997), Kim & Gill (2009), Pugliese *et al.* (2005) e Ellison *et al.* (1994) em doadores falecidos.

Em dois anos de acompanhamento, no estudo de Ellison *et al.* (1994) em doadores falecidos, a sobrevida foi melhor para DMRM e no estudo de Busson & Benoit (1997) os resultados foram melhores para DMRF. E os estudos de Jacobs *et al.*, (2007), Lankarani *et al.* (2009), Ellison *et al.* (1994) em doadores vivos não revelaram se a diferença era significativa.

Em três anos de seguimento, sete estudos avaliaram a sobrevida do enxerto. Desses, alguns encontraram melhores resultados para DMRM (Busson & Benoit, 1997; Pugliese *et al.*, 2005 e Ellison *et al.*, 1994 em doadores falecidos), um estudo encontrou melhores resultados para DMRF (Kim & Gill, 2009) e outros estudos não informam se a diferença era significativa (Jacobs *et al.*, 2007, Lankarani *et al.*, 2009, Ellison *et al.*, 1994 em doadores vivos)

Em 4,6 anos de seguimento, no estudo de Shaheen *et al.* (1998) não foram encontradas diferenças significantes para a sobrevida do enxerto. Aos cinco anos, dez estudos avaliaram a sobrevida do enxerto, sendo que Ben Hamida *et al.* (1999), Glyda *et al.* (2011) e Kwon & Kwak (2004) não encontraram diferenças significantes para a sobrevida do enxerto. Outros estudos não relataram as diferenças (Lankarani *et al.*, 2009 e Tan *et al.*, 2012). Em três estudos (Kayler *et al.*, 2002; Vereerstraeten *et al.*, 1999 e Pugliese *et al.*, 2005) os resultados favoreceram DMRM. Em um estudo (Kim & Gill, 2009) houve favorecimento para DMRF e em outro estudo (Inoue *et al.*, 2002) para DFRF.

Em nove anos de seguimento, apenas Neugarten *et al.* (1996) avaliaram a sobrevida do enxerto e não encontrou diferença estatisticamente significativa. Aos dez anos, seis estudos avaliaram a sobrevida do enxerto de acordo com a combinação gênero

do doador/ receptor. Em um (Ben Hamida *et al.*, 1999) não foi encontrado diferença significativa. O resultado do estudo de Inoue *et al.*, (2002) favoreceu DFRF. Nos estudos de Gratwohl *et al.* (2008), Kim & Gill, (2009) e Zeier *et al.* (2002) os resultados favoreceram DMRF.

Apenas quatro estudos avaliaram a sobrevida do paciente. Em seis meses de seguimento, o estudo de Lankarani *et al.*, 2009 avaliou a sobrevida do enxerto e não mostrou se a diferença foi significativa. Em um ano de seguimento, Lankarani *et al.*, (2009) e About-Jaoude *et al.* (2012) avaliaram, o primeiro não mostrou se o resultado favorece alguma combinação de gênero e o outro estudo não obteve diferença significativa. Em dois anos de seguimento, Lankarani *et al.*, (2009) e Shaheen *et al.*, (2010) avaliaram, o segundo estudo encontrou resultados que favorecia DMRF. Em três e cinco anos de seguimento, apenas Lankarani *et al.*, (2009) avaliou. E em dez anos o estudo de Zeier *et al.* (2002) avaliou encontrando melhores resultados para DMRF. (Anexo 7)

5.1.3.4 Metanálises

Os resultados referentes à sobrevida do enxerto são mostrados na Tabela 10.

Nessa metanálise foram analisadas seis comparações: DMRM vs DFRM, DMRM vs DFRF, DMRF vs DFRF, DMRF vs DFRM, DFRF vs DFRM, DMRM vs DMRF. (DMRM- doador masculino/receptor masculino, DMRF- doador masculino/receptor feminino, DFRF- doador feminino/receptor feminino, DFRM- doador feminino/receptor masculino. Os estudos de Ellison *et al.* (1994) e Tan *et al.* (2012) avaliaram transplantes de doadores vivos e falecidos separadamente. Para as metanálises foram feitas as somatórias do número de eventos e de participantes de cada estudo, sendo analisado a sobrevida para ambos doadores (vivos e falecidos). O estudo de Abou-Jaoude *et al.* (2012) avalio a sobrevida do enxerto geral e a sobrevida do enxerto censurada pela morte com enxerto funcionante. Para a metanálise foi utilizada a sobrevida sem censura. Utilizou-se resultados, para a comparação de gênero do doador/gênero do receptor, de treze estudos (Ellison *et al.*,1994; Busson & Benoit 1997; Shaheen *et al.*, 1998; Kayler *et al.*, 2002; Zeier *et al.*, 2002, Kwon & Kwak 2004, Jacobs *et al.*, 2007, Kim & Gill, 2009; Lankarani *et al.*, 2009; Shaheen *et al.*, 2010; Glyda *et al.*, 2011; Abou-Jaoude *et al.*, 2012; Tan *et al.*,

2012). Os outros estudos não apresentaram dados suficientes para a análise quantitativa (Neugarten *et al.*,1996, Vereerstraeten *et al.*, 1999, Ben Hamida *et al.*, 1999; Inoue *et al.*,2002; Pugliese *et al.*, 2005; Gratwohl *et al.*, 2008; Zukowski *et al.*, 2011).

i. DMRM vs DFRM

Na comparação DMRM vs DFRM, os RR agrupados para a sobrevida do enxerto em ordem por tempo de acompanhamento de um, dois, três, cinco e dez anos foram, respectivamente, 1,03 (IC 95%: 1,01 - 1,05; $p=0,0002$; $I^2=92\%$), 1,05 (IC 95%: 1,03 - 1,08; $p<0,0001$; $I^2=25\%$), 1,06 (IC 95%;1,02 - 1,09; $p=0,0008$; $I^2=72\%$), 1,15 (IC 95%: 1,00- 1,33; $p=0,05$; $I^2=100\%$) e 1,08 (IC 95%: 1,05 - 1,11; $p<0,00001$; $I^2=91\%$). A taxa de sobrevida do enxerto foi significativamente maior em todos os tempos de acompanhamento avaliados, favorecendo o par DMRM. A heterogeneidade foi alta e significativa para todos os períodos, exceto aos dois anos de acompanhamento. Em um, dois, três e dez anos, na análise de sensibilidade, a exclusão dos estudos não alterou a heterogeneidade e nem o desfecho, que sempre favoreceu o par DMRM. Apenas em cinco anos, com a retirada dos estudos de Kayler *et al.*, (2002), Kim & Gill (2009), Kwon & Kwak (2004) e Lankarani *et al.* (2009) um de cada vez, tornou insignificante o resultado. (Tabela 10 e Figura 5) A análise de sobrevida do paciente foi realizada apenas para o tempo de acompanhamento de um ano e não houve favorecimento de nenhum par (RR= 0,99; IC 95%: 0,96 a 1,02; $p=0,52$; $I^2=0,0\%$). (Tabela 11 e Figura 6).

Tabela 10- Resumo das metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal

Características gerais		DMRM vs DFRM				DMRM vs DFRF			
Tempo	Estudos	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c
1 ano	9	211.025	1.03 [1.01, 1.05]	<0,01	92*	181.223	1.02 [1.01, 1.04]	<0,01	83*
2 anos	4	8.411	1.05 [1.03, 1.08]	<0,01	25	7.575	1.02 [1.00, 1.04]	0,10	9
3 anos	6	79.979	1.06 [1.02, 1.09]	<0,01	72*	69.993	1.05 [1.01, 1.09]	0,02	73*
5 anos	7	204.668	1.15 [1.00, 1.33]	0,05	100*	175.602	1.02 [1.01, 1.03]	<0,01	50*
10 anos	3	258.63	1.08 [1.05, 1.11]	<0,01	91*	223.404	1.02 [0.97, 1.07]	0,43	97*
Características gerais		DMRM vs DMRF				DMRF vs DFRF			
Tempo	Estudos	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c
1 ano	9	196.191	1.01 [1.01, 1.02]	<0,01	67*	139.859	1.01 [0.99, 1.02]	0,30	77*
2 anos	4	9.086	1.01 [0.99, 1.03]	0,32	0	5.171	1.01 [0.98, 1.03]	0,61	0
3 anos	6	80.495	1.03 [1.00, 1.06]	0,07	76*	51.994	1.01 [1.00, 1.02]	<0,01	0
5 anos	7	189.508	1.00 [0.97, 1.03]	0,98	91*	135.798	1.01 [1.00, 1.03]	0,11	66*
10 anos	3	246.909	0.96 [0.86, 1.06]	0,38	99*	166.817	1.04 [1.02, 1.06]	<0,01	80*
Características gerais		DMRF vs DFRM				DFRF vs DFRM			
Tempo	Estudos	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c
1 ano	9	169.666	1.01 [1.00, 1.03]	0,15	90*	154.693	1.01 [0.99, 1.02]	0,45	80*
2 anos	4	5.679	1.05 [1.01, 1.10]	0,01	36	4.496	1.03 [0.99, 1.07]	0,18	51*
3 anos	6	61.980	1.03 [1.00, 1.05]	0,04	44*	51.478	1.01 [0.98, 1.04]	0,53	44
5 anos	7	164.864	1.18 [1.03, 1.35]	0,02	100*	150.958	1.14 [0.99, 1.31]	0,07	100*
10 anos	3	202.176	1.10 [1.01, 1.21]	0,03	99*	176.671	1.06 [0.98, 1.14]	0,14	98*

RR: risco relativo; a = IC95 %: Intervalo de Confiança 95%; b = Valor de p<0,10 do teste Z para todos os efeitos; c = Valor de I²>40 % indica heterogeneidade estatística entre os estudos; * Heterogeneidade significativa (p<0,10)

Tabela 11- Resumo das metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal

Características gerais		DMRM vs DFRM				DMRM vs DFRF			
Tempo	Estudos	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c
1 ano	2	1.772	0.99 [0.96, 1.02]	0,52	0	1.710	0,98 [0,95, 1.01]	0,21	0
Características gerais		DMRM vs DMRF				DMRF vs DFRF			
Tempo	Estudos	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c
1 ano	2	2.284	1.00 [0.98, 1.03]	0,86	0	1.012	-0.02 [-0.06, 0.01]	0,17	0
Características gerais		DMRF vs DFRM				DFRF vs DFRM			
Tempo	Estudos	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c	n° pacientes	RR (IC95%) ^a	Valor p ^b	I ² (%) ^c
1 ano	2	1.074	0.99 [0.95, 1.02]	0,44	0	500	1.01 [0.97, 1.06]	0,54	0

RR: risco relativo; a = IC95 %: Intervalo de Confiança 95%; b = Valor de p<0,10 do teste Z para todos os efeitos; c = Valor de I²>40 % indica heterogeneidade estatística entre os estudos; * Heterogeneidade significativa (p<0,10)

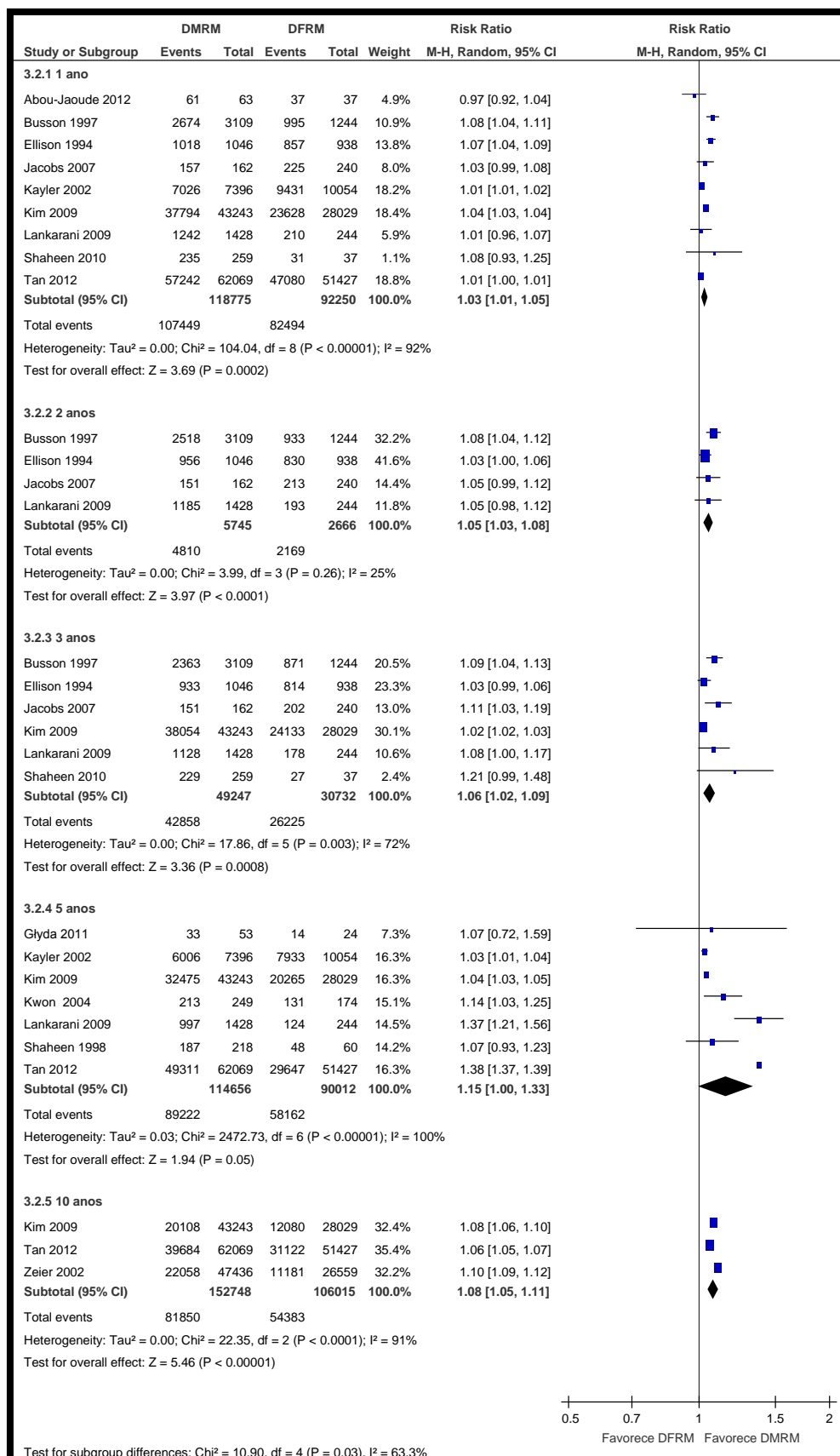


Figura 5 - Metanálise para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DFRM)

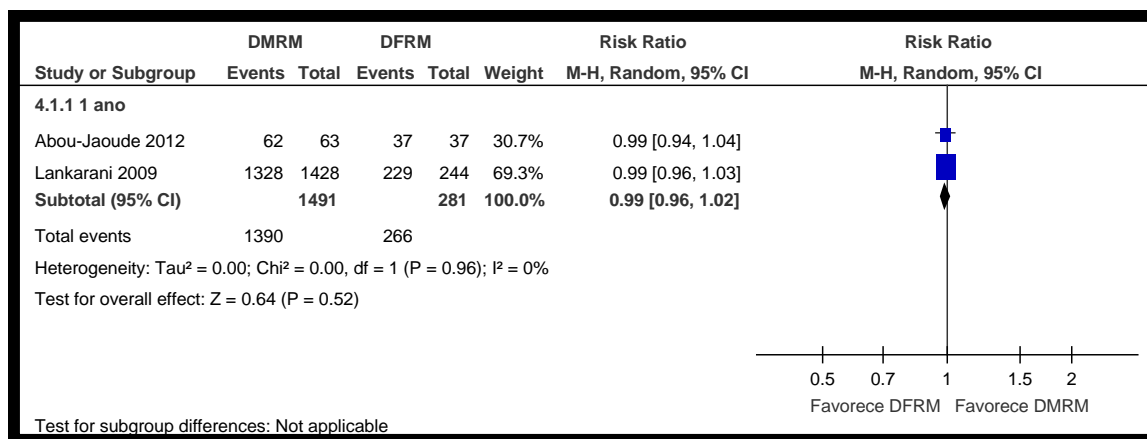


Figura 6 - Resultados das metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DFRM)

ii. DMRM vs DFRF

Na comparação DMRM vs DFRF, os RR agrupados para a sobrevida do enxerto em ordem por tempo de acompanhamento de um, dois, três, cinco e dez anos foram, respectivamente, 1,02 (IC 95%: 1,01 - 1,04; p=0,0008; I²=83%), 1,02 (IC 95%: 1,00 - 1,04; p<0,10; I²=9%), 1,05 (IC 95%:1,01 - 1,09; p=0,02; I²=73%), 1,02 (IC 95%: 1,01- 1,03; p=0,0004; I²=50%) e 1,02 (IC 95%: 0,97 - 1,07; p=0,43; I²=97%). A taxa de sobrevida do enxerto foi significativamente maior nos tempos de acompanhamento de 1, 3 e 5 anos favorecendo o par DMRM. A heterogeneidade não foi significante apenas para dois anos de acompanhamento. Na análise de sensibilidade, em um ano, a exclusão dos estudos um de cada vez não alterou a heterogeneidade e nem o desfecho, que favoreceu o par DMRM. Em dois anos, com a retirada do estudo de Lankarani *et al.* 2009 a comparação passou a ter diferença estatisticamente significante 1,02 (IC 95%: 1,00-1,05; p=0,04; I²=0%, favorecendo DMRM. Em três anos, a retirada dos estudos de Jacobs *et al.* (2007) diminui a heterogeneidade e tornou a diferença sem significância estatística 1,03 (IC 95%:1,01-1,06; p=0,06; I²=57%). Assim como a retirada do estudo de Ellison (1994) 1,04(IC 95%:1,00-1,09; p=0,07; I²=66%). Em cinco anos, a retirada do estudo de Kim & Gill 2009 reduziu a zero a heterogeneidade e continuou favorecendo o par DMRM 1,03 (IC 95%:1,02-1,04; p<0,00001; I²=0,0%). Em dez anos, a retirada do estudo de Tan *et al.* (2012) levou a zero a heterogeneidade da comparação, mas manteve sem diferença significativa a diferença na sobrevida do enxerto 1,00 (IC 95%:0,99- 1,01; p=0,76; I²=0,0%). (Tabela 10 e Figura 7) A metanálise de sobrevida do paciente não

mostrou favorecimento para nenhum par (RR= 0,98; IC 95%: 0,95 a 1,01; p=0,21; $I^2=0\%$). (Tabela 11 e Figura 8)

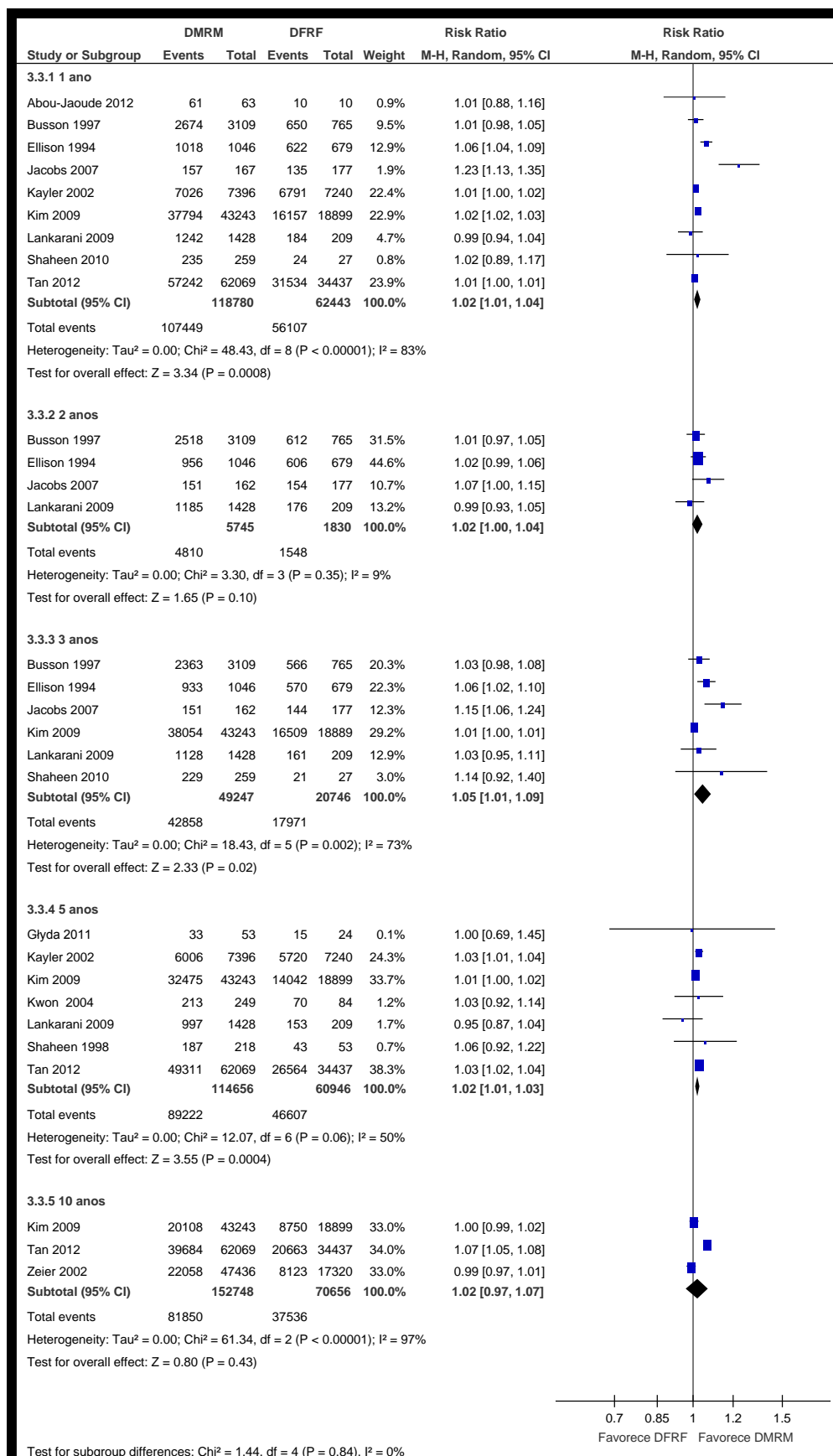


Figura 7- Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DFRF)

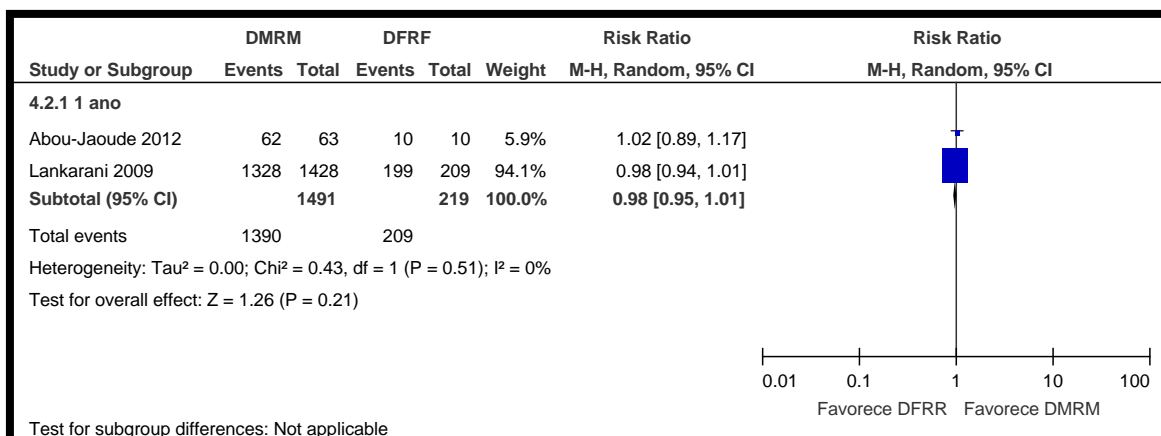


Figura 8 - Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DFRF)

iii. DMRM vs DMRF

Na comparação DMRM vs DMRF, os RR agrupados para a sobrevida do enxerto em ordem por tempo de acompanhamento de um, dois, três, cinco e dez anos foram, respectivamente, 1,01 (IC 95%: 1,01 - 1,02; p=0,0009; I²=67%), 1,01 (IC 95%: 0,99 - 1,03; p=0,32; I²=0%), 1,03 (IC 95%:1,00 - 1,06; p=0,07; I²=76%), 1,00 (IC 95%: 0,97- 1,03; p=0,98; I²=91%) e 0,96 (IC 95%: 0,86 - 1,06; p=0,38; I²=99%). A taxa de sobrevida do enxerto foi significativamente maior apenas no tempo de acompanhamento de um ano favorecendo o par DMRM. Na análise de sensibilidade, em dois, cinco e dez anos a exclusão dos estudos individualmente não afetou a direção do desfecho nem a heterogeneidade. Em um ano, a retirada do estudo de Ellison *et al.* (1994) diminui a heterogeneidade e o estudo continuou significativo 1,01(IC95%:1,00-1,01; p=0,0002; I²=14%), favorecendo DMRM. Em três anos, a retirada do estudo de Kim & Gill 2009 diminuiu a heterogeneidade e tornou o resultado do estudo significativo, favorecendo DMRM 1,04(IC 95%:1,03-1,08; p=0,02; I²=58%). Assim como ocorreu com a retirada do estudo de Lankarani *et al* (2009) 1,04(IC 95%:1,00-1,08; p=0,04:I²=81%). (Tabela 10 e Figura 9) heterogeneidade não foi significativa apenas para dois anos de acompanhamento. A metanálise de sobrevida do paciente não mostrou favorecimento para nenhum par (RR= 1,00; IC 95%: 0,98 a 1,03; p=0,86; I²=0%). (Tabela 11 e Figura 10).

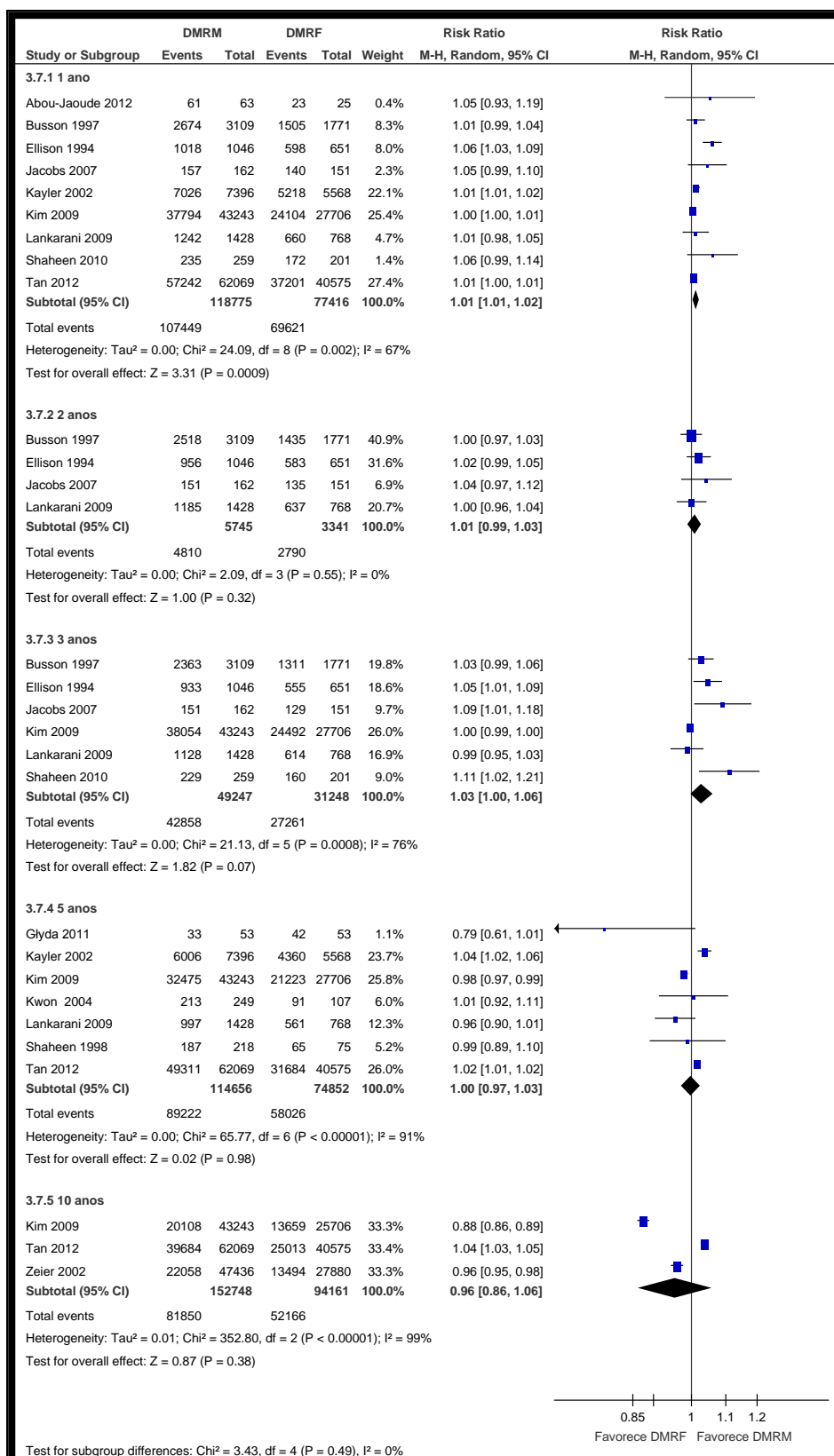


Figura 9 - Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DMRF).

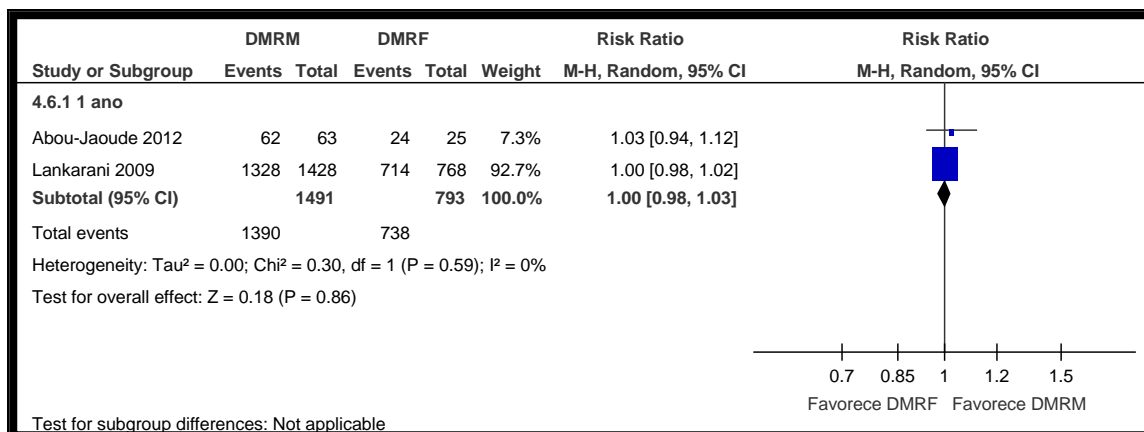


Figura 10 - Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRM vs DMRF).

iv. DMRF vs DFRF

Na comparação DMRF vs DFRF, os RR agrupados para a sobrevida do enxerto em ordem por tempo de acompanhamento de um, dois, três, cinco e dez anos foram, respectivamente, 1,01 (IC 95%: 0,99 - 1,02; p=0,30; I²=77%), 1,01 (IC 95%: 0,98 - 1,03; p=0,61; I²=0%), 1,01 (IC 95%:1,00 - 1,02; p=0,0007; I²=0%), 1,01 (IC 95%: 1,00- 1,03; p=0,11; I²=66%) e 1,04 (IC 95%: 1,02 - 1,06; p=0,0003; I²=80%). A taxa de sobrevida do enxerto foi significativamente maior nos tempos de acompanhamento de três e dez anos favorecendo o par DMRF. A heterogeneidade não foi significativa apenas para dois e três anos de acompanhamento. Na análise de sensibilidade, em um e dois anos, a exclusão dos estudos não alterou a heterogeneidade e nem a direção do desfecho. Em três anos, a retirada do estudo de Kim & Gill (2009) não alterou a heterogeneidade, mas não encontrou diferença estatisticamente significativa 1,02 (IC 95%:0,99-1,05; p=0,28; I²=0,0%). Em cinco anos, a retirada do estudo de Kayler *et al.* (2002) alterou a heterogeneidade e tornou a diferença significativa 1,02 (IC 95%:1,01-1,04; p=0,006; I²=48%), favorecendo DMRF. Em dez anos, a retirada do estudo de Kim & Gill (2009) levou a zero a heterogeneidade da comparação, mas manteve significativa a diferença na sobrevida do enxerto 1,03 (IC 95% 1,02-1,04; p<0,00001; I²=0,0%), favorecendo DMRF. (Tabela 10 e Figura 11). A metanálise de sobrevida do paciente não mostrou favorecimento para nenhum par (RR= 0,98; IC 95%: 0,94 a 1,01; p=0,19; I²=0%). (Tabela 11 e Figura 12).

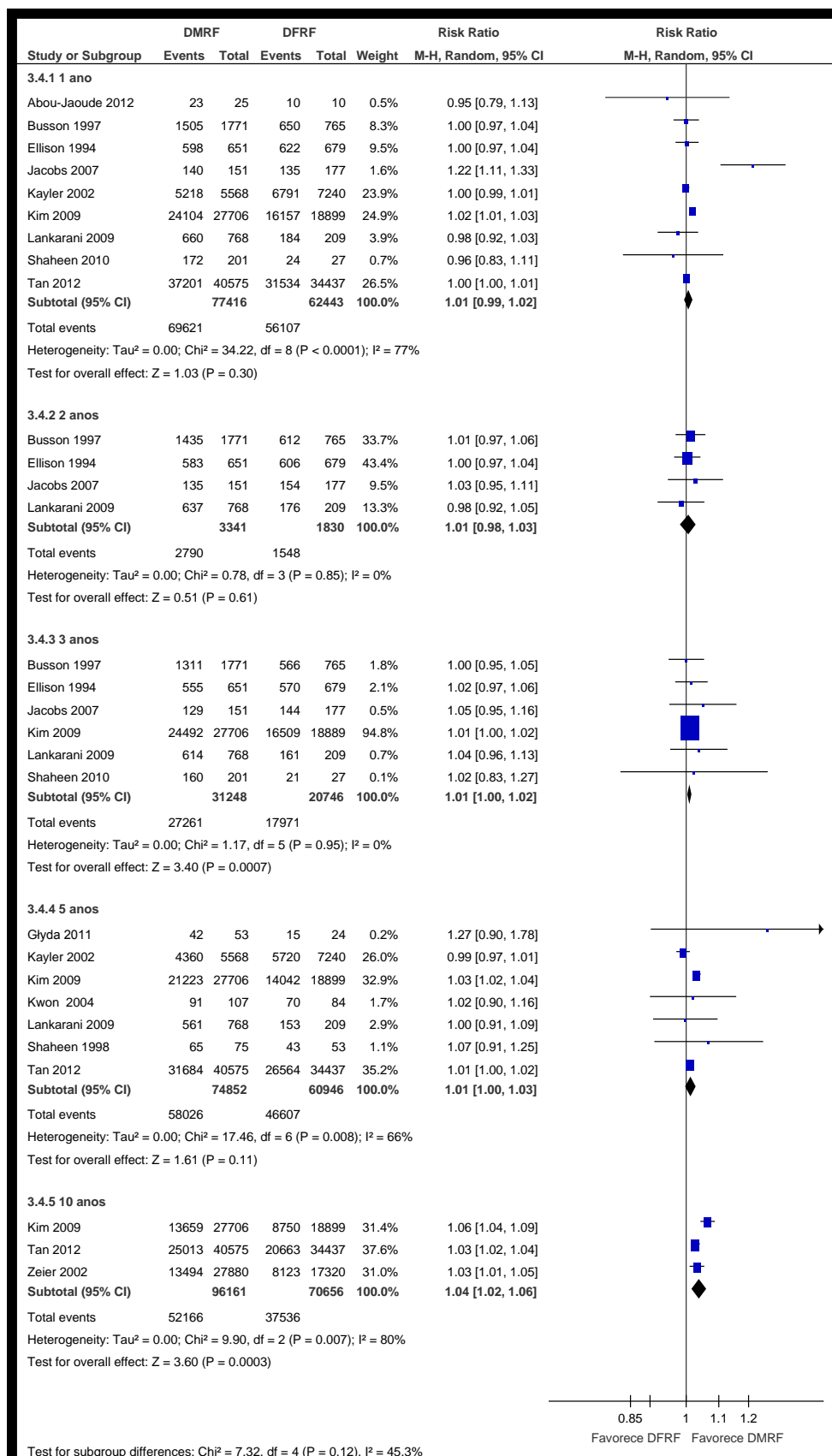


Figura 11- Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRF vs DFRF)

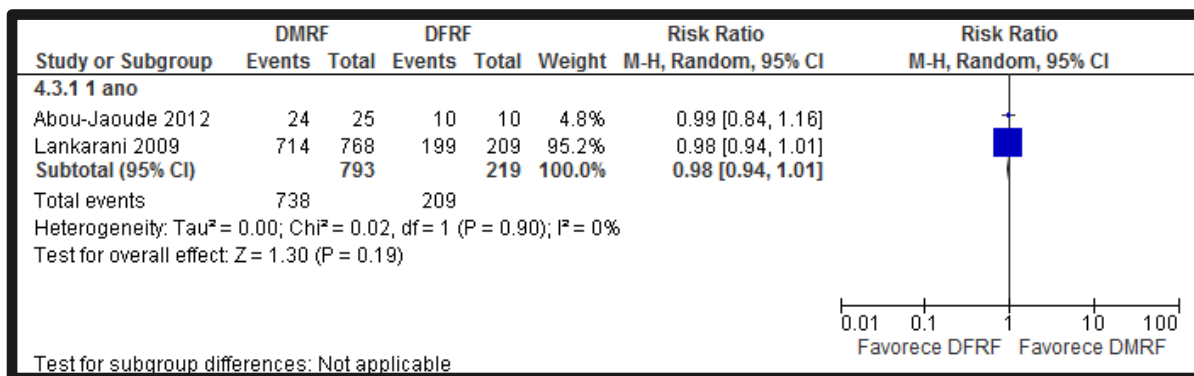


Figura 12 - Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRF vs DFRF)

v. DMRF vs DFRM

Na comparação DMRF vs DFRM, os RR agrupados para a sobrevida do enxerto em ordem por tempo de acompanhamento de um, dois, três, cinco e dez anos foram, respectivamente, 1,01 (IC 95%: 1,00 - 1,03; p=0,15; I²=90%), 1,05 (IC 95%: 1,01 - 1,10; p=0,01; I²=36%), 1,03 (IC 95%:1,00 - 1,05; p=0,04; I²=44%), 1,18 (IC 95%: 1,03- 1,35; p=0,02; I²=100%) e 1,10 (IC 95%: 1,01 - 1,21; p=0,03; I²=99%). A taxa de sobrevida do enxerto foi significativamente maior em todos os tempos de seguimento, exceto em um ano, favorecendo o par DMRF. A heterogeneidade foi alta e significativa para todos os períodos, exceto aos dois anos de acompanhamento. Na análise de sensibilidade em ano, a retirada dos estudos não alterou a heterogeneidade e nem o desfecho. Em dois anos, a retirada do estudo de Busson *et al.* (1997) levou a heterogeneidade a zero e alterou a significância 1,03(IC 95%:0,98-1,08; p=0,29; I²=0%). A retirada do estudo de Lankarani *et al.* (2009) aumentou a heterogeneidade e tornou a diferença sem significância estatística 1,05(IC 95%:[0,98-1,13; p=0,17; I²=67%). Em três anos, a retirada do estudo de Busson *et al.* (1997) diminuiu a heterogeneidade e tornou a diferença não significativa 1,02 (IC 95%: 0,99-1,05; p=0,17; I²=44%). Com a retirada do estudo de Kim & Gill (2009) ocorreu o mesmo 1,03(IC 95%:0,99-1,09; p=0,17; I²=58%). Em cinco anos, a retirada dos estudos de Lankarani *et al.* (2009) tornou a diferença não significativa 1,04 (IC 95%:0,98-1,32; p=0,09;I²=100%). Em dez anos, a retirada do estudo de Tan *et al.* (2012) levou a zero heterogeneidade da comparação e manteve a significância entre os estudos 1,15 (IC 95%:1,13-1,16; p<0,00001; I²=0,0%), favorecendo DMRF. A retirada do estudo de Kim (2009) não alterou a

heterogeneidade da comparação, mas tornou a diferença entre os estudos não significativa 1,08 (IC 95%: 0,96-1,22; $p=0,20$; $I^2=99\%$). Como ocorreu também com a retirada do estudo de Zeir *et al.* (2002) 1,08 (IC 95% : 0,96-1,21; $p=0,19$; $I^2=99\%$). (Tabela 10 e Figura 13). A metanálise de sobrevida do paciente não mostrou favorecimento para nenhum par (RR= 0,99; IC 95%: 0,95 a 1,02; $p=0,44$; $I^2=0\%$). (Tabela 11 e Figura 14).

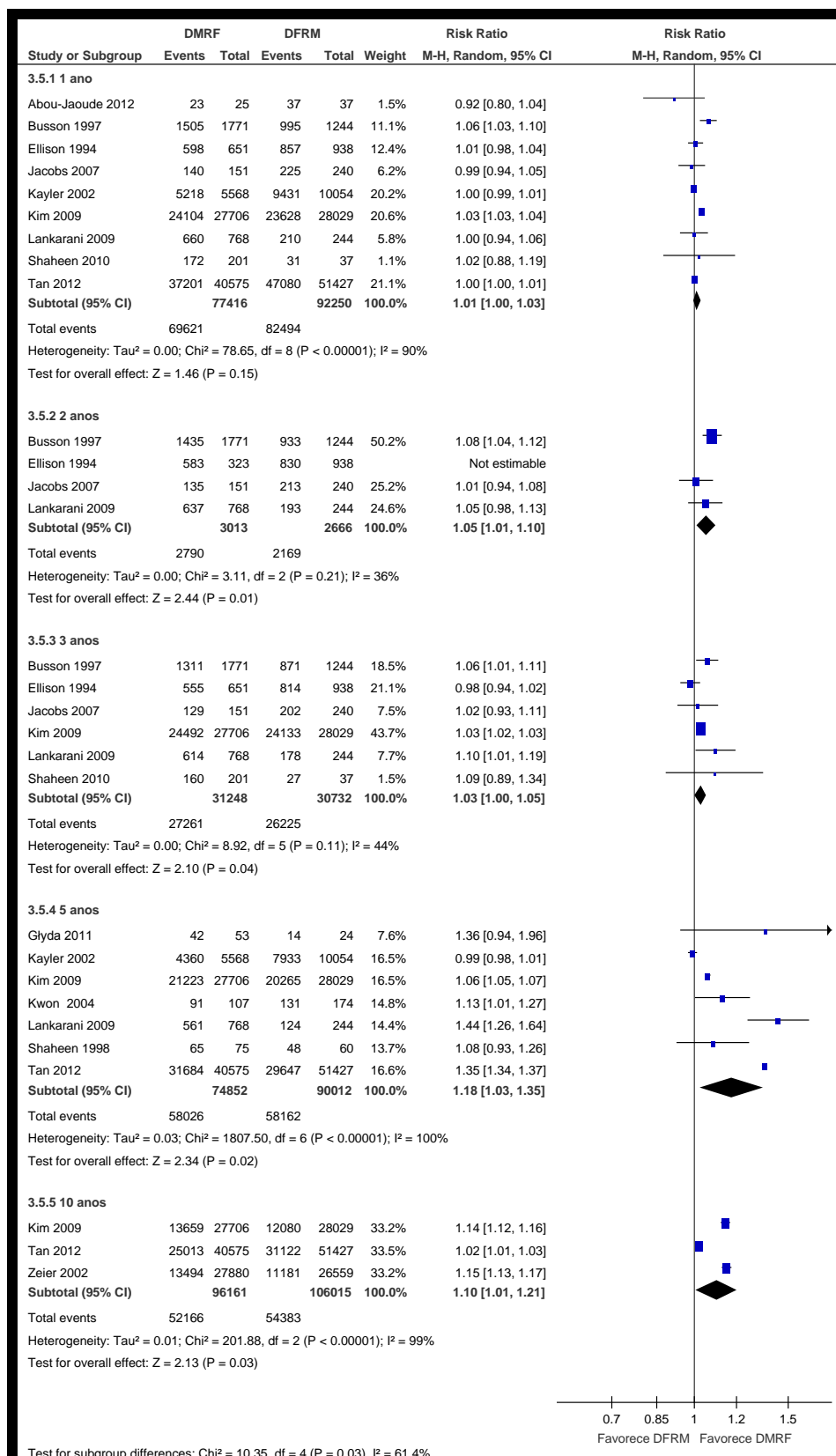


Figura 13 - Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRF vs DFRM).

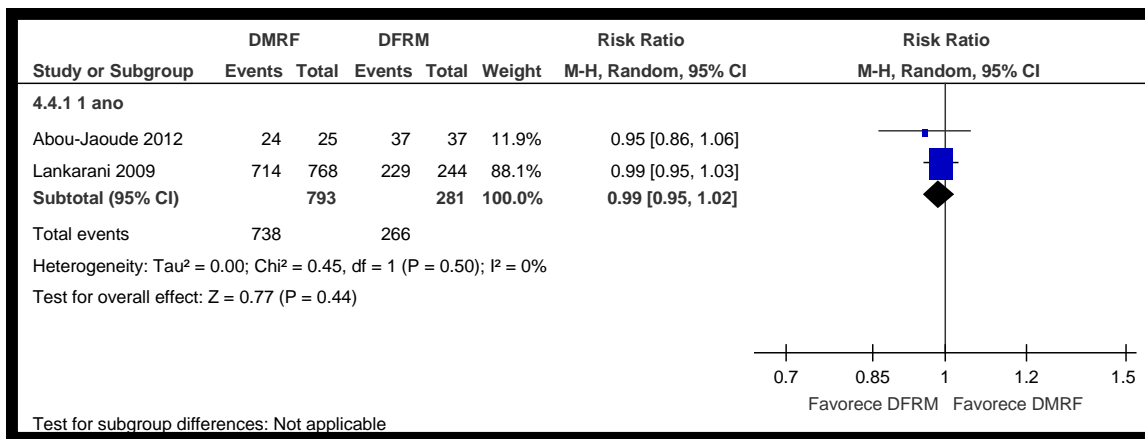


Figura 14 - Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DMRF vs DFRM)

vi. DFRF vs DFRM

Na comparação DFRF vs DFRM, os RR agrupados para a sobrevida do enxerto em ordem por tempo de acompanhamento de um, dois, três, cinco e dez anos foram, respectivamente, 1,01 (IC 95%: 0,99 - 1,02; p=0,45; I²=80%), 1,03 (IC 95%: 0,99 - 1,07; p=0,18; I²=51%), 1,01 (IC 95%:0,98 - 1,04; p=0,53; I²=44%), 1,14 (IC 95%: 0,99- 1,31; p=0,07; I²=100%) e 1,06 (IC 95%: 0,98 - 1,14; p=0,14; I²=98%). Não houve diferença significativa na taxa de sobrevida do enxerto nos tempos de acompanhamento. (Tabela 10 e Figura 16). Na análise de sensibilidade em ano, a retirada dos estudos não alterou a heterogeneidade e nem a significância. Em dois anos, a retirada do estudo de Busson (1997) diminuiu a heterogeneidade dos estudos, mas não alterou a significância 1,01 (IC 95%:0,98-1,04; p=0,52; I²=05%). Em três anos, a retirada do estudo de Ellison (1994) levou a zero a heterogeneidade e tornou a diferença estatisticamente significativa 1,02 (IC de 95%:1,01-1,02; p<0,0001; I²=0,0%), favorecendo DFRF. Em cinco anos, a retirada do estudo de Tan (2012) diminuiu a heterogeneidade e tornou a diferença significativa entre os estudos 1,05 (IC95%:1,01-1,09; p=0,03; I²=83%), favorecendo DFRF. Em dez anos, a retirada do estudo de Tan (2012) diminuiu heterogeneidade da comparação, mas a diferença foi significativa entre os estudos 1,09 (IC 95%:1,06- 1,13; p<0,00001; I²=83%), favorecendo DFRF. A heterogeneidade foi alta e significativa para todos os períodos, exceto aos três anos de acompanhamento. (Tabela 10 Figura 15). A metanálise de sobrevida do paciente não mostrou favorecimento para nenhum par (RR= 1,01; IC 95%: 0,97 a 1,06; p=0,54; I²=0%). (Tabela 11 Figura 16).

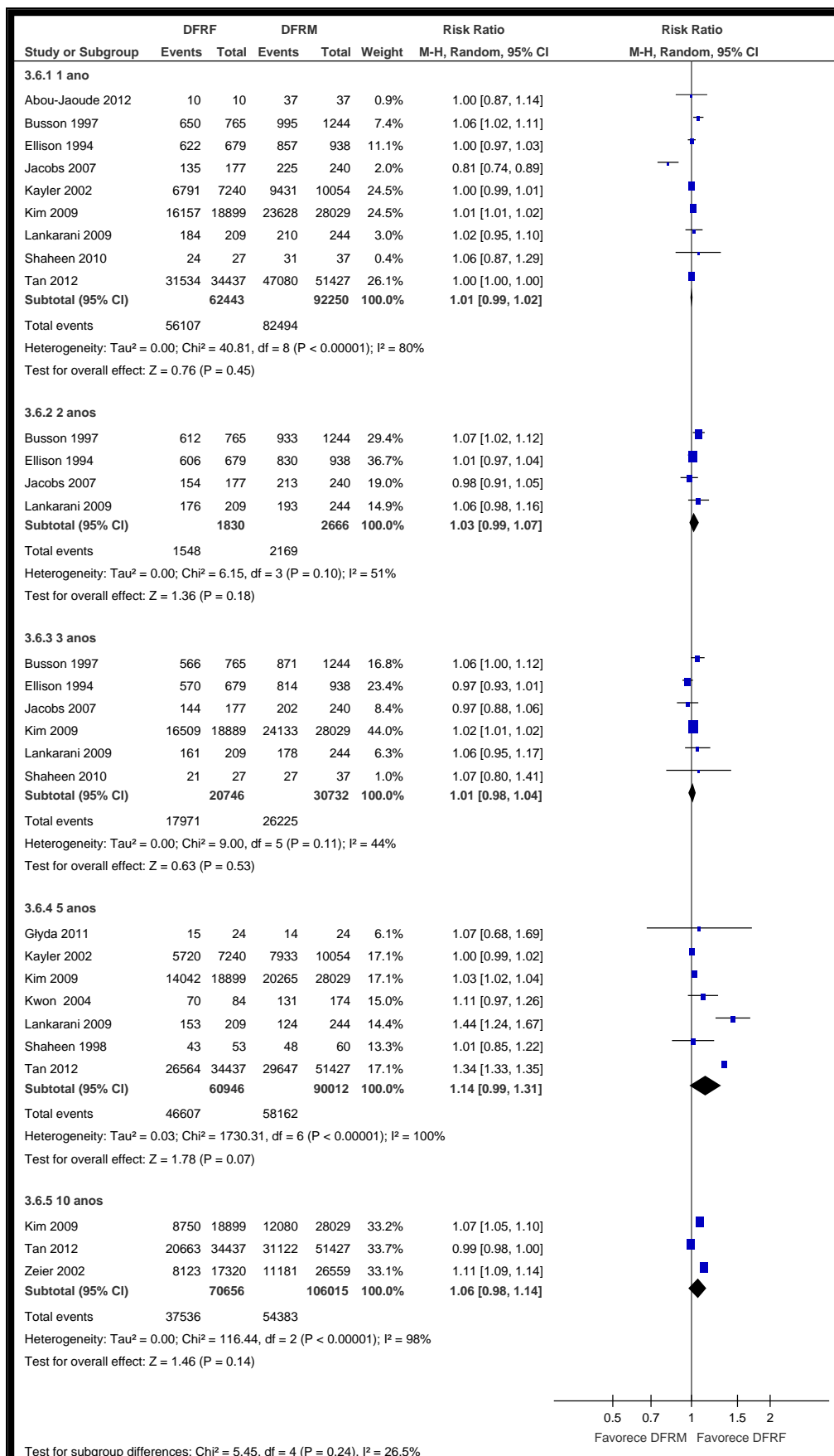


Figura 15: Metanálises para sobrevida do enxerto de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DFRF vs DFRM)

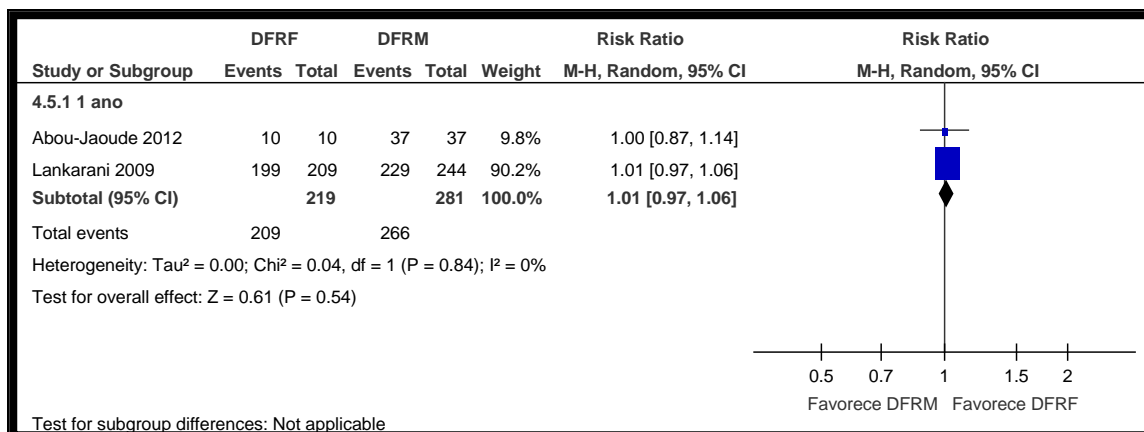


Figura 16 - Metanálises para sobrevida do paciente de acordo com o gênero do doador e do receptor de transplante renal (DFRF vs DFRM)

5.2 COORTE HISTÓRICA

No período de janeiro de 2001 a dezembro de 2006, 19.726 pacientes elegíveis para o estudo apresentaram registro do uso de medicamentos imunossupressores no sistema APAC/SIA/SUS.

5.2.1 Estatística Descritiva

No momento do transplante, mais da metade dos pacientes eram do sexo masculino (n=11.131; 56,4%), tinham média de idade igual a 41,8 (DP=12,8 anos) e mediana de 41 anos. A faixa etária predominante foi a de 40-49 anos. Residiam na região Sudeste (61,2%) e quase metade (48,7%) moravam nas capitais brasileiras.

Quase a totalidade era brasileiro nato (99%), nascidos em São Paulo (33,8%), seguidos por Minas Gerais (14,7%), Rio de Janeiro (8,8%) e Rio Grande do Sul (8,4%). O IDH médio para os estados de nascimento foi de 0,784, com mediana igual a 0,807, variando de 0,636 a 0,844. O estado do Maranhão apresentou o pior IDH e o Distrito Federal o melhor.

O maior número de transplante renal foi realizado em 2002 (23%). Houve pouca variação entre o restante dos anos. No primeiro ano de imunossupressão de manutenção, houve predomínio do uso de ciclosporina (40,4%), seguido pelo

micofenolato (25,4), eo esquema mais utilizado foi com um medicamento imunossupressor do CEAF (64,7%) (Tabela 12).

Tabela 12 – Características descritivas dos pacientes que realizaram transplante renal, em terapia de manutenção pelo SUS, entre 2001 a 2006 (n = 19726) (continua)

Características	n	(%)
PRÉ-TRANSPLANTE		
Sexo do paciente		
<i>Masculino</i>	11.131	56,4
<i>Feminino</i>	8595	43,6
Faixa etária		
<i>18-29</i>	4.079	20,7
<i>30-39</i>	4.970	25,2
<i>40-49</i>	5.317	27,0
<i>50-59</i>	3.726	18,9
<i>Acima de 60</i>	1.634	8,8
Cidade de residência		
<i>Capitais</i>	9.609	48,7
<i>Outras Cidades</i>	10.095	51,2
<i>Não Informado</i>	22	0,1
Região de residência		
<i>Centro-oeste</i>	900	4,6
<i>Nordeste</i>	2.867	14,5
<i>Norte</i>	409	2,1
<i>Sudeste</i>	12.078	61,2
<i>Sul</i>	3.450	17,5
Unidade federativa de nascimento		
<i>Minas Gerais</i>	2.897	14,7
<i>Rio de Janeiro</i>	1.736	8,8
<i>Rio Grande do Sul</i>	1.648	8,4
<i>São Paulo</i>	6.668	33,8
<i>Outros Estados</i>	6.578	33,3
<i>Estrangeiros</i>	199	1,0
IDH do estado de nascimento (2000)		
<i>0,636-0,799</i>	8.729	44,3
<i>0,800-0,844</i>	10.798	54,7

Tabela 12 – Características descritivas dos pacientes que realizaram transplante renal, em terapia de manutenção pelo SUS, entre 2001 a 2006 (n = 19726)

Características	n	(%)
PÓS-TRANSPLANTE		
Ano do transplante		
<i>2001</i>	4.105	20,8
<i>2002</i>	4.535	23,0
<i>2003</i>	3.671	18,6
<i>2004</i>	4.033	20,4
<i>2005</i>	3.382	17,1
Primeiro imunossupressor utilizado		
<i>Ciclosporina</i>	7.969	40,4
<i>Micofenolato</i>	5.005	25,4
<i>Tacrolimo</i>	3.263	16,5
<i>Azatioprina</i>	3.217	16,3
<i>Sirolimo</i>	272	1,4
Quantidade de imunossupressor utilizado no primeiro ano		
<i>1 medicamento</i>	12.754	64,7
<i>2 medicamentos</i>	6.393	32,4
<i>Acima de 2 medicamentos</i>	579	2,9
Tempo de acompanhamento		
<i>≤ 12 meses</i>	1.644	8,3
<i>13 as 24 meses</i>	4.144	21,0
<i>25 a 36 meses</i>	3.871	19,7
<i>37 a 48 meses</i>	3.552	18,0
<i>49 a 60 meses</i>	3.691	18,7
<i>61 a 72 meses</i>	2.824	14,3

5.2.2 Análise Estratificada por Gênero

Os resultados referentes a análise estratificada por gênero, encontram-se na Tabela 13. Houve diferenças estatisticamente significantes quanto a idade, ao comparar homens e mulheres. No momento da realização do transplante renal, a média de idade das mulheres (40,8) foi inferior a dos homens (42,6) ($p < 0,001$). Ao categorizar a idade por faixas etárias, manteve a tendência das mulheres de realizarem o transplante, mais novas ($p < 0,001$). Na faixa de 18 e 39 anos, 47,3% e 40,0 %, respectivamente, mulheres e homens realizaram o transplante. Entre os mais velhos, acima 50 anos, 32,5% ($n=3.572$) dos homens foram transplantados em comparação com 26, 4% ($n=2.267$) das mulheres.

A região de residência e o estado de nascimento não estavam associados ao gênero. Observou-se que a maioria dos homens (61,5%) e das mulheres (60,9%) residiam na região sudeste ($p=0,015$) e, predominantemente, nasceram no estado de São Paulo ($p= 0,011$).

Quase metade moravam nas capitais brasileiras ($p= 0,389$) e nasceram em estados com maior IDH ($p=0,328$), mas não houve diferenças estatisticamente significantes.

Em relação ao ano de realização de transplante renal, uma porcentagem maior de homens foram transplantados nos anos de 2001 e 2004, comparando com a porcentagem de mulheres. O ano que mais ocorreu transplantes foi o de 2002 para ambos os sexos, essas diferenças apresentaram significância estatística ($p= 0,001$).

Quanto ao tratamento, tanto para mulheres quanto para os homens, houve predomínio do uso inicial de ciclosporina (34,7% *versus* 44,8%) e micofenolato (25,4% *versus* 25,3%), com predomínio de uso de ciclosporina por homens ($p < 0,001$). Quase o dobro das mulheres usaram azatioprina (21,3 % *versus* 12,4%). Ambos os gêneros utilizaram no primeiro ano após o transplante, apenas um medicamento imunossupressor de manutenção, sendo 66,8% para o sexo feminino e 63,0% do sexo masculino ($p= 0,000$).

Tabela 13 - Análise estratificada por gênero dos pacientes que realizaram transplante renal, em terapia de manutenção pelo SUS, entre 2001 a 2006 (n = 19726) (continua)

CARACTERÍSTICAS	Feminino	Masculino	P-valor
PRÉ-TRANSPLANTE			
Faixa etária			<0,001
18-29	1.977(23,0)	2.102 (18,9)	
30-39	2.298 (26,7)	2.672 (24,0)	
40-49	2.260(26,3)	3.057 (27,5)	
50-59	1.408(16,4)	2.318 (20,8)	
Acima de 60	652 (7,6)	982 (8,8)	
Cidade de residência			0,389
Capitais	4.234 (49,3)	5.375 (48,3)	
Outras Cidades	4.351 (50,7)	5.744 (51,7)	
Região de residência			0,015
Centro-oeste	413 (4,8)	487 (4,4)	
Nordeste	1.187 (13,8)	1.680 (15,1)	
Norte	175 (2,0)	234 (2,1)	
Sudeste	5.234 (60,9)	6.844 (61,5)	
Sul	1.576 (18,3)	1.874 (16,9)	
Unidade federativa de nascimento			0,011
Minas Gerais	1.206 (15,2)	1.691 (15,2)	
Rio de Janeiro	773 (9,0)	963 (8,7)	
Rio Grande do Sul	767 (8,9)	881 (7,9)	
São Paulo	2.859 (33,3)	3.809 (34,2)	
Outros Estados	2.990 (34,8)	3.787 (34,0)	
IDH do estado de nascimento (2000)			0,328
0,636-0,799	3.770 (44,3)	4.959 (45,0)	
0,800-0,844	4.739 (55,7)	6.059 (55,0)	
PÓS-TRANSPLANTE			
Ano do transplante			<0,001
2001	1.696 (19,7)	2.409 (21,6)	
2002	1.987 (23,1)	2.548 (22,9)	
2003	1.622 (18,9)	2.049 (18,4)	
2004	1.732 (20,1)	2.301 (20,7)	
2005	1.558 (18,1)	1.824 (16,4)	

¹TOTAL varia de acordo com informação ignorada.

Tabela 13 - Análise estratificada por gênero dos pacientes que realizaram transplante renal, em terapia de manutenção pelo SUS, entre 2001 a 2006 (n = 19726)

CARACTERÍSTICAS	Feminino n (%) ¹	Masculino n (%) ¹	P- valor
PÓS-TRANSPLANTE			
Primeiro imunossupressor utilizado			<0,001
<i>Ciclosporina</i>	2.983 (34,7)	4.986 (44,8)	
<i>Micofenolato</i>	2.185 (25,4)	2.820 (25,3)	
<i>Azatioprina</i>	1.833 (21,3)	1.384 (12,4)	
<i>Tacrolimo</i>	1.479 (17,2)	1.784 (16,0)	
<i>Sirolimo</i>	115 (1,3)	157 (1,4)	
Quantidade de imunossupressor utilizado no primeiro ano			<0,001
<i>1 medicamento</i>	5.740 (66,8)	7.014 (63,0)	
<i>2 medicamentos</i>	2.633 (30,6)	3.760 (33,8)	
<i>Acima de 2 medicamentos</i>	222 (2,6)	357 (3,2)	

¹TOTAL varia de acordo com informação ignorada.

5.2.3 Análises de sobrevida

Sobrevida do enxerto

A análise de sobrevida do enxerto dos 19.726 pacientes incidentes foi 94,9% em 72 meses de acompanhamento (Figura 17). A sobrevida do enxerto não foi estatisticamente diferente entre os sexos, sendo de 94,6% e 95,2% respectivamente, para homens e mulheres (p=0,447).

Para avaliar se houve aumento no risco na perda do enxerto devido influência da idade no gênero do paciente foi realizada análise de sobrevida com cinco grupos etários distintos. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significantes (p=0,146).

Avaliando a sobrevida do enxerto para a cidade de residência observou-se que a sobrevida foi melhor para os pacientes que residiam nas capitais, tanto para os

homens quanto para as mulheres. No entanto, a taxa de sobrevida do enxerto para o sexo feminino, comparado com o sexo masculino, foi maior nas capitais e em outras cidades, assim como o tempo de sobrevida média, com diferenças significativas ($p < 0,001$). Quanto à região foi observada diferença entre os gêneros, com melhor taxa de sobrevida para pacientes do sexo feminino (99,4%) e maior tempo de sobrevida média na região norte. Para o sexo masculino, a maior taxa (94,9%) e o maior tempo de sobrevida média foram na região centro-oeste ($p < 0,001$).

Houve diferença na sobrevida de acordo com a Unidade Federativa de nascimento. Menor sobrevida do enxerto foi encontrada no Rio de Janeiro para os dois gêneros e a melhor sobrevida para mulheres e homens foram, respectivamente, em Minas Gerais (95,8%) e em São Paulo (95,5%) ($p < 0,001$). Não houve diferenças significantes entre os gêneros por IDH da Unidade Federativa de nascimento ($p = 0,324$).

Mulheres que realizaram transplante renal no ano 2004 tiveram uma melhor sobrevida (96,5%) do enxerto se comparado aos outros anos, enquanto que para os homens o ano com maior sobrevida foi o ano 2005 (97,9%) e essa diferença foi significativa ($p = 0,001$).

Com relação a terapia imunossupressora de manutenção foi observado que as mulheres que iniciaram o tratamento com azatioprina tiveram uma taxa sobrevida do enxerto maior (97,4%) e maior tempo de sobrevida média (69,3 meses). O segundo maior tempo de sobrevida média foi para ciclosporina (68,2 meses). Para os homens, as terapias de imunossupressão com maiores taxas de sobrevida foram para azatioprina e o tacrolimo (95,6% e 95,6%, respectivamente) com maior tempo de sobrevida média para azatioprina (68,8 meses). O segundo maior tempo de sobrevida média também foi para ciclosporina (68,0 meses), apesar de ser menor do que para as mulheres. Esses resultados apresentaram significância estatística ($p < 0,001$). Não houve diferença na sobrevida do enxerto relacionada a quantidade de imunossupressor utilizado no primeiro ano após o transplante ($p = 0,869$) entre os grupos.

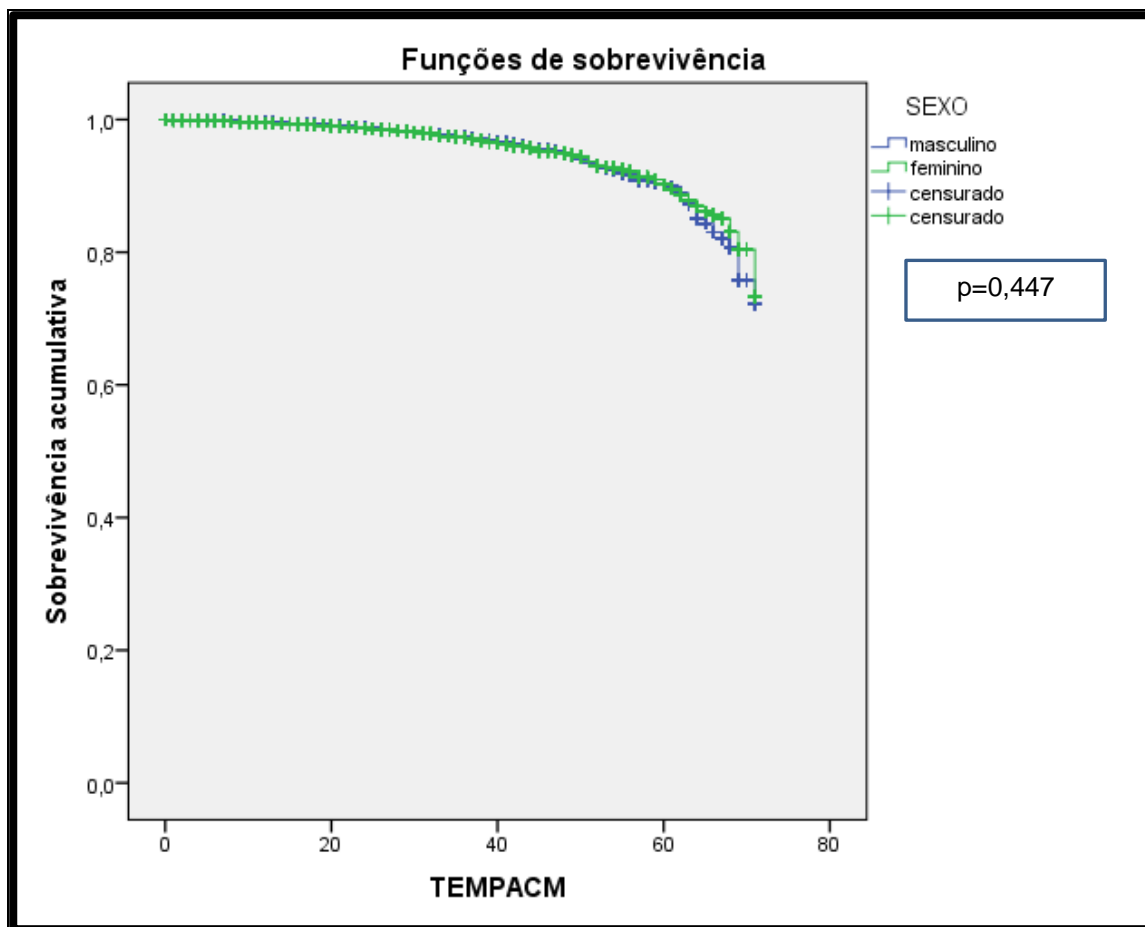


Figura 17-Sobrevivência do enxerto de acordo o gênero, durante o período de acompanhamento (TEMPACM).

Tabela 14 - Análise de sobrevida do enxerto pelo método de Kaplan-Meier em pacientes transplantados renais, tratados no SUS, durante o período de acompanhamento da coorte entre 2001 a 2006 (n=19.726) (continua)

	FEMININO				MASCULINO				Valor p
	Número de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses	Numero de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses	
Sexo	8.595	413 (4,8)	8.182 (95,2)	67,8 (67,5 – 68,1)	11.131	601 (5,4)	10.530 (94,6)	67,6 (67,3-67,8)	0,447
PRÉ-TRANSPLANTE									
Faixa etária									0,146
18-29	1.977	98 (5,0)	1.879 (95,0)	67,8 (67,2-68,4)	2.102	148 (7,0)	1.954 (93,0)	66,9 (66,3 - 67,5)	
30-39	2.298	108 (4,7)	2.190 (95,3)	67,9 (67,4 – 68,5)	2.672	150 (5,6)	2.522 (94,4)	67,7 (67,2 - 68,2)	
40-49	2.260	129 (5,7)	2.131 (94,3)	67,3 (66,7 – 67,9)	3.057	161 (5,3)	2.896 (94,7)	67,8 (67,3 - 68,3)	
50-59	1.408	56 (4,0)	1.352 (96,0)	68,2 (67,5 – 68,9)	2.318	106 (4,6)	2.212 (95,4)	67,7 (67,1 – 68,3)	
Acima de 60	652	22 (3,4)	630 (96,6)	67,5 (66,4 – 68,5)	982	36 (3,7)	946 (96,3)	68,3 (67,5 – 69,2)	
Cidade de residência									<0,001
Capitais	4.234	177 (4,2)	4.057 (95,8)	68,3 (67,9 – 68,8)	5.375	269 (5,0)	5.106 (95,0)	67,9 (67,6 – 68,3)	
Outras Cidades	4.351	235 (5,4)	4.116 (94,6)	67,2 (67,5 – 68,1)	5.744	330 (5,7)	5.414 (94,3)	67,2 (66,8 – 67,6)	
Região de residência									<0,001
Centro-Oeste	413	16 (3,9)	397 (96,1)	68,9 (67,8-69,9)	487	24 (4,9)	463 (95,1)	68,4 (67,3 – 69,4)	
Nordeste	1.187	58 (4,9)	1.129 (95,1)	67,3 (66,3 -68,2)	1.680	100 (6,0)	1.580 (94,0)	66,5 (65,6 – 67,3)	
Norte	175	01 (0,6)	174 (99,4)	70,6 (69,8-71,4)	234	14 (6,0)	220 (94,0)	67,3 (65,5 -69,2)	
Sudeste	5.234	257 (4,0)	4.977 (95,1)	67,8 (67,4-68,2)	6.844	366 (5,3)	6.478 (94,7)	67,7 (67,4 – 68,0)	
Sul	1.575	80 (5,1)	1.496 (94,9)	67,7 (66,5 – 68,1)	1.874	95 (4,1)	1.779 (94,9)	67,7 (67,1-68,4)	

IC= Intervalo de Confiança; teste de *Log-Rank* significativo:<0,05.

Tabela 14 - Análise de sobrevida do enxerto pelo método de Kaplan-Meier em pacientes transplantados renais, tratados no SUS, durante o período de acompanhamento da coorte entre 2001 a 2006 (n=19.726) (continua)

	FEMININO				MASCULINO				Valor p
	Número de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses	Numero de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses	
Unidade federativa de nascimento									<0,001
<i>São Paulo</i>	2.859	123 (4,3)	2.736 (95,7)	68,3 (67,9 -68,8)	3.809	170 (4,5)	3.639 (95,5)	68,4 (68,0 – 68,8)	
<i>Minas Gerais</i>	1.206	51 (4,2)	1.155 (95,8)	67,8 (67,0 -68,7)	1.691	95 (4,6)	1.596 (94,4)	67,1 (66,4-67,9)	
<i>Rio de Janeiro</i>	773	61 (7,9)	712 (92,1)	64,9 (67,4-68,4)	963	64 (6,6)	899 (93,4)	66,2 (65,1-67,4)	
<i>Rio Grande do Sul</i>	767	34 (4,4)	733 (95,6)	64,6 (63,2 -65,9)	881	52(5,9)	829 (94,1)	65,8 (64,4 – 67,2)	
<i>Outros Estados</i>	2.990	144 (4,8)	2.846 (95,2)	67,9 (67,4-68,4)	3.787	220 (4,8)	3.567 (94,2)	67,1 (66,4-67,9)	
IDH Unidade federativa de nascimento (2000)									0,324
<i>0,636-0,799</i>	3.770	166 (4,4)	3.604 (95,6)	68,0 (67,6-68,4)	4.959	293 (5,9)	4.666 (94,1)	67,2(66,7-67,6)	
<i>0,800-0,844</i>	4.739	246 (5,2)	4.493 (94,8)	67,5 (67,1-67,9)	6.059	306 (5,1)	5.753 (94,9)	67,8 (67,5-68,1)	
PÓS-TRANSPLANTE									
Ano do transplante									
<i>2001</i>	1.696	119 (7,0)	1.577 (93,0)	69,0 (68,6-69,5)	2.409	207 (8,6)	2.202 (91,4)	68,9 (68,6 -69,3)	<0,001
<i>2002</i>	1.987	142 (7,1)	1.845 (92,9)	57,4 (57,1-57,7)	2.548	183 (7,2)	2.365 (92,8)	57,5 (57,3-57,8)	
<i>2003</i>	1.622	75 (4,6)	1.547 (95,4)	46,2 (46,0-46,4)	2.049	104 (5,1)	1.945 (94,9)	46,2 (45,9-46,4)	
<i>2004</i>	1.732	60 (3,5)	1.672 (96,5)	34,5 (34,3-34,6)	2.301	69 (3,0)	2.232 (97,0)	34,5 (34,4-34,7)	
<i>2005</i>	1.558	17 (4,8)	1.541 (95,2)	21,9 (21,8-21,9)	1.824	38 (2,1)	1.786 (97,9)	21,8 (21,8-21,9)	

IC= Intervalo de Confiança; teste de *Log-Rank* significativo:<0,05

Tabela 14 - Análise de sobrevida do enxerto pelo método de Kaplan-Meier em pacientes transplantados renais, tratados no SUS, durante o período de acompanhamento da coorte entre 2001 a 2006 (n=19.726)

	FEMININO				MASCULINO				Valor p
	Número de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses	Numero de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses	
Primeiro imunossupressor utilizado									<0,001
<i>Ciclosporina</i>	2.983	157 (5,3)	2.826 (94,7)	68,2 (67,8-68,6)	4.986	278 (5,6)	4.708 (94,4)	68,0 (67,8-68,4)	
<i>Micofenolato</i>	2.185	136 (6,8)	2.049 (93,8)	65,6 (64,7-66,4)	2.820	168 (6,0)	2.652 (94,0)	65,9 (65,2-66,7)	
<i>Azatioprina</i>	1.833	48 (2,6)	1.785 (97,4)	69,3 (68,8-69,7)	1.384	61 (4,4)	1.323 (95,6)	68,8 (68,2-69,3)	
<i>Tacrolimo</i>	1.479	64 (4,3)	1.415 (95,7)	67,2 (66,3-68,1)	1.784	79 (4,4)	1.705 (95,6)	66,9 (66,1-67,8)	
<i>Sirolimo</i>	115	8 (7,0)	107 (93,0)	50,7 (48,8-52,6)	157	15 (9,6)	142 (90,4)	48,3 (46,5-50,1)	
Quantidade de imunossupressor utilizado no primeiro ano									0,869
<i>1 medicamento</i>	5.740	275 (4,8)	5.465 (95,2)	67,8 (67,5-68,2)	7.014	401(5,7)	6.613 (94,3)	67,5 (67,2-67,8)	
<i>2 medicamentos</i>	2.633	127 (4,8)	2.506 (95,2)	67,5 (66,9-69,0)	3.760	179 (4,8)	3.581 (95,2)	67,7 (67,3-68,2)	
<i>Acima de 2 medicamentos</i>	333	11 (5,0)	211 (95,0)	68,2 (66,5-69,9)	357	21 (5,9)	336 (94,1)	66,9 (67,3-67,8)	

IC= Intervalo de Confiança; teste de *Log-Rank* significativo:<0,05

Sobrevida do paciente

Aos 72 meses de acompanhamento, a taxa geral de sobrevida do paciente foi 90,8%. Houve diferença entre os gêneros, sendo de 91,7% e 90,1%, respectivamente, para homens e mulheres ($p=0,002$) (Figura 18). Pacientes mais jovens tiveram melhor taxa de sobrevida, isso tanto para os homens (94,4%) quanto para as mulheres (95,1) como também maior tempo de sobrevida média e essa diferença foi significativa ($p<0,001$).

Avaliando a sobrevida do paciente em relação à cidade de residência observou-se que para as mulheres a taxa sobrevida foi igual nas capitais e em outras cidades (91,7% e 91,7%) com tempo de sobrevida média semelhante. Em contrapartida, os homens tiveram melhor sobrevida em outras cidades (90,2%), mas com o mesmo tempo de sobrevida média (64,9 meses). Sendo esse resultado estatisticamente diferente entre os gêneros ($p<0,01$). Quanto à região de residência foi observada diferença entre os gêneros, com melhor sobrevida para pacientes do sexo feminino (93,3%) na região nordeste e do sexo masculino (94,4%) na região norte ($p<0,001$).

Com relação a Unidade Federativa de nascimento não foi observada diferença na sobrevida do paciente ($p=0,180$). Na análise de sobrevida do paciente por IDH do município foi observado que os pacientes que nasceram nos municípios com o IDH médio (0,636-0,799) tiveram pior taxa de sobrevida se comparado com os municípios que possuem IDH alto (acima de 0,800) (homens= 92,2%; mulheres= 90,4%) e menor tempo de sobrevida média ($p=0,006$).

Homens e mulheres que realizaram o transplante renal no ano 2005 tiveram uma tendência à melhores resultados se comparado aos outros anos, para o gênero feminino o resultado foi 96,4% e para o gênero masculino foi 94,4%, mas essa diferença não foi significativa ($p=0,221$).

A primeira terapia imunossupressora utilizada não influenciou na sobrevida do paciente ($p=0,142$). No entanto a sobrevida relacionada à quantidade de medicamentos imunossupressores utilizados no primeiro ano foi diferente entre os gêneros. Para as mulheres que utilizaram acima de dois medicamentos o resultado

foi melhor (95,5%), enquanto que os homens que utilizaram apenas dois medicamentos a sobrevida foi maior (91,4%) ($p=0,012$).

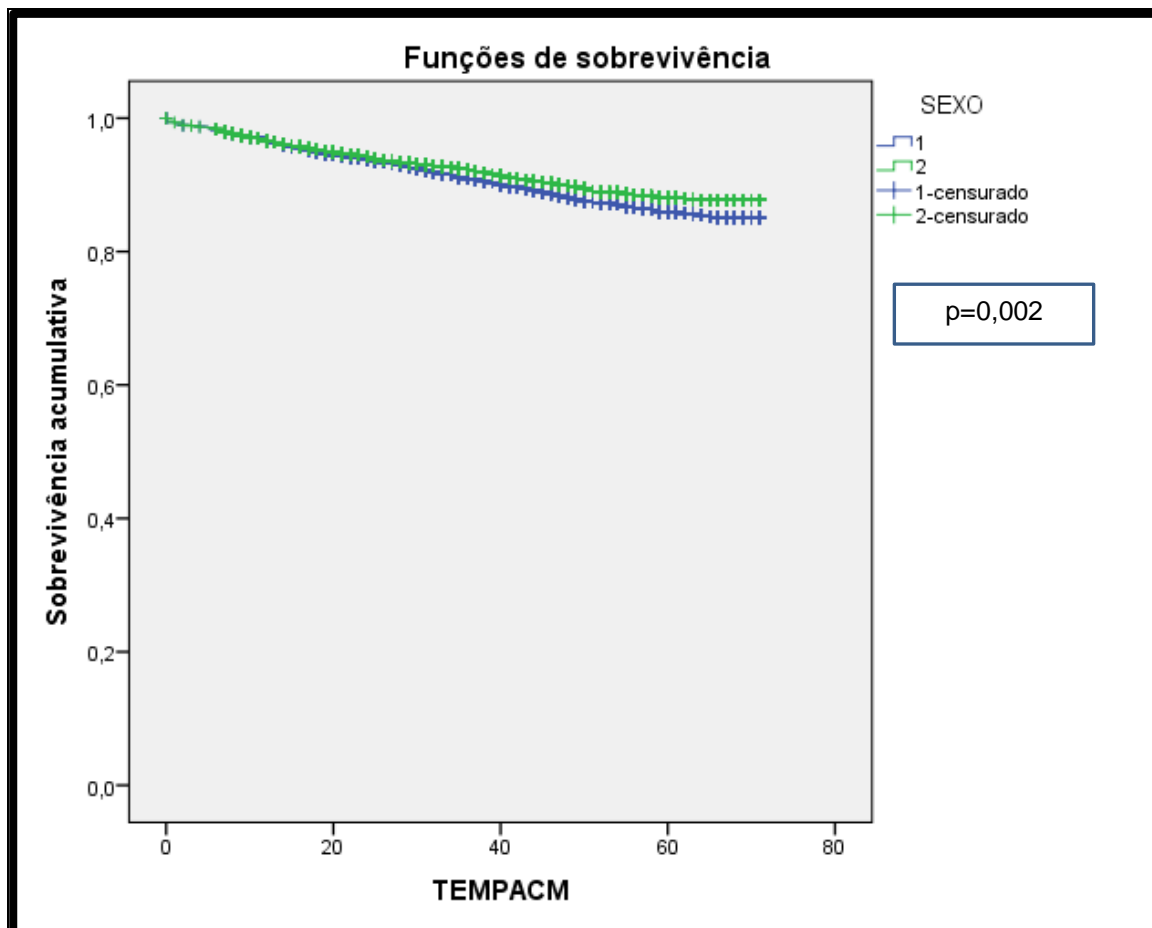


Figura 18-Sobrevida do paciente de acordo com o gênero censurada por perda do enxerto, durante o período de acompanhamento (TEMPACM)

Tabela 15 - Análise de sobrevida do paciente pelo método de Kaplan-Meier em pacientes transplantados renais, tratados no SUS, durante o período de acompanhamento da coorte entre 2001 a 2006 (n=19726) (continua)

	FEMININO				MASCULINO				Valor p
	Número de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses	Numero de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses	
Sexo	8.595	714 (8,3)	7.881 (91,7)	65,7 (65,3-66,1)	11.131	1.102 (9,9)	10.029 (90,1)	64,9 (64,6-65,3)	0,002
PRÉ-TRANSPLANTE									
Faixa etária									<0,001
18-29	1.977	97 (4,9)	1880 (95,1)	67,9 (67,2 -68,5)	2.102	117 (7,0)	1.985 (94,4)	67,5 (66,9-68,2)	
30-39	2.298	153 (6,7)	2.145(93,3)	66,8 (66,2 -67,4)	2.672	162 (6,1)	2.510 (93,9)	67,4 (66,8-67,9)	
40-49	2.260	201 (8,9)	2.059 (91,1)	65,4 (64,7 -66,1)	3.057	271 (8,9)	2.786 (91,1)	65,6 (65,0-66,3)	
50-59	1.408	166 (11,8)	1.242 (88,2)	63,5 (62,4 -64,5)	2.318	356 (15,4)	1.962 (84,6)	61,2 (60,3-62,2)	
Acima de 60	652	97 (14,9)	555 (85,1)	60,1 (58,3 -61,9)	982	196 (20,0)	786 (80,0)	58,4 (56,9-59,9)	
Cidade de residência									<0,001
Capitais	4.234	353 (8,3)	3.881 (91,7)	65,8 (65,3-66,3)	5.375	536 (10,0)	4.839 (90,0)	64,9 (64,5-65,5)	
Outras Cidades	4.351	359 (8,3)	3.992 (91,7)	65,6 (65,1-66,1)	5.744	563 (9,8)	5.181 (90,2)	64,9(64,4-65,4)	
Região de residência									0,001
Centro-Oeste	413	34 (8,2)	379 (91,8)	66,0 (64,4-67,6)	487	49 (10,1)	438 (89,9)	65,1 (63,6-66,7)	
Nordeste	1.187	79 (6,7)	1.108 (93,3)	66,4 (65,4-67,6)	1.680	149 (8,9)	1.531 (91,1)	65,1 (64,2-66,0)	
Norte	175	15 (8,6)	160 (91,4)	65,5 (62,9-68,2)	234	13 (5,6)	221 (94,4)	67,6 (65,7-69,4)	
Sudeste	5.234	445 (8,5)	4.789 (91,5)	65,7 (65,2-66,1)	6.844	721 (10,5)	6.123 (89,5)	64,7 (64,2-65,1)	
Sul	1.576	714 (8,8)	1.437 (91,2)	65,3 (64,3-66,2)	1.874	167 (8,9)	1.707 (91,1)	65,4 (64,6-66,3)	

IC= Intervalo de Confiança; teste de *Log-Rank* significativo: <0,05

Tabela 15 - Análise de sobrevida do paciente pelo método de Kaplan-Meier em pacientes transplantados renais, tratados no SUS, durante o período de acompanhamento da coorte entre 2001 a 2006 (n=19.726) (continuação)

	FEMININO				MASCULINO				Valor p
	Número de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida media em meses (IC=95%)	Numero de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida media em meses (IC=95%)	
Unidade Federativa de Nascimento (UF)									0,180
<i>São Paulo</i>	2.859	216 (7,6)	2.643 (92,4)	66,3 (65,7 -66,9)	3.809	382 (10,0)	3.427 (90,0)	68,4 (68,0 – 68,8)	
<i>Minas Gerais</i>	1.206	114 (9,5)	1.092 (90,5)	64,9 (63,9 -65,9)	1.691	179 (10,6)	1.512 (89,4)	67,1 (66,4-67,9)	
<i>Rio de Janeiro</i>	773	72 (9,3)	701 (90,7)	65,4 (64,2-66,6)	963	102 (10,6)	861 (89,4)	66,2 (65,1-67,4)	
<i>Rio Grande do Sul</i>	767	52 (6,8)	715 (93,2)	64,3 (63,1 -65,6)	881	69 (7,8)	812 (92,2)	65,8 (64,4 – 67,2)	
<i>Outros Estados</i>	2.990	260 (8,7)	2.730 (91,3)	65,4 (64,8-66,1)	3.787	370 (9,8)	3.417 (90,2)	67,1 (66,4-67,9)	0,006
IDH Unidade federativa de nascimento(2000)									
<i>0,636-0,799</i>	3.770	344 (9,1)	3.426 (90,9)	65,2 (64,6-65,8)	4.959	513 (10,3)	4.466 (89,7)	64,6 (64,0-65,1)	
<i>0,800-0,844</i>	4.739	368 (7,8)	4.371 (92,2)	66,1 (65,6-66,5)	6.059	579 (9,6)	5480 (90,4)	65,2 (64,7-65,6)	
PÓS-TRANSPLANTE									
Ano do transplante									0,221
<i>2001</i>	1.696	200 (11,8)	1.496 (88,2)	65,6 (64,8-66,3)	2.409	351 (14,6)	2.058 (85,4)	65,0 (64,4 - 65,6)	
<i>2002</i>	1.987	221 (11,1)	1.766 (88,9)	54,9 (54,4 -55,5)	2.548	301 (11,8)	2.247 (88,2)	57,9 (54,4 - 55,3)	
<i>2003</i>	1.622	126 (7,8)	1.496 (92,2)	44,5 (44,1-44,9)	2.049	175 (8,5)	1.874 (91,5)	44,5 (44,1- 44,9)	
<i>2004</i>	1.732	111 (6,4)	1.621 (93,6)	33,5 (33,2-33,7)	2.301	173 (7,5)	2.128 (92,5)	33,5 (33,2 - 33,7)	
<i>2005</i>	1.558	56 (3,6)	1.502 (96,4)	21,4 (21,3-21,6)	1.824	102 (5,6)	1.722 (94,4)	21,4 (21,3 -21,6)	

IC= Intervalo de Confiança; teste de *Log-Rank* significativo:<0,05

Tabela 15 - Análise de sobrevida do paciente pelo método de Kaplan-Meier em pacientes transplantados renais, tratados no SUS, durante o período de acompanhamento da coorte entre 2001 a 2006 (n=19.726) (conclusão)

	FEMININO				MASCULINO				Valor p
	Número de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses (IC=95%)	Número de casos (n)	Eventos n(%)	Censurados n(%)	Tempo de sobrevida média em meses (IC=95%)	
Primeiro imunossupressor utilizado									0,142
<i>Ciclosporina</i>	2.983	269 (9,0)	2.714 (91,0)	65,8 (65,3 - 66,4)	4.986	523 (10,5)	4.463 (89,5)	65,1 (64,7-65,6)	
<i>Micofenolato</i>	2.185	190 (8,7)	1.995 (91,3)	65,1 (64,3 - 65,9)	2.820	259 (9,8)	2.561 (90,8)	64,7 (64,0-65,5)	
<i>Azatioprina</i>	1.833	127 (6,9)	1.706 (93,1)	66,4 (65,6 - 67,2)	1.384	140 (10,1)	1.244 (89,9)	65,2 (64,3-66,1)	
<i>Tacrolimo</i>	1.479	119 (8,0)	1.360 (92,0)	65,5 (64,6 - 66,5)	1.784	168 (9,4)	1.616 (90,6)	64,5 (63,6-65,5)	
<i>Sirolimo</i>	115	9 (7,8)	108 (92,2)	50,4 (48,2 - 52,7)	157	12 (7,6)	145 (92,4)	48,8 (46,9-50,7)	
Quantidade de imunossupressor utilizado no primeiro ano									0,012
<i>1 medicamento</i>	5.740	498 (8,7)	5.242 (91,3)	65,4 (64,9-65,9)	7.014	735 (10,5)	6.279 (89,5)	64,5 (64,1-65,0)	
<i>2 medicamentos</i>	2.633	206 (4,8)	2.427 (92,2)	66,0 (65,4-66,7)	3.760	325 (8,6)	3.435 (91,4)	65,7 (65,1-66,2)	
<i>Acima de 2 medicamentos</i>	222	10 (4,5)	212 (95,5)	68,3 (66,7-69,9)	357	42 (11,8)	315 (88,2)	63,7 (61,7-65,3)	

IC= Intervalo de Confiança; teste de *Log-Rank* significativo: <0,05

As taxas (%) de sobrevida do enxerto, segundo o sexo feminino e masculino, estão descritos na Tabela 16. Sendo estatisticamente significativa no 6º ano. O tempo de sobrevida média do enxerto foi maior para as mulheres.

As taxas (%) de sobrevida do paciente, segundo o sexo feminino e masculino, estão descritos na Tabela 16. Houve significância estatística para os 1º, 2º, 3º ano de acompanhamento. O tempo de sobrevida média das mulheres foi maior que dos homens (Tabela 16).

Tabela 16 - Taxas de sobrevida e tempo de sobrevida média do enxerto e do paciente por ano de acompanhamento segundo gênero (n=19.726)

	TAXAS DE SOBREVIDA						Tempo de sobrevida média ± DP (meses)	IC=95%
	1° ANO	2° ANO	3° ANO	4° ANO	5° ANO	6° ANO		
FEMININO								
ENXERTO	94,3%	97,0%	95,6%	94,3%	94,1%	94,9%*	67,76 ± 0,152	67,46 – 68,06
PACIENTE	63,3%*	90,8%*	93,4%*	93,8%	97,4%	99,7%	65,70 ± 0,189	65,33 – 66,07
MASCULINO								
ENXERTO	95,2%	96,5%	95,4%	93,8%	93,5%	92,9(%)*	67,57 ± 0,132	64,57 – 65,25
PACIENTE	55,9%*	87,4%*	90,5%*	92,8%	96,8%	99,5%	64,91 ± 0,173	67,31 – 67,83

IC= Intervalo de Confiança; teste de *Log-Rank* significativo: <0,05; *= estatisticamente significante

6 DISCUSSÃO

6.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Nessa revisão sistemática com metanálise avaliou-se a influência do gênero na sobrevida do enxerto e do paciente. Para isso, foi analisada a sobrevida em função do gênero do receptor, doador e da combinação doador/receptor.

Para a comparação de gênero do receptor, em todos os períodos de seguimento, foram avaliados na metanálise, 9.593 pacientes e não foi observada diferença significativa na sobrevida do enxerto. Na análise de sobrevida do paciente foram avaliados 747 pacientes e não foram encontradas diferenças significativas entre os estudos na metanálise. O estudo de Busson & Benoit (1997) avaliou a influência do gênero, comparando o sexo do receptor, doador e da combinação doador/receptor e não encontrou diferenças significativas para o gênero do receptor.

Para a comparação de gênero do doador, foram avaliados 9.022 pacientes na metanálise. O sexo do doador não favoreceu a sobrevida do enxerto na avaliação de 1, 2, 3, 5 e 8 anos de acompanhamento ($p > 0,05$). Apenas no tempo de seguimento de dez anos houve diferença significativa favorecendo os doadores do sexo masculino ($p = 0,03$). O estudo de Muller (2001) concluiu que enxertos renais do sexo masculino funcionam melhor que o enxerto de doadoras, ao longo do tempo. Vários estudos sugerem que enxertos de doadoras são mais antigênicos, isso talvez explique a menor sobrevida (SANFEY, 2005; PAAVONEN, 1994; MEIER-KRIESCHE, 2001; PANATJOTOPOULOS, 1990; SHIBUE, 1987).

Na comparação de gênero do doador/receptor, participaram 471.252 pacientes diferentes, durante todo o tempo de seguimento. Evidencia-se que para a combinação DM/RM obteve-se melhor resultado em todas as comparações em que foi avaliada (DMRM vs DFRM, DMRM vs DFRF, DMRM vs DMRF), ou seja, os transplantes de rins de doadores masculinos em receptores masculinos apresentaram melhores taxas para sobrevida do enxerto. Enquanto que a combinação DFRM obteve-se os piores resultados em todas as suas comparações

(DFRM vs DMRM, DFRM vs DMRF, DFRM vs DFRF). Esses resultados são comparáveis com outras revisões (CSETE *et al.*, 2008; ZHOU *et al.*, 2013).

É importante avaliar as diferenças entre os gêneros, a fim de melhorar os resultados no transplante. Homens e Mulheres possuem fatores biologicamente desiguais e têm condições diferentes do corpo, circunstâncias hormonais e respostas imunes, além de demandas metabólicas e funcionais, o que pode influenciar nos resultados do TR (ZHOU *et al.*, 2013). Estudos discutem que a incompatibilidade de gênero DFRM influencia negativamente a sobrevida devido ao volume do rim e número de néfrons, sendo importante a relação do peso do enxerto com o peso do destinatário (NICHOLSON, 2000; POGGIO, 2006).

Giral *et al.*, 2005 analisou as consequências da redução da massa renal em resultados após TR e concluiu que a massa do enxerto renal teve impacto sobre a taxa de filtração e proteinúria, sugerindo que evitar grande inadequação do peso do rim e o destinatário poderá ter influência significativa na função do transplante em longo prazo.

De uma maneira geral a avaliação quantitativa dos estudos desta revisão sistemática, por meio da metanálise, sugere que o gênero do receptor e do doador avaliado isoladamente não influencia a sobrevida do enxerto e paciente, contudo a combinação gênero doador/receptor pode ser fator determinante para a sobrevida do enxerto.

A incompatibilidade entre os gêneros deve ser evitada sempre que possível, principalmente quando o doador é vivo. O sexo deve ser considerado como um critério na escolha da alocação de órgãos dos doadores e receptores, sendo que a combinação de gênero pode fazer a diferença nas taxas de sobrevida. Entretanto, essa é uma realidade que está longe da prática, devido a escassez de doadores e ao aumento da lista de espera para TR, tornando-se necessária uma mudança nesse cenário a fim de otimizar a alocação dos órgãos.

Em relação à revisão sistemáticas incluindo os estudos observacionais destaca-se a susceptibilidade a vícios, principalmente decorrentes de seleção dos participantes do estudo e de fatores de confusão não controlados. Uma avaliação cuidadosa da

qualidade do estudo é necessária para julgar a confiabilidade das evidências apresentadas por estudos observacionais.

É importante ressaltar que esta revisão sistemática incluiu apenas estudos de coorte e alguns estudos não apresentaram informação completa e precisa para ser incluída na análise quantitativa, dificultando a explicação da alta heterogeneidade encontrada em algumas comparações. Entretanto a conclusão desta revisão deve ser considerada para a tomada de decisão na prática clínica, uma vez que representa o melhor nível de evidência.

6.2 COORTE HISTÓRICA

Neste estudo utilizou-se a técnica de pareamento probabilístico de dados administrativos de indivíduos, com idade superior a 18 anos, que se submeteram à transplante-renal no Brasil, no período de 2001 a 2005.

A primeira observação está relacionada ao acesso ao TR entre homens e mulheres. A população de receptores no Brasil, no período estudado, foi predominantemente de homens. Essa disparidade entre gêneros é discutida em outros países. Nos Estados Unidos, um estudo concluiu que mulheres com DRC acima de 46 anos apresentavam probabilidade cerca de 30% menor para entrar na fila de espera de um transplante. Elas, uma vez na lista de espera, após ajuste de idade, raça e diagnóstico, eram 25% menos propensas a receber um transplante de doador falecido (BLOEMBERGEN *et al.*, 1997). Em outro estudo, no mesmo país, que comparou a diferença de acesso aos transplantes renais entre a população adulta e pediátrica, a conclusão foi que meninas eram 14% menos propensas ao transplante se comparadas aos meninos, enquanto que na população adulta, as mulheres eram 18% menos propensas ao transplante se comparadas aos homens (GARG *et al.*, 2000).

Na Ásia, pesquisas comprovaram a mesma disparidade entre os gêneros, na Arábia Saudita, homens predominam como doadores e receptores de transplante renal (GUELLA & MOHAMED, 2011). Na China, país que tem a segunda maior população de DRC do mundo, as mulheres são maioria nas populações com DRC e maioria

nos doadores de transplantes renais (69,2%) e em contrapartida são minoria nos receptores, apenas 20,6%. Esse fato pode ser explicado pelas características da sociedade naquele país, considerada "sociedade machista", onde a saúde do homem atrai mais atenção que a saúde da mulher, isso porque o sexo masculino é o principal suporte financeiro em grande parte dos lares (LIU *et al.*, 2013).

Uma explicação para o fato dos indivíduos do sexo masculino ser maioria na população do estudo pode estar relacionada ao fato do diagnóstico da DRC ser mais frequente nos homens. No estudo realizado por Acurcio *et al.* (2009), que avaliou o perfil demográfico dos usuários de medicamentos de alto custo no SUS, entre o ano 2000 e 2004, concluiu-se que apesar das mulheres serem maioria da população do estudo (63,54%), na população de doentes renais crônicos o sexo feminino era minoria ($p < 0,001$). No Brasil, esse resultado pode sugerir não haver discriminação de gênero no acesso ao transplante, o que no caso, refletiria um acúmulo de mulheres em diálise, o que não aconteceu. De acordo com a SBN no nosso país, homens realizaram mais TRS que as mulheres, sendo que no ano passado 58% dos pacientes em tratamento dialítico eram homens. Assim, mais homens na lista de espera para transplante, pode resultar em mais homens que realizam a cirurgia (SBN, 2013).

No nosso estudo, não dispomos da informação do sexo do doador, o que dificulta a discussão relacionada à disparidade de gêneros entre doadores, como visto nos estudos discutidos anteriormente (GUELLA & MOHAMED, 2011; LIU *et al.*, 2013). Essa falta de informação relacionada ao gênero do doador é uma limitação do banco de dados utilizado para este trabalho. É preciso melhorar esse registro e informar o sexo do doador. Alguns estudos relatam que a incompatibilidade de gênero (homem doando para mulher e/ou mulher doando para homem) influencia negativamente nos resultados dos transplantes (MCGEE *et al.*, 2010; ZUKOWSKI *et al.*, 2011)

Com relação às características pré-transplante, a faixa etária predominante no momento do transplante, para as mulheres era de 30-39 anos (26,7%), enquanto que para os homens era a de 40-49 anos (27,5%), ambos em idade ativa, ou seja, teoricamente aptos a exercer alguma atividade econômica. Ao comparar a idade foi observado que a população do estudo tinha idade mediana de 41 anos, média 41,31 com desvio padrão de 12,79 anos. As mulheres eram mais jovens, com mediana de

40 anos, enquanto os homens tinham mediana de 42 anos. Em geral, as mulheres demonstram maior preocupação com a saúde que os homens. Elas procuram os serviços de saúde com uma maior frequência e isso poderia levar a maior agilidade na realização do TR.

Verificou-se que a maioria dos pacientes residia na região sudeste, resultado esperado e coerente com a maior densidade da população nessa região e com dados da ABTO. A região que foi responsável pelo menor número de pacientes foi a norte, talvez pelas dificuldades de acesso aos serviços de saúde especializados (ABTO, 2013). Quando analisamos por município foi constatado que quase a metade dos pacientes era residente das capitais brasileiras.

Outro dado importante é a Unidade Federativa de nascimento. Observou-se que a grande parte da população (66%) nasceu nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul. Mais de 50,0% da população nasceram em estados com o IDH considerado alto (acima de 0,799). Isso pode indicar uma descentralização insuficiente dos serviços de saúde no nosso país.

O ano em que foi realizado maior número de transplantes renais foi o ano de 2002, para ambos os gêneros. De acordo com os resultados, o esquema terapêutico de manutenção mais frequente, no início do tratamento, inclui a ciclosporina. Resultado observado em outro estudo no Brasil (GUERRA Jr. *et al.*, 2010). Outra informação observada, relacionada à terapia imunossupressora de manutenção, foi que mais de 60% dos pacientes utilizaram apenas um medicamento no primeiro ano de tratamento. O protocolo clínico sugeria, na época, a associação de ciclosporina com a prednisona (PCDT, 2002). Entretanto, como esse segundo medicamento não faz parte do componente especializado de medicamentos, não há registro de dispensação de corticosteroide. Foi observado que os homens utilizaram mais ciclosporina se comparado com as mulheres. Em torno de 44,8% dos homens utilizaram ciclosporina, e apenas 34,7% mulheres. Segundo Inoue (2002), o regime baseado em ciclosporina produz resultados significativamente melhores no sexo feminino, apesar delas receberem uma dosagem semelhante ou menor desse imunossupressor. Outro estudo identificou sete fatores de risco independentes para pior função do enxerto em pacientes que utilizaram ciclosporina e um desses fatores

era o destinatário do enxerto ser do sexo masculino (RR= 1,8; IC 95% 1,2-2,7) (HE & JOHNSTON, 2005).

Vários fatores podem influenciar a sobrevida do enxerto e do paciente, como rejeição aguda, necrose tubular aguda, terapia imunossupressora, tempo em diálise, idade, grau de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos, tempo de isquemia do órgão doado, raça, sexo, tipo do doador (vivo ou falecido) dentre outros (PERES *et al*, 2002; WEBB *et al*, 2003; INOUE *et al*, 2002; MEIER-KRIESCHE *et al.*, 2001). Por diversos motivos, essas informações não estavam disponíveis no banco de dados utilizado para esse trabalho.

As diferenças observadas entre homens e mulheres nesse estudo, excluindo estes fatores da análise, possibilitou evidenciar melhores resultados na sobrevida do paciente para as mulheres. Na sobrevida do enxerto não houve significância estatística, mas houve uma tendência para melhores resultados em mulheres. Avaliamos outras variáveis que poderiam influenciar na sobrevida do enxerto e do paciente, como: idade no momento do TR, cidade de residência, região de residência, unidade federativa de nascimento, IDH da unidade federativa de nascimento, ano do TR, primeiro imunossupressor utilizado e a quantidade de imunossupressores utilizados no primeiro ano após o TR.

A análise da sobrevida do paciente estratificada por sexo evidenciou uma diferença que favoreceu as mulheres. Esse resultado é consonante com outros estudos. No Japão foi observada melhor sobrevida do enxerto para as mulheres, na China foi observada melhor sobrevida do enxerto e do paciente, também para as mulheres e, na Espanha, foi observado melhor sobrevida do enxerto para as mulheres, enquanto que para sobrevida do paciente não houve diferença estatística (INOUE *et al.*, 2002; CHEN *et al.*, 2013; VALDES *et al.*, 1997).

Estudos, que utilizaram entrevista por alto relato, para avaliar prevalência e adesão, características e fatores de risco para o descumprimento da terapia imunossupressora, concluíram que as mulheres cumprem melhor o regime imunossupressor se comparado ao homem. Esse abandona mais facilmente o tratamento, o que pode levar a perda do enxerto e/ou morte. Outros fatores preditores do descumprimento da terapia imunossupressora são o número de

medicamentos prescritos, depressão, raça negra, desemprego, percepção de suporte social e familiar, tensão devido aos efeitos adversos e auto percepção de saúde (ROSENBERGER, 2005; KILEY; 1993).

Além disso, as mulheres se preocupam mais com as visitas regulares de acompanhamento, consomem menos bebida alcoólica após o transplante e fazem mais exames preventivos relacionados ao câncer. Em geral, as mulheres parecem aderir melhor que os homens o tratamento após a cirurgia e se mostram mais preocupadas no que diz respeito à proteção do enxerto (KOBUS *et al.*, 2011).

Não houve diferença significativa na sobrevida do enxerto relacionada a idade dos pacientes, mas foi possível verificar uma tendência dos pacientes mais velhos a uma melhor sobrevida do enxerto. Vale ressaltar que a sobrevida do enxerto foi censurada para morte (com enxerto funcionante) definida como perda do enxerto a dependência/retorno à hemodiálise. Um estudo concluiu que 38% das mortes de 18.000 pacientes foram com enxertos funcionantes (OJO, 2000). Outro estudo sugere que morte ocorre uma em cada três causas de perda do enxerto. Assim quando a perda do enxerto é censurada para perda devido à morte a sobrevida do enxerto é maior em pacientes mais velhos (MOOSA, 2003). Segundo Doyle *et al.* (2000) na ausência de fatores de risco identificados nos pacientes mais velhos, a sobrevida do enxerto é equivalente à observada em pacientes mais jovens.

Para a sobrevida do paciente verificou-se que pacientes com idade superior a 60 anos possuem pior sobrevida, isso tanto para os homens quanto para mulheres. A influência da idade na sobrevida do enxerto e do paciente é bem discutida em outros estudos (MOOSA, 2003; WAISER, 2000). Um estudo nos EUA, concluiu que a idade do doador é um importante preditor de sobrevida do enxerto e do paciente sendo até mais importante que o grau de compatibilidade HLA, uma vez que a idade afeta tanto a qualidade quanto a longevidade da função do enxerto. Esse estudo sugeriu que a política de favorecimento de doação de rins proveniente de pacientes mais jovens para os adultos mais jovens resultaria em melhor sobrevida dos pacientes nessa faixa etária e menor número de retransplantes o que diminuiria na lista de espera o número de pacientes e o tempo na fila, trazendo benefícios para todos pacientes e sistema (KEITH, 2004). Outro estudo na Coreia do Sul, concluiu que os pacientes que receberam rins de doadores acima de 50 anos têm pior sobrevida.

Esse estudo sugere que os rins de doadores mais velhos têm menor massa renal funcional, o que compromete a sobrevida do enxerto (KWON & KWAK, 2004). Pacientes mais velhos estão mais sujeitos à incidência de outras doenças e complicações do envelhecimento.

Foi avaliada a cidade de residência e região de residência do paciente no momento do transplante. Na sobrevida do enxerto foi observada melhor sobrevida para pacientes que moravam nas capitais, tanto homens e mulheres. Isso pode ser explicado pelo maior número de recursos para a saúde nos grandes centros. No entanto, a região de residência com melhor sobrevida do enxerto para os homens foi a centro-oeste enquanto que para as mulheres foi a região norte, para esse fato não há estudos na literatura. Chama a atenção, o pequeno número de transplante realizado nessas regiões os resultados, 487 transplantes no centro-oeste em homens e 175 transplantes no norte em mulheres. Para a sobrevida do paciente foi observada que nas mulheres não houve diferença entre as cidades de residência no momento do transplante, tanto capitais quanto interior a sobrevida foi a mesma (91,7%). Para os homens, residir no interior no momento do transplante foi um fato que possibilitou o aumento da sobrevida. A região com melhor resultado para a sobrevida do paciente, para as mulheres, foi a região nordeste enquanto que para os homens foi a região norte, o que pode ser explicado pela precária rede de serviços de saúde instalada nessas regiões, subdiagnóstico, não há registros adequados refletindo subdiagnóstico, falta de registros adequados na região. Ou, muitos pacientes podem morrer antes mesmo de fazer o diagnóstico da doença.

Com relação a Unidade Federativa de nascimento foi observado que mulheres que nasceram em Minas Gerais tiveram melhor sobrevida do enxerto, enquanto que homens nascidos em São Paulo tiveram melhor sobrevida do enxerto. Não houve diferença entre o IDH dos estados para a sobrevida do enxerto. Entretanto, na sobrevida do paciente, ocorreu o contrário, não houve diferenças relacionadas à Unidade Federativa de nascimento, enquanto que o IDH baixo foi um fator preditor de pior sobrevida para os pacientes. Essa constatação pode ser explicada pela falta de recursos especializados nas regiões mais pobres do país o que impossibilitaria a agilidade do tratamento das complicações pós-transplantes. O IDH é uma medida criada por um grupo de especialistas da ONU/PNUD, no início dos anos 90. Seu objetivo é incluir na avaliação do progresso dos países e das regiões, outros

aspectos essenciais, além da dimensão econômica tradicionalmente medida pelo PIB per capita. O IDH procura espelhar, além da renda, mais duas características desejadas e esperadas do desenvolvimento humano: a longevidade de uma população (expressa pela sua esperança de vida ao nascer) e o grau de maturidade educacional (MOYSES, 2000).

Com relação ao ano de realização dos TR foi observada melhor sobrevida do enxerto para as mulheres no ano 2004 e para os homens em 2005. De acordo com a terapia imunossupressora que foi utilizada no primeiro mês, tanto os homens quanto as mulheres que utilizaram sirolimo obtiveram piores resultados para a sobrevida do enxerto, melhores resultados foram observados para a azatioprina nas mulheres e nos homens azatioprina e tacrolimo. Apesar do sirolimo ser uma inovação farmacêutica, não foi possível observar melhores resultados com o seu uso. No protocolo é sugerido que a azatioprina, continua sendo um dos preferenciais, pois demonstra resultados semelhantes aos imunossupressores mais novos (BRASIL, 2012).

Não foi observada diferença entre gêneros na sobrevida do paciente relacionadas a quantidade de imunossupressor utilizado no primeiro ano, porém foi constatado que para mulheres que utilizaram no primeiro ano mais de dois medicamentos diferentes tiveram melhor sobrevida, enquanto que homens que utilizaram apenas dois medicamentos tiveram melhores resultados na sobrevida do paciente. Estudos relatam que o gênero feminino desenvolve mais a rejeição aguda que homens, provavelmente por isso, foi necessário um número maior de medicamentos no primeiro ano para as mulheres (MULLER, 2008; CSETE, 2008).

A sobrevida do paciente apresentou crescimento com o passar dos anos. Observou-se pior sobrevida no primeiro ano (63,3% e 55,9%) para mulheres e homens, respectivamente, e no último ano uma melhor sobrevida (99,7% 99,5%) para ambos os sexos, o que pode estar relacionado ao aprimoramento do uso dos medicamentos, melhor manejo clínico do paciente transplantado renal.

Como as condições dos estudos observacionais não estão sob o controle do investigador, ressalte-se os cuidados necessários para avaliar os resultados obtidos.

Esses estudos usualmente utilizam dados secundários de grandes bases de registros que oferecem a vantagem de serem de grande porte, alto poder de detecção de diferenças nos resultados e de longo prazo de seguimento de uma população. Por outro lado, análises de registro não são ao acaso, com conseqüente risco de viés de seleção, não são cegos e não oferecem a qualidade ou quantidade de coleta de dados realizada em ensaios controlados. A utilização de dados secundários, às vezes, não se ajusta perfeitamente a necessidade da pesquisa. Uma das limitações do estudo é se refere à coleta de dados. O presente trabalho utilizou dados que foram documentados em grandes bases de dados administrativos desenvolvidas pelo sistema de saúde e coletadas anteriormente, estes registros podem conter informações incompletas, inconsistentes e que podem ter a qualidade e fidedignidade comprometida. Além disso, como o objetivo principal destas bases não é a pesquisa, muitas informações que influenciam a sobrevivência do enxerto e do paciente não estavam disponíveis, por exemplo: raça do doador e do receptor, sexo do doador, níveis sanguíneos dos medicamentos e tempo de isquemia fria do órgão.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante renal é a melhor opção para o tratamento da DRCT (JUST *et al.*, 2008). Porém no Brasil, a prevalência de pacientes com DRCT vem aumentando consideravelmente nos últimos anos e o número de transplantes renais, por sua vez, não acompanha esse crescimento (SESSO *et al.*, 2011). Dessa maneira, é importante trabalhar no sentido de garantir incrementos de taxas da sobrevida do enxerto e do paciente. Assim, estudos que favoreçam a correta alocação do órgão para esses procedimentos são importantes para melhores resultados em longo prazo.

Apesar de algumas limitações deste trabalho, foi possível concluir que o gênero influencia nos resultados dos transplantes.

Nesse trabalho avaliou-se grande número (n=19.726) de pacientes e observou a diferenças relacionadas ao gênero do receptor. Ao comparar a coorte histórica com a metanálise que analisou as medidas de resultados, de acordo com gênero do receptor de TR - receptor masculino (RM) e receptor feminino (RF), observou-se diferentes resultados. Na coorte histórica, a sobrevida do paciente foi influenciada pelo gênero do receptor, que foi melhor nas mulheres, enquanto que na metanálise não foi possível observar essa diferença. Ressalte-se que para essa metanálise houve número de pacientes muito reduzidos para avaliação para a sobrevida do enxerto (n=9.593) e para avaliação para sobrevida do paciente (n=747). A partir do banco de dados da coorte histórica foi possível acompanhar mais que o dobro de pacientes para a sobrevida do enxerto e, para a sobrevida do paciente, o número chegou a ser mais de vinte e seis vezes maior.

Para a comparação gênero do receptor, na metanálise, não foi possível avaliar a influência do gênero nos resultados, devido ao número reduzido de participantes. O que ocorreu também na comparação por gênero do doador, que observou diferenças nos resultados, apenas no tempo de seguimento de dez anos com favorecimento dos doadores masculinos.

Em contrapartida, na comparação gênero do doador/receptor, que avaliou 470.692 pacientes, foi observada diferenças entre os gêneros. Concluiu-se que a

incompatibilidade de gêneros (DFRM) interfere negativamente nos resultados do transplante. Assim recomenda-se a inclusão do gênero como um fator determinante do sucesso do TR. Em relação aos rins de um doador do gênero feminino, o receptor deve ser cuidadosamente selecionado.

No geral, os resultados desse estudo combinados com a literatura disponível, apontaram taxas de sobrevida de enxerto e dos pacientes elevados nos estudos avaliados pela metanálise e nos anos de seguimento da coorte histórica, sugerindo imunossupressão terapêutica bastante efetivas. No entanto, a prescrição de imunossupressão é um processo dinâmico dependente de características pré e pós-transplante do paciente. Deverá transitar de um regime adequado para todos para uma abordagem terapêutica individualizada.

Por último, ao considerar as características dos doadores e receptores poderá haver incremento nas taxas de sobrevida. As diferenças de gêneros para o transplante renal devem ser consideradas e avaliadas permitindo melhor esquema de alocação de doadores falecidos e melhor seleção de doador vivo possibilitando sucesso maior do enxerto. Essas perspectivas podem impactar o planejamento dos serviços de saúde e atenção à saúde. Em especial, o foco em protocolos terapêuticos que priorizem estas características poderá conduzir a uma imunossupressão ideal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU-JAOUDE, M.M.; ABOU-JAOUDE, W.J.; ALMAWI, W.Y. Sex matching plays a role in outcome of kidney transplant. **Exp Clin Transplant**, v.10, p. 466, 2012.

ACURCIO, F. *et al.* Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, supl.92 -supl.109, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v29s1/a09v29s1.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2014.

ACURCIO, F. A. *et al.* Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde, **Revista Brasileira de Estudos de População**. Rio de Janeiro, v.26, n.2, p.263-282, 2009.

ALEXANDER, GC; SEHGAL, AR. Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor, **JAMA**, v.280, p.1148-1152, 1998. Disponível em: <<file:///C:/Users/user/Downloads/JOC80350.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2014.

ALVARES, J. *et al.* Fatores associados à qualidade de vida de pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**. 2013, v.18, n.7, p. 1903-1910.

ANDERSON, G.D. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. **J. Women's Health**, v.14, p.19–29, 2005.

AREND, S.M. *et al.* Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up, **Nephrol Dial Transplant**, v.12, p.1672-1679. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269647>>. Acesso em: 27 abr. 2014.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS - ABTO. **Diretrizes Básicas para Captação e Retirada de Múltiplos Órgãos e Tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**, São Paulo, SP, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ORGÃOS - ABTO. **Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada Estado**, São Paulo, SP, 2013. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/RBTdimensionamento2012.pdf>>. Acesso em: abr. 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ORGÃOS- ABTO. **Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada Estado**. São Paulo, SP, 2014. Disponível em:

<[http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013parcial\(1\).pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013parcial(1).pdf)>. Acesso em: jun. 2014.

AVULA, S. *et al.* Age and gender discrepancies in living related renal transplant donors and recipients. In: **Transplantation Proceedings**. Elsevier, p.3674. 1998.

BETHESDA, M.D. U.S. Renal Data System. **URSD Annual Data Report National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease 2010**. Disponível em: <www.usrds.org>.

BLOEMBERGEN, W. E., *et al.* Association of gender and access to cadaveric renal transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, v.30, n.6, p.733-738, 1997.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado Federal, 1988. 198 p.

BRASIL. Lei nº. 8.080 (Lei Orgânica da Saúde), de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização dos serviços correspondentes, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 set. 1990.

BRASIL. Portaria nº. 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998.

BRASIL. Sistema Nacional de Transplantes, Lei Federal nº 10.211, de 23 de março de 2001. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/transplantes/legislacao.htm>>.

BRASIL. 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para transplantados renais, estabelecido por **Portaria da SASMS nº 1018**, de 26 de dezembro de 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional ao Portador de Doença Renal, Série B. **Textos Básicos em Saúde**. Brasília, 2004.

BRASIL. Portaria GM/MS n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**. 2009a.

BRASIL. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 30 nov. 2009b.

BRASIL. 2012. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para transplantados renais**, estabelecido por Portaria da SAS/nº 666, de 17 de julho de 2012.

BEN HAMIDA, F., *et al.* Impact of donor/recipient gender, age, and HLA matching on graft survival following living-related renal transplantation. **Transplantation Proceedings**, v.31, n.8., Elsevier, 1999.

BUCHLER, M.; al NAJJAR, A.; DUVALLO, C. *et al.* Role of donor characteristics on long-term renal allograft survival. **Transplant Proc**, v.29, n.2345, 1997.

BURT V.L, *et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. **Hypertension**, v.25, p. 305-13, 1995.

BUSSON, M.; Benoit, G. Is matching for sex and age beneficial to kidney graft survival? Societe Francaise de Transplantation and Association France Transplant. **Clinical Transplantation**, v.11, n.1, p.15-18, 1997.

CASTRO, Manuel Carlos M. de. Atualização em diálise: complicações agudas em hemodiálise. **J. Bras. Nefrol**, v.23, n.2, p.108-113, 2001.

CHEN, P.D. *et al.* Gender differences in renal transplant graft survival. **Journal of the Formosan Medical Association**, v.112, n.12, p.783-788, 2013.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al.* A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. **Revista Brasileira de Estudos de População**, São Paulo, v.24, n.1, p. 163-167, jan./jun. 2007.

CHERCHIGLIA, M. L *et al.* Determinantes dos gastos com diálises no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2000 a 2004. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n.8, ago. 2010a.

CHERCHIGLIA, M L. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública**(USP. Impresso), v. 44, p.639-649, 2010b.

CONSULTA Pública nº 07, de 24 de julho de 2008. Dispõe em consulta pública o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Transplante Renal - medicamentos imunossupressores. Brasília, 2008. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/710905/pg-39-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-25-07-2008>>. Acesso em: 05 jan. 2014

CORESH, J. *et al.* Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). **Archives of Internal Medicine**, v.161, n.9, p.1207-16, 2001.

CSETE, M. Gender issues in transplantation. **Anesth Analg**, v.107, n.1, p.232-8, jul.2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635494>>. Acesso em: out. 2012.

CUSUMANO, A.; GONZALEZ BEDAT, C. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. **Clin J Am Soc Nephrol.**; v.3, n.2, p.594-600, mar. 2008.

DAUGIRDAS, J.T; BLAKE, PG; ING, TS. **Manual de Diálise**. 3ed. Rio de Janeiro: Ed. Médica e Científica, 2003.

DOYLE, S. E. *et al.* Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. **Kidney Int**, v.57, p.2144-2150, 2000. Disponível em: <<http://www.nature.com/ki/journal/v57/n5/pdf/4491550a.pdf>>. Acesso em: 02 abr. 2014.

ELLISON, M.D. *et al.* No effect of H-Y minor histocompatibility. **Transplantation**, v. 58, n. 4, p. 518-520, 1994.

EUROPEAN RENAL ASSOCIATION/EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION. **ERA – EDTA Registry Anual Report 2007**. Disponível em: <<http://www.eraedtareg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2007.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2009.

GALLIENI, M.; MEZZINA, N.; PINEROLO, C.; GRANAT, A. Sex and Gender Differences in Nephrology. In: OERTELT-PRIGIONE and V. REGITZ ZAGROSEK (ed). **Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine**. New York: Springer London Dordrecht, p.83-100, 2012.

GARCIA, F. S. *et al.* Influence of cyclosporine on sex-related differences observed in the outcome of cadaveric human-kidney allografts. **Immunologia**, v.8, n.3, p.107-109, 1989.

GARG, Pushkal P, *et al.* Impact of gender on access to the renal transplant waiting list for pediatric and adult patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.11, n.5, p.958-964, 2000.

GENTIL, M.A. *et al.* Regional Survey of Patient Survival After Cadaver Renal Transplant Failure. **Transplantation Proceedings**, v.41, n.6, p.2089-2091, 2009.

GIRAL M. *et al.* Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:261–8.

GLYDA, M. *et al.* Influence of donors and recipient gender as well as selected factors on the five year survival of kidney graft. **Polski Przeglądchirurgiczny**, v.83, n.4, p.188-195, 2011.

GOCHFELD, M. Framework for gender differences in human and animal toxicology. **Environ Res**, v.104, p.4–21, 2007.

GRATWOHL, A. *et al.* H-Y as a minor histocompatibility antigen in kidney transplantation: a retrospective cohort study. **Lancet**, v.372, n.49, 2008.

GUELLA, A.; MOHAMED, E. Donor and recipient gender distribution in a Saudi kidney transplant center. **Transplantation proceedings**, v.43, n.2.Elsevier, 2011.

GUERRA Jr. A. *et al.* Cyclosporine versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 44. Jan. 2010.

HARIHARAN, Sundaram, *et al.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. **New England Journal of Medicine**, v.342, n.9, p.605-612, 2000.

HARRINGTON, D. **Linear Rank Tests in Survival Analysis**. Encyclopedia of Biostatistics. 2005.

HE, X.; JOHNSTON, A. Risk Factors for Allograft Failure in United Kingdom Renal Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A. **Transplantation**, v. 79, n. 8,

2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849549>>. Acesso em: 05 mai. 2014

HILARY SANFEY, M.B.; B. Ch., FRCSI, FACS- Gender-Specific Issues in Liver and Kidney Failure and Transplantation: A Review. **Journal of Women's Health**, v.14, n.7, 2005.

HOWARD K. *et al.* The cost effectiveness of increasing kidney transplantation and home-based dialysis. **Nephrology**, v.14, p.123-132, 2009. Disponível em <http://www.piemonte.airt.it/pdf/marea/ProgettoPilota/Documenti/Bibliografia/Howard_2009.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2014.

HOSMER, D.W. JR; LEMESHOW, S. **Applied survival analysis: regression modeling of time to event data**. New York: Wiley, 1999.

INOUE, S. *et al.* Are women privileged organ recipients? In: **Transplantation Proceedings**. Elsevier, v.34, p. 2775-2776, 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Primeiros resultados definitivos do Censo 2010: população do Brasil é de 190.755.799 pessoas**. Disponível em: <<http://saladeimprensa.ibge.gov.br/noticias?view=noticia&id=1&idnoticia=1866&busca=1&t=primeiros-resultados-definitivos-censo-2010-populacao-brasil-190-755-799-pessoas>>. Acesso em: 10 mai. 2013.

INTERNATIONAL REGISTRY OF ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION (IRODAT). It is a database that provides information by country of donation and transplantation activity. Disponível em: <<http://www.irodat.org/?p=database&c=US&year=2012#data>>. Acesso em: 15 abr. 2014.

JACOBS, S.C . *et al.* Transplant recipient renal function is donor renal mass- and recipient gender-dependent. **Transpl Int**, v.21, n.340, 2008.

JUST *et al.* Reimbursement and economic factors influencing dialysis modality choice around the world .**Nephrol Dial Transplant**, v.23, p.2365–2373, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441769/>>. Acesso em: 27 abr. 2014.

KAPLAN, E.L; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Amer Statist Assn**, v.53, p.457–81, 1958.

KAUSZ, A.T. *et al.* Late Initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. **J. Am Soc Nephrol**; v.11, p;2351-2357, 2000.

KAYLER, L.K. *et al.* Gender imbalance in living donor renal transplantation. **Transplantation**, v.73, p.248–52, 2002.

KEITH, D. S. *et al.* Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.15, n.4, p.1086-1091, 2004.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidneyinter**, v.3, supl. 2013, p.1-150.

KILEY D.J., LAM C.S., POLLAK R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. **Transplantation**, v.55, p.51;56, 1993.

KIM S.J.; GILL J.S. H-Y incompatibility predicts short-term outcomes for kidney transplant recipients. **J Am Soc Nephrol**, v.20, n.2025, 2009.

KOBUS, G. *et al.* Compliance with lifestyle recommendations in kidney allograft recipients. **Transplant Proc**, v.43, p.2930; 2934, 2011.

KONTODIMOPOULOS, N.; NIAKAS, D. An estimate of lifelong costs and QALYs in renal replacement therapy based on patients' life expectancy. **Health Policy**, v.86, p. 85-96, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996975>>. Acesso em: 10 abr. 2014.

KUYPERS, D.R.J.; EVENEPOEL, P.; MAES, B. *et al.* The use of anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables to use a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. **Clin Transplant**, v.17, p.234, 2003.

KWON, O.J.; KWAK J.Y. The impact of sex and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. **Transplantation Proceedings**, v.36, n.7, Elsevier, 2004

LANKARANI, M.M.; ASSARI, S.; NOURBALA, M.H. Improvement of renal transplantation outcome through matching donors and recipients. **Ann Transplant**, v.4, 2009.

LIMA, D.X. *et al.* The effect of donor-recipient gender mismatch on short-and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Transplantation**, v.27, n.5, p.764-771, 2013.

LIU, G, *et al.* Gender disparity of living donor renal transplantation in East China. **Clinical transplantation**, v.27, n.1, 2013, p.98-103, 2013.

MACHADO, E. L. *et al.* Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.28, n.12, dez.2012.

MACHNICKI, G.; SERIAL, L. Economics of transplantation: a review of the literature. **Transp. Reviews**, v.20, p.61-75, 2006.

MANGILI, R.; DEFERRARI, G., DiMARIOU Italian Microalbuminúria Study Group *et al.*, Arterial Hypertension and microalbuminúria: The Italian Microalbuminúria Study. **Diabetologia**, v.37, p.1015-1024, 1994.

MCGEE, J. *et al.* Donor-Recipient Gender and Size Mismatch Affects Graft Success after Kidney Transplantation. **Journal of the American College of Surgeons**, v.210, n.5, p.718-725, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421037>>. Acesso em: out. 2013.

MCGEE, J. *et al.* Race and gender are not independent risk factors of allograft loss after kidney transplantation. **The American Journal of Surgery**, v.201, n.4. p.463-467, abr.2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864077>>. Acesso em: out. 2013.

MEIER-KRIESCHE, H-U. *et al.* Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. **Transplantation**, v.71, n.3, p.429-432, 2001.

MEINSINGER, C. *et al.* Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study. **Archives of Internal Medicine**, v.162, n.1, p.82-89, 14 jan. 2002.

MOOSA, M. R. Impact of age, gender and race on patient and graft survival following renal transplantation-developing country experience: original article. **South African Medical Journal**, v.93, n.9, p-689, 2003.

MOYSÉS, S. J. Desigualdades em saúde bucal e desenvolvimento humano: um ensaio em preto, branco e alguns tons de cinza. **Revista Brasileira de Odontologia em Saúde Coletiva**, v.1, n.1, p.7-17, 2000.

MULLER, Veronika, *et al.* Sex differences in response to cyclosporine immunosuppression in experimental kidney transplantation. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v.35, n.5-6, p.574-579, 2008.

NEUGARTEN, J. *et al.* The effect of donor gender on renal allograft survival. **J Am Soc Nephrol**, v.7, 1996.

NEUGARTEN, J. *et al.* Effects of sex on renal structure. **Nephron**, v.90, p.139-44, 2002.

NICHOLSON, M.L. *et al.* Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation. **Br J Surg**, v.87, n.3, p.314-319, 2000. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-168.2000.01390.x/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=true>>. Acesso em: 01 mai. 2014.

NORRIS, K.; NISSENSON, A. R. Race, Gender, and Socioeconomic Disparities in CKD in the United States. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.19: p.1261-70, 2008.

NYBERG, G. *et al.* Gender differences in kidney transplant population. **Nephrology Dialysis Transplantation**.v.12, p.559-563, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9075141>>. Acesso em: 10 mar. 2014

OERTELT-PRIGIONE, S; REGITZ-ZAGROSEK, V. Sex and Gender in Medical Literature. In: OERTELT-PRIGIONE and V. REGITZ-ZAGROSEK (ed). **Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine**. New York: Springer London Dordrecht. p.9-15, 2012.

OIEN, C. M. *et al.* Living donor kidney transplantation: the effects of donor age and gender on short-and long-term outcomes. **Transplantation**, v.83, n.5, p.600-606, 2007.

OJO, A.O.; HANSON, J.A.; WOLFE, RA; *et al.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. **Kidney Int.** v.57.p.307-313, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10620213>>. Acesso em: 05 mai. 2014.

PAAVONEN, T. Hormonal regulation of immune responses. **Ann Int Med**, v.26, p. 255–258, 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7946244>>. Acesso em: 05 mai. 2014.

PANATJOTOPOULOS, N *et al.* Immunological tolerance in human transplantation. The possible existence of an maternal effect. *Transplantation*, v.50, p.443, 1990. Disponível em: <http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/1990/09000/Immunological_Tolerance_in_Human_Transplantation_.16.aspx>. Acesso em: 05 mai. 2014.

PERES, L.A.B. *et al.* Análise da sobrevida de enxertos e receptores de 188 transplantes renais realizados na cidade de Cascavel, PR. **J. Bras. Nefrol**, v.25, n.3, p.133-141, 2003.

PEROVIC, S.; JANKOVIC, S. Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis. **Vojnosanit Pregl**, v.66, n.8, p.639-644, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780419>>. Acessado em: 10 abr. 2014

POGGIO, E.D. *et al.* Donor kidney volume and outcomes following live donor kidney transplantation. **Am J Transplant**, v.6, n.3, p.616-624, 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2005.01225.x/pdf>>. Acesso em: 02 mai. 2014.

PUGLIESE, O *et al.* Kidney graft survival in Italy and factors influencing it. **Prog Transplant**, v.15: n.385, 2005.

REGITZ-ZAGROSEK, V. Why Do We Need Gender Medicine? In: OERTEL-PRIGIONE and V. REGITZ-ZAGROSEK (ed). **Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine**. New York: Springer London Dordrecht. p.1-4, 2012.

REYES D.; LEW S.Q.; KIMMEL P.L. Gender Differences in Hypertension and Kidney Disease. **Med Clin N Am**, v.89, p.613–630, 2005.

ROSENBERGER J. *et al.* Prevalence and characteristics of noncompliant behaviour and its risk factors in kidney transplant recipients. **Transpl. Int**, v.18, n.2005, p.1072; 1078.

SALOMÃO, A. Imunossupressão em transplante renal em adultos: conceitos básicos e aplicação clínica. **Prática Hospitalar**, ano IX, n.52, Jul/ Ago. 2007

SANCHO, L.G; DAIN, S. Análise de custo-efetividade em relação às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em relação a essas comparações no Brasil? **Cad. Saúde Pública**, v.24, n.6, p.1279-1290, jun. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n6/09.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2014.

SANDBERG, K. Mechanisms underlying sex differences in progressive renal disease. **Gend Med**, v.5, p.10-23, 2008.

SANFEY, H. Gender-Specific Issues in Liver and Kidney Failure and Transplantation: A Review. **J Womens Health**, v.14, p.617, 2005.

SEGEV, D.L. *et al.* Age and comorbidities are effect modifiers of gender disparities in Renal Transplantation. *Clinical Epidemiology. J Am Soc Nephrol*, v.20, p.621-628, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653677/>. Acesso em: out. 2012.

SESSO, R. **Epidemiologia da doença renal crônica no Brasil e sua prevenção**. 2006. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/cronicas/irc_prof.htm. Acesso em: Out. 2013.

SESSO, R. *et al.* Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. **Int J Technol Assess Health Care**, v.23, p.126-30, 2007.

SESSO, R.C. *et al.* 2010 report of the Brazilian dialysis census. *J. Bras. Nefrol.*, v.33, p.442-447, 2011.

SESSO, R.C. *et al.* Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica. **J. Bras. Nefrol**, v.36, n.1, p.48-53, 2014.

SHAHEEN, F.A. *et al.* Impact of donor/recipient gender, age, HLA matching, and weight on short-term graft survival following living related renal transplantation. **Transplant Proc**, v.30, n.3655, 1998.

SHAHEEN, M.F. *et al.* Impact of recipient and donor nonimmunologic factors on the outcome of deceased donor kidney transplantation. **Transplant Proc**, v.42, n.273, 2010.

SHIBUE, T. *et al.* Effect of sex on kidney transplants. In: Terasaki P I (ed). **Clinical Transplants, 1987**. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, p.351, 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3154434>>. Acesso em: 05 mai. 2014.

SILBIGER, S.; NEUGARTEN J. Gender and human Chronic renal disease. **Gender Medicine**.v.5, supl.A, 2008.

SNYDER, J.J.; FOLEY, R.N.; COLLINS, A.J..Prevalence of CKD in the United States: a sensitivity analysis using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. **Am J Kidney Dis**, v.53, p.218-28, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. **Transplante Renal: Doador e Receptor. 2006**. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/33-Transprenal.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN. São Paulo: SBN, **Perfil da Doença Renal Crônica. O Desafio Brasileiro. 2007**. Disponível em <<http://www.sbn.org.br/noticias/DossieFinal.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2009

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA- SBN. **Censo de diálise SBN 2013**. Disponível em: < http://sbn.org.br/pdf/censo_2013_publico_leigo.pdf >. Acesso em: 27 abr. 2014

SOUZA TERRA, F. *et al.* As principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise. **Rev Soc Bras Clin Med**, v.8, n.3, p.187-92, 2010

SPRANGERS, B.; KUYPERS, D.R; VANRENTERGHEM, Y. Immunosuppression: does on regimen fit all?**Transplantation**, v.92, p.251-261, 2011.

STEINMAN, J.L. Gender disparity in organ donation.**Gender Medicine**, v.3, Issue 4, p.246–252, Dec.2006. Disponível em: <<http://www-sciencedirect-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1550857906802135>>. Acesso em: 27 abr. 2013.

TAN, J. C., *et al.* Donor–recipient sex mismatch in kidney transplantation. **Gender Medicine**, v.9, n.5, p.335-347, 2012.

TANTRAVAH, J.; WOMER, K.L.; KAPLAN, B. Why Hasn't Eliminating Acute Rejection Improved Graft Survival. **Annu. Rev. Med**, v.58, p.369-385, 2007

TRENTINI, M. *et al.* Qualidade de vida de pessoas dependentes de hemodiálise considerando alguns aspectos físicos, sociais e emocionais. **Texto & Contexto Enferm**, v.13, n.1, p.74-82, 2004.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, **Bethesda, MD**, 2009. Disponível em <http://www.usrds.org/2009/pdf/V2_02_INC_PREV_09.PDF>. Acesso em: 10 out. 2010.

U.S. RENAL DATA SYSTEM, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, **Bethesda, MD**, 2011. Disponível em: <<http://www.usrds.org/atlas.aspx>>. Acesso em 18 mai. 2013.

VALDES, F., *et al.* The effect of donor gender on renal allograft survival and influence of donor age on posttransplant graft outcome and patient survival. **Transplantation Proceedings**, Elsevier, v.29, n.8, p. 3371-3372, 1997.

VEREERSTRAETEN, P. *et al.* Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss from both rejection and technical failure. **Clin Transplant**, v.13, n.181, 1999.

VINCENTI F. *et al.* Results of an International, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus sirolimus. **Am J Transplant**, v.7, p.1506–1514, 2007.

WAISER, J. *et al.* Age-matching in renal transplantation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.15, n.5, p.696-700, 2000.

WEBB, N. J. A., JOHNSON, R.; POSTLETHWAITE, R. J. Renal transplantation. **rc hives of disease in childhood**, v.88, n.10, 844-847, 2003.

WELLS, G. *et al.* **The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.** Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm>. Acesso 06 ago. 2013.

WOLFE, R. A., *et al.* Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, v.36, n.5, p.1025-1033, 2000.

ZEIER, M. *et al.*...The effect of donor gender on graft survival. **J Am Soc Nephrol**, v.13, n.2570, 2002.

ZIMMERMAN, D. *et al.* Gender disparity in living renal transplant donation. **Am J Kidney Dis**, v.36, p.534–40, 2000.

ZHOU, Jing-Yi, *et al.* The effect of donor-recipient gender mismatch on short-and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Transplantation**, v.27, n.5, p.764-771, 2013.

ZUKOWSKI, M *et al.* Donorrecipient gender mismatch affects early graft loss after kidney transplantation. **Transplant Proc** v.43, n.91, 2011.

ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 0101/06

Interessado: Francisco de Assis Acurcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 01 de junho de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação farmacoeconômica e epidemiológica do programa de medicamentos excepcionais do SUS Brasil (2000 e 2005)**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Prédio da Reitoria - 7º andar sala: 7018 - 31.270-901 - BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - coep@prmo.ufmg.br

Anexo 2 - Características dos estudos selecionados

ESTUDO	COMPARAÇÃO	CARACTERÍSTICAS
<p>Neugarten <i>et al.</i> (1996)</p>	<p>Gênero do Doador/ Gênero do Doador e Receptor</p>	<p>Avaliaram pacientes submetidos a transplante renal no Montefiore Medical Center/Albert Einstein College de Medicine nos EUA, no período de 1979 a 1994. Um total de 1.049 pacientes (695 homens e 354 mulheres), com quase todos os rins transplantados de doadores de cadáveres (933). No estudo avaliou-se a diferença na sobrevida do enxerto comparando pacientes tratados com ciclosporina e pacientes não tratados com ciclosporina. No estudo foram avaliadas as influências do gênero do doador e do gênero do doador/receptor no resultado de TR, por isso ele faz parte das duas comparações nessa revisão. Um total de 651 pacientes (428 homens e 223 mulheres) recebeu ciclosporina como tratamento imunossupressor. Não foi relatado o período médio de acompanhamento e a idade dos pacientes. Avaliou-se a sobrevida do enxerto também pela combinação gênero do doador/ receptor.</p>
<p>Busson & Benoit (1997)</p>	<p>Gênero do Doador/Gênero do Receptor/Gênero do Doador e Receptor</p>	<p>Estudo multicêntrico, realizado na França entre janeiro de 1989 e dezembro de 1992, com 6.889 transplantes de doadores falecidos e avaliou o efeito do gênero e da idade na sobrevida do enxerto. Este estudo está presente nas três comparações avaliadas nessa revisão, pois ele compara a influência do gênero do receptor, do doador e da combinação doador/receptor para a sobrevida do órgão. No estudo não há relato da terapia imunossupressora utilizada e nem do tempo médio de acompanhamento.</p>
<p>Buchler <i>et al.</i> (1997):</p>	<p>Gênero do Doador</p>	<p>Estudo realizado em 354 pacientes que receberam enxerto renal de doador falecido, entre 1985 a 1995, no Departamento de Transplante Renal e Clínica Imunologia (Tours/França). O regime de imunossupressão consistiu em globulinas anti-timócitos associada com a azatioprina e prednisolona. Desses pacientes, 307 estavam realizando o primeiro TR, 47 o segundo ou terceiro TR. Nesse estudo avaliou-se a combinação de HLA, idade e sexo do doador, a causa da morte do doador, CMV sorologia no doador e se o transplante foi um rim esquerdo ou direito.</p>

<p>Valdes et al. (1997)</p>	<p>Gênero do Doador</p>	<p>Estudo com 858 pacientes consecutivos que receberam transplantes renais de cadáveres no Hospital Juan Canalejo (Espanha), no período de 1981 a 1995. Dos doadores, 25,9% eram do sexo feminino e 74,1% do sexo masculino. Os resultados foram analisados e separados por grupos de idades, 59 receptores de rins de doadores mais jovens (< 7 anos) e 69 receptores de doador mais velho rins (> 59 anos), comparados com um grupo controle de 732 pacientes que receberam rins de doadores entre sete e 59 anos de idade.</p>
<p>Ben Hamida et al. (1999)</p>	<p>Gênero do Doador/ Gênero do Doador e Receptor</p>	<p>Estudo realizado entre 1986 e 1998. Nesse período ocorreram 182 transplantes de doadores vivos relacionados em Charles Nicolle Hospital, na Tunísia. Todos os beneficiários receberam uma combinação de prednisona e azatioprina. Para destinatários semi-idênticos foi adicionada globulina antilinfócito ou antitimócitos globulina e ciclosporina. Dos receptores, 130 eram do sexo masculino e 52 do sexo feminino e a média de idade foi 28,1 anos. Dos doadores, 86 eram homens e 96 mulheres e a média de idade foi de 39,3 anos. Nesse estudo avaliou-se a sobrevida do enxerto de acordo com a idade do doador, incompatibilidade HLA, gênero do doador e gênero do doador/receptor.</p>
<p>Oien et al. (2007)</p>	<p>Gênero do Doador</p>	<p>Avaliaram 739 transplantes renais no Hospital Universitário Rikshospitalet (Noruega), realizados entre janeiro de 1994 e dezembro 2004. Nesta coorte prospectiva foram incluídos pacientes de 18 anos de idade ou mais. Na população de doadores, 346 (46,8%) tinham acima de 50 anos, 118 (16,0%) tinham acima de 60 anos, e 57 (7,7%) acima de 65 anos de idade. Do total da população de doadores, 64% eram mulheres. A população do estudo consistiu, principalmente, de etnia norueguesa e menos de 1% dos doadores e receptores eram de origem não branca. O período médio de acompanhamento foi de 55,1 meses. De 1994 a 1999, foi utilizada uma terapia tripla consistindo de corticosteroides, azatioprina e ciclosporina. A partir de 2001, o protocolo de imunossupressão padrão foi constituído por ciclosporina, micofenolato de mofetil e corticosteroides. No estudo avaliou-se a influência do gênero e da idade na sobrevida do enxerto. Para a variável idade os pacientes foram divididos em dois grupos: < 50 anos e ≥ 50 anos.</p>
<p>Garcia et al. (1989)</p>	<p>Gênero do</p>	<p>Estudo unicêntrico, realizado em Andalúcia na Espanha, acompanhou a evolução de 965 transplantes renais de doadores falecidos entre 1978 e 1988. Comparou a influência da ciclosporina sobre o gênero relacionado à</p>

	receptor	sobrevida do enxerto. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que realizaram TR até junho de 1984 (pré-ciclosporina) e os que realizaram TR posterior a junho de 1984 (pós ciclosporina), sendo que no primeiro grupo havia 365 pacientes e no segundo grupo havia 660 pacientes.
Nyberg et al. (1997)	Gênero do receptor	Estudo unicêntrico, realizado em um hospital da Universidade de Sahlgrenska em Göteborg na Suécia com 1.000 pacientes. A ciclosporina foi o fármaco imunossupressor principal, utilizado em todo período do estudo em combinação com dose base de prednisolona. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi 73 meses. Não foi observada diferença nas idades dos pacientes e dos doadores de TR, porém foi mais marcante maior representação de homens para pacientes de meia idade (40-50 anos).
Avula et al. (1998)	Gênero do receptor	Estudo realizado com 431 pacientes que receberam apenas transplantes de doadores vivos relacionados, esquema tríplice- azatioprina, ciclosporina e esteroide e acompanhados por nove meses. O estudo ocorreu na Índia com maioria dos receptores do sexo masculino (83,9%), mas a maioria dos doadores era do sexo feminino (54,9%). Não houve diferença na média de idade dos receptores e dos doadores de transplantes renais.
Meier-Kriesche et al. (2001)	Gênero do receptor	Estudo baseado em dados coletados pelo <i>Transplant Scientific Registry</i> e suplementado com dados do " <i>Renal Data System</i> " do EUA. Foram avaliados 73.477 transplantes renais entre outubro de 1988 e junho de 1997. Os pontos finais primários do estudo foram: rejeição aguda, insuficiência renal crônica do enxerto ou a perda do enxerto secundário a rejeição aguda, trombose do enxerto, infecção, complicações cirúrgicas e doença recorrente. Como pontos finais adicionais, avaliou a morte do paciente com o funcionamento enxerto e morte censurada por falência do enxerto. Além disso, foi avaliado o tratamento ciclosporina <i>versus</i> tacrolimus, indução <i>versus</i> nenhum tratamento de indução, idade do receptor e do doador; raça do doador e do receptor, gênero e citomegalovírus IgG nível de anticorpos, causa primária da fase final doença renal, o tempo de espera em diálise, tipo de doador (vivo ou cadáver), tempos de isquemia fria e quente, incompatibilidade HLA, reatividade contra painel de linfócitos (PRA) e nefropatia crônica do enxerto.
Inoue et al. (2002)	Gênero do receptor/ Gênero	Estudo realizado no Hospital Toranomon e no Hospital Sangenjaya em Tóquio, no Japão, com 205 pacientes que receberam o primeiro enxerto renal de doadores com compatibilidade sanguínea ou idênticos de julho de 1987 a

	do Doador e Receptor	maio de 2000. Esse estudo avaliou o perfil dos pacientes, as características demográficas dos receptores renais incluindo idade, doador vivo ou falecido, doador não relacionado cônjuge, idade do doador e do receptor, compatibilidade HLA, porcentagem de nefrites no receptor, regime imunossupressor e não mostrou diferenças entre os beneficiários, mas demonstrou prevalência de doadores do sexo feminino e destinatários masculinos.
Moosa (2003)	Gênero do receptor	Estudo realizado no Tygerberg Hospital (África do Sul), entre abril de 1976 e março de 1999. O período médio de acompanhamento dos pacientes foi de 6,3 anos e a idade média dos pacientes foi 37,0 anos. Esse estudo avaliou o impacto da idade, gênero e raça para o transplante renal. A população foi constituída de 542 pacientes que receberam o primeiro transplante renal de doador falecido. O regime imunossupressor padrão utilizado até outubro 1983 foi azatioprina e metilprednisolona. Um total de 123 pacientes recebeu tratamento convencional ao longo do período de sete anos. A partir de outubro 1983, a ciclosporina foi incluída como parte da terapia tripla e foi administrado a 419 pacientes. A rejeição aguda foi tratada com 'pulsos' intravenosas de metilprednisolona 250-500 mg por dia, durante três dias consecutivos. Para tratar a rejeição resistente a esteróides, como parte da terapia de resgate, foram utilizados antitímocitos polivalente globulina ou antilinfócito globulina, bem como os anticorpos monoclonais.
Chen et al. (2013)	Gênero do receptor	Coorte retrospectiva que avaliou prontuários de transplantes renais primário realizado em um único hospital entre abril de 1988 e dezembro de 2009, em Taiwan, totalizando 766 pacientes. Pacientes com maior risco de rejeição foram excluídos. A terapia imunossupressora para todos os pacientes foram regimes baseados em um inibidor da calcineurina, um agente antiproliferativo e corticosteroides. Os anticorpos não foram utilizados para a terapia de indução, mas exclusivamente para resgate de rejeição aguda refratária. Não houve diferença significativa na idade dos pacientes no momento do transplante. Houve predomínio das mulheres na população de receptores e de doadores, embora esse último dado não tivesse a informação completa nos prontuários. A duração média de acompanhamento foi de $79,8 \pm 58,3$ meses para o sexo masculino e $78,2 \pm 49,7$ meses para pacientes do sexo feminino.
Ellison et al.	Gênero do	Estudo realizado nos EUA com 3.314 pacientes que recebe primeiro transplante renal, ocorrido entre 1987 e 1992.

(1994)	Doador e Receptor	Os autores avaliaram a sobrevida do enxerto para doadores falecidos (1.442) e doadores vivos (1.873) para determinar se resultados poderiam ser influenciados pelo tipo de doador. Não há relato de idade dos pacientes e tempo médio de acompanhamento.
Shaheen et al. (1998)	Gênero do Doador e Receptor	Avaliaram 406 transplantes de doadores vivos relacionados (parentes) em mais de 15 anos, em dois grandes centros de transplante na Arábia Saudita. Todos os pacientes receberam a terapia imunossupressora baseada em ciclosporina. Entre os receptores havia 278 homens e 128 mulheres, entre os doadores ,havia 293 homens e 113 mulheres. A média de idade dos receptores foi de 34,3 anos e a idade média dos doadores foi de 31,3 anos. O número de homens que doaram para mulheres receptoras foi de 75, o número de mulheres que doam para os beneficiários do sexo masculino foi 60 e o período médio de acompanhamento de todo o grupo foi de 4,6 anos.
Vereerstraeten et al. (1999)	Gênero do Doador e Receptor	Avaliaram 741 transplantes de rim de doadores falecidos realizados em um único centro (Hospital Erasme na Bélgica), com 605 pacientes adultos, entre 1983 e 1997. Todos os pacientes receberam terapia imunossupressora baseada em corticosteroides e ciclosporina, associada (n= 603) ou não (n=138) com azatioprina. Foram avaliados para os quatro grupos de gêneros: a idade do receptor e doador, a duração do período de diálise pré-transplante, o número de enxertos, transfusões de sangue pré-transplante, sensibilização HLA, terapia de indução, função retardada do enxerto ano de transplante dentre outras variáveis. A média de idade para os doadores foi de 34,8 anos e para os receptores foi 36,9 anos.
Kayler et al. (2002)	Gênero do Doador e Receptor	Avaliaram transplantes de doadores vivos ocorridos nos EUA, entre 1990 e 1999. Foram identificados 30.258 pacientes, desses 27.315 realizaram primeiro transplante e 2.943 já haviam realizado o TR anteriormente. As mulheres foram responsáveis por 68% das doações entre os cônjuges e 56% das doações entre parentes e não parentes, enquanto os homens foram a maioria dos receptores. Nesse estudo os resultados foram avaliados segundo as relações entre o doador e o receptor (parente, não parente, não parente- cônjuge).
Zeier et al. (2002)	Gênero do Doador e	Avaliaram transplantes renais, cardíacos e transplantes hepáticos em centros participantes da pesquisa. Foram analisados 464 centros de transplante renais em 49 países. Os TR foram realizados entre 1985-2000 e incluíram

	Receptor	aqueles TR cujos doadores e receptores tinham acima de 16 anos, resultando em 119.195 pacientes. As informações clínicas durante o acompanhamento foram obtidos aos três, seis e 12 meses após o transplante, e depois anualmente
Kwon & Kwak (2004):	Gênero do Doador e Receptor	Estudo realizado na Coréia do Sul com 614 doadores vivos de transplantes renais, entre 1979-2002. Eles compararam a sobrevivência do enxerto em longo prazo dos quatro grupos de acordo com o gênero do doador e do receptor. Analisaram também os fatores de risco, tais como gênero e idade do doador e receptor, a taxa de rejeição aguda, incompatibilidade HLA e outras complicações, como infecções. Não houve diferença entre os grupos relacionada a esses fatores.
Pugliese et al. (2005)	Gênero do Doador e Receptor	Utilizaram o banco de dados do Registro Nacional de transplantes italiano como a principal fonte de informação. Esse estudo foi restrito aos rins de cadáveres transplantados em receptores adultos (>18 anos) e inclui transplantes renais realizados a primeira vez em destinatários na Itália, entre 1995 e 2000. O número de pacientes foi de 4.893, correspondendo a 70% do número total de transplantes realizados nesse período. Os dados restantes (30%) envolveram pacientes com 18 anos de idade ou menos e centros de transplante não enviaram os dados. Nesse estudo analisou-se o efeito de várias características de doadores e pacientes sobre os resultados de enxertos renais, idade, duração da diálise anterior ao transplante, o tempo de isquemia fria do órgão. Além disso, todas as combinações do gênero do receptor e do doador foram analisadas.
Jacobs et al. (2007)	Gênero do Doador e Receptor	Analisaram os registros médicos de 1.000 TR de doador, entre 1979 e 1994, para avaliar o efeito do gênero na função do enxerto. Alguns enxertos foram considerados desqualificados para a análise, como por exemplo, função tardia do enxerto, rins do doador ou receptor <18 anos ou >70 anos. Após a seleção, ficaram 730 transplantados renais, que foram estratificado em quatro grupos de acordo com o gênero do doador e do receptor. Os grupos eram equivalentes em idade, raça, índice de massa corporal, dosagem de fósforo sanguíneo, tempo de isquemia, tempo operatório e taxa de filtração glomerular.
Gratwohl et al. (2008)	Gênero do	Estudo realizado em mais de 400 centros de transplante em 45 países. Foram analisados 195.516 TR, a partir de

	Doador e Receptor	doadores falecidos notificados, entre 1985 e 2004, no qual o destinatário tinha 18 anos ou mais no momento do transplante. O tempo médio de seguimento pós-transplante foi de 5,6 anos. Nesse estudo analisaram-se várias co-variáveis: doença original que leva a DRCT, ano do transplante, o número de transplantes, origem geográfica, origem étnica, idade do receptor e do doador, número de incompatibilidades HLA, anticorpos reativos pré-transplante e tempo de isquemia fria do órgão.
Kim & Gill (2009)	Gênero do Doador e Receptor	Estudo com destinatários adultos de TR de doadores falecidos, de 1990 a 2004, nos EUA, do banco de dados "Renal Data System" totalizando 117.877 pacientes. Avaliaram algumas variáveis, como, idade, raça, causa da DRCT, tempo de diálise anterior ao transplante, número de transplantes, incompatibilidade HLA, período do transplante, causa de morte, entre outras.
Lankarani et al. (2009)	Gênero do Doador e Receptor	Estudo retrospectivo realizado na capital iraniana. Foram avaliados todos 2.649 primeiros transplantes de doadores vivos, não parentes, entre os anos de 1992 a 2005. Os receptores foram divididos em quatro combinações de idade, A1 (R ≤ 40, D ≤ 40), A2 (R > 40, D ≤ 40), A3 (R ≤ 40, D > 40) e A4 (R > 40, D > 40) e quatro combinações de gênero, G1 (R: feminino, D: feminino), G2 (R: masculino, D: masculino), G3 (R: feminino, D: masculino) e G4 (R: masculino, D: feminino). Os homens eram a maioria dos doadores e dos receptores do estudo, e a faixa etária, predominante, para os receptores (59,2%) e doadores (95,5%) era ≤ 40 anos.
Shaheen et al. (2010)	Gênero do Doador e Receptor	Estudo realizado na Arábia Saudita entre 2003 e 2007, com doadores falecidos. Os dados dos doadores foram: idade, sexo, peso, tempo na unidade de terapia intensiva, causa morte do doador, creatinina sérica a internação, entre outras. Os dados dos receptores foram idade, sexo, peso, frequência de episódios de rejeição aguda, função retardada do enxerto, perda do enxerto, mortalidade, período de seguimento, creatinina sérica no momento da alta, entre outras. Foi estudado o efeito desses fatores, na função do enxerto e na sobrevida, bem como a mortalidade dos pacientes.
Glyda et al. (2011)	Gênero do Doador e	Estudo realizado na Polônia em 154 TR, a partir de 77 doadores falecidos, para receptores de ambos os sexos. De acordo com as premissas do estudo, 50% dos destinatários eram mulheres e 50% homens. Os doadores eram

	Receptor	53 do sexo masculino e 24 do sexo feminino. A média de idade dos doadores do sexo masculino e do sexo feminino foi 37,9 e 41,5 anos, respectivamente. No geral, os seguintes esquemas de imunossupressão eram utilizados pelos receptores: tacrolimo/ micofenolato de mofetila e corticosteróide (36%), ciclosporina/micofenolato e corticosteróide (46%), tacrolimo/ azatioprina e corticosteróide (7%) e ciclosporina/ azatioprina e corticosteróide (11%). Em 3,8% dos receptores foi utilizada a terapia de indução (basiliximab).
Zukowski et al. (2011)	Gênero do Doador e Receptor	Estudo realizado na Polônia, com 232 receptores de 146 doadores falecidos. Os rins foram recuperados por nove centros de vários departamentos em todo o país. Os receptores tinham entre 11 e 65 anos de idade. Era composto por 45 mulheres e 187 homens. Foi o primeiro transplante para a maioria dos beneficiários; apenas em oito casos era um procedimento subsequente. Todos os pacientes realizaram diálise durante pelo menos, 3 e até 149 meses. Dados dos receptores foram coletados, incluindo, idade, sexo, período de hemodiálise anterior ao transplante, reatividade contra painel de linfócitos, tempo de isquemia fria, causa da DRCT e gênero do doador e receptor. Foi analisada a influência dos diferentes parâmetros sobre a perda do enxerto dentro de 30 dias após o transplante renal.
Abou-Jaoude et al. (2012)	Gênero do Doador e Receptor	Realizaram um estudo no Líbano com 135 TR de doadores vivos e falecido desenvolvido em um único centro entre 1998 e 2007. Com exceção da idade do doador, índice de massa corporal e o período de diálise anterior ao transplante, não houve diferença significativa entre os quatro grupos. A imunossupressão era comparável em todos os grupos e era compreendida de terapia tríplice na qual a ciclosporina, tacrolimo, ou rapamicina foram combinados com antimetabólito (micofenolato de mofetila ou azatioprina) e prednisona.
Tan et al. (2012)	Gênero do Doador e Receptor	Estudo realizado com receptores de doadores falecidos e vivos nos Estados Unidos, entre 1988 e 2006. Foram incluídos apenas primeiro transplante para pacientes adultos (≥ 18 anos). Um total de 188.507 pacientes transplantados (125.368 com doadores falecidos e 63.139 com doadores vivos) foram avaliados. O desfecho primário de interesse foi a falha do enxerto, definida como retorno à diálise ou retransplantes. Os pacientes que morreram com enxerto funcionalmente foram censurados.

ANEXO 3 - Detalhamento da escala de NewCastle - Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Grupos	Estudo	Seleção				Comparabilidade	Resultados			TOTAL
		Representatividade da amostra na coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Apuração da exposição	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise	Avaliação dos resultados	O acompanhamento foi por tempo suficiente para que os resultados ocorram?	Adequação do tempo de acompanhamento de coortes	
Receptor	Avula <i>et al.</i> 1998,	1	0	0	1	1	1	1	1	6
	Inoue <i>et al.</i> 2002	1	0	1	1	1	1	1	1	7
	Nyberg <i>et al.</i> 1997	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Chen <i>et al.</i> 2013	1	0	1	1	1	1	1	1	7
	Meier- Kriesche <i>et al.</i> 2001	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Moosa 2003	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Garcia <i>et al.</i> 1989	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Busson & Benoit 1997	1	0	0	1	2	1	1	1	7
Doador	Hamida <i>et al.</i> 1999	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Busson & Benoit 1997	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Neugarten, J. , <i>et al.</i> , 1996	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Oien, <i>et al.</i> , 2007	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Buchler <i>et al.</i> , 1997	1	0	0	1	1	1	1	1	6
	Valdes <i>et al.</i> , 1997	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Inoue <i>et al.</i> 2002	1	0	1	1	1	1	1	1	7
Combinação de gêneros	Zukowski <i>et al.</i> 2011	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Tan <i>et al.</i> 2012	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Kayler <i>et al.</i> 2002	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Hamida <i>et al.</i> 1999	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Shaheen <i>et al.</i> 1998	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Busson & Benoit 1997	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Glyda <i>et al.</i> , 2011	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Vereerstraeten <i>et al.</i> 1999	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Abou-Jaoude <i>et al.</i> 2012	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Neugarten <i>et al.</i> 1996	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Kwon & Kwak 2004	1	0	0	1	2	1	1	1	7
	Jacobs <i>et al.</i> 2007	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Gratwohl <i>et al.</i> 2008	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Shaheen <i>et al.</i> 2010	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Kim 2009	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Zeier <i>et al.</i> , 2002	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Pugliese <i>et al.</i> , 2005	1	0	1	1	2	1	1	1	8
	Ellison <i>et al.</i> 1994	1	0	1	1	2	1	1	1	8
Lankarani <i>et al.</i> 2009	1	0	0	1	2	1	1	1	7	

Anexo 4 - Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador (continua)

Estudo	Gênero	N	Sobrevida do enxerto n (%)	Valor p
1 ano				
Busson & Benoit (1997)	F	2009	1728 (86)	0,0002
	M	4880	4002 (82)	
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	201 (92,6)	0,013
	M	190	174 (91,6)	
Ben Hamida <i>et al.</i> (1999)	F	96	92 (95,7)	0,08
	M	86	84 (97,5)	
2 anos				
Valdes <i>et al.</i> (1997)	F	222	187 (84,4)	ns
	M	636	529 (83,2)	
Busson & Benoit (1997)	F	2009	1627 (81)	0,002
	M	4880	3758 (77)	
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	171 (78,8)	0,013
	M	190	153 (80,5)	
3 anos				
Valdes <i>et al.</i> (1997)	F	222	157 (70,9)	ns
	M	636	427 (67,1)	
Busson & Benoit (1997)	F	2009	1527 (76)	0,0002
	M	4880	3465 (71)	
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	140 (64,5)	0,013
	M	190	136 (71,6)	
4 anos				
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	107 (49,3)	0,13
	M	190	111 (58,4)	
5 anos				
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	87 (40,1)	0,013
	M	190	87 (45,8)	
Ben Hamida <i>et al.</i> (1999)	F	96	73 (76,2)	0,08
	M	86	73 (84,5)	
6 anos				
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	72 (33,2)	0,013
	M	190	60 (31,6)	
7 anos				
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	54 (24,9)	0,013
	M	190	37 (19,5)	
8 anos				
Buchler <i>et al.</i> (1997)	F	109	75 (69)	<0,001
	M	245	201 (82)	
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	35 (16,2)	0,013
	M	190	29 (15,3)	

Anexo 4 - Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador

9 anos				
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	23 (10,6)	0,013
	M	190	24 (12,6)	
Neugarten <i>et al.</i> (1996) Não tratados com ciclosporina	F	131	NR	ns
	M	267	NR	
Neugarten <i>et al.</i> (1996) Tratados com ciclosporina	F	223	NR	< 0,05
	M	428	NR	
10 anos				
Ben Hamida <i>et al.</i> (1999)	F	96	61 (63,9)	0,08
	M	86	67 (77,6)	
Oien <i>et al.</i> (2007)	F	217	15 (6,9)	0,013
	M	190	15 (7,9)	

NR: Não relatado, ns: não significativo.

Anexo 5 - Resultados da sobrevida na comparação gênero do receptor

Estudo	Gênero	N	Sobrevida do enxerto n (%)	Valor p	Sobrevida do paciente (%)	Valor p
1 ano						
Garcia <i>et al.</i> (1989)	F	177	116 (65,8)	0,029	NR	NR
	M	188	111 (58,9)		NR	
Garcia <i>et al.</i> (1989)*	F	253	203 (80,3)	0,225	NR	NR
	M	407	334 (82)		NR	
Busson & Benoit (1997)	F	2536	2156 (85)	ns	NR	NR
	M	4356	3659 (84)		NR	
Nyberg <i>et al.</i> (1997)**	F	NR	(69)	0,06	NR	NR
	M	NR	(78)		NR	
Avula <i>et al.</i> (1998)	F	69	61 (89)	ns	NR	NR
	M	362	322 (89)		NR	
2 anos						
Busson & Benoit (1997)	F	2536	2029 (80)	ns	NR	NR
	M	4356	3441 (79)		NR	
3 anos						
Busson & Benoit (1997)	F	2536	1877 (74)	ns	NR	NR
	M	4356	3267 (75)		NR	
5 anos						
Avula <i>et al.</i> (1998)	F	69	51 (74)	0,97	NR	NR
	M	362	282 (78)		NR	
Inoue <i>et al.</i> (2002)	F	66	59 (90)	0,017	NR	NR
	M	139	111 (80)		NR	
Chen <i>et al.</i> (2013)	F	402	327 (81,3)	0,008	NR	NR
	M	364	320 (87,9)		NR	
7 anos						
Nyberg <i>et al.</i> (1997)	F	363	NR	ns	NR	ns
	M	627	NR		NR	
8 anos						
Meier-Kriesche <i>et al.</i> (2001)	F	29.263	NR	ns	NR	ns
	M	44.214	NR		NR	
10 anos						
Inoue <i>et al.</i> (2002)	F	66	51 (77)	0,17	63 (95)	0,11
	M	139	64 (46)		121 (87)	
23 anos						
Moosa (2003)	F	248	144 (58,1)	0,154	143(57,7)	0,005
	M	294	187(63,6)		204(69,4)	

NR: Não relatado, ns: não significativo, * Transplantes realizados após 1984. ** Pacientes com idade ≥ 50 anos.

Anexo 6 - Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador/ receptor (continua)

Estudo	Gênero	N	Sobrevida do enxerto n (%)	Valor p
1 mês				
Zukowski <i>et al.</i> (2011)	F/F			
	M/M	127	123(96,8)	0,48
	F/M	32	31(96,9)	0,686
	M/F	71	63(88,7)	
Jacobs <i>et al.</i> (2007)	F/F	177	176 (99,4)	Ns
	F/M	240	240 (100)	
	M/M	162	161 (99,4)	
	M/F	151	149 (98,6)	
Kim (2009)	F/F	18.899	17.765 (94,0)	<0,0001
	F/M	28.029	26.487(94,5)	
	M/M	43.243	41.254 (95,4)	
	M/F	27.706	26.182 (94,5)	
3 meses				
Jacobs <i>et al.</i> (2007)	F/F	177	176 (99,4)	NR
	F/M	240	234 (97,7)	
	M/M	162	161 (99,3)	
	M/F	151	147 (97,2)	
Kim (2009)	F/F	18.899	17.217 (91,1)	<0,0001
	F/M	28.029	25.506 (91,0)	
	M/M	43.243	39.955 (92,4)	
	M/F	27.706	25.379 (91,6)	
6 meses				
Jacobs <i>et al.</i> (2007)	F/F	177	173 (97,5)	NR
	F/M	240	232 (96,8)	
	M/M	162	159 (97,9)	
	M/F	151	147 (97,1)	
Kim (2009)	F/F	18.899	16.726 (88,5)	<0,0001
	F/M	28.029	24.722 (88,2)	
	M/M	43.243	39.048 (90,3)	
	M/F	27.706	24.852(89,7)	
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	188 (90)	NR
	F/M	244	220 (90)	

Anexo 6 - Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador/ receptor (continua)

	M/M	1.428	1. 285(90)	
	M/F	768	676 (88)	
1 ano				
Kayler <i>et al.</i> (2002)	F/F	7.240	6.791 (93,8)	ns
	F/M	10.054	9.431 (93,8)	
	M/M	7.396	7.026 (95)	
	M/F	5.568	5.218 (93,7)	
Ben Hamida <i>et al.</i> (1999)	F/F	NR	(96,4)	ns
	F/M	NR	(95,4)	
	M/M	NR	(98,4)	
	M/F	NR	(94,9)	
Busson & Benoit (1997)	F/F	765	650 (85±1)	0,0001
	F/M	1.244	995 (80±1)	
	M/M	3.109	2.677 (86±0,7)	
	M/F	1.771	1.505 (85±0,9)	
Vereerstraeten <i>et al.</i> (1999)	F/F	117	NR	0,007
	F/M	170	NR	
	M/M	282	NR	
	M/F	172	NR	
About-Jaoude <i>et al.</i> (2012)	F/F	10	10 (100)	ns
	F/M	37	37 (100)	
	M/M	63	61(96,8)	
	M/F	25	23 (92)	
About-Jaoude <i>et al.</i> (2012) censurado	F/F	10	10 (100)	ns
	F/M	37	37 (100)	
	M/M	63	62 (98,4)	
	M/F	25	24 (96)	
Jacobs <i>et al.</i> (2007)	F/F	177	135 (94,0)	NR
	F/M	240	225 (93,7)	
	M/M	162	157 (96,9)	
	M/F	151	140 (92,4)	
Gratwohl <i>et al.</i> (2008)	F/F	29.051	NR	NR
	F/M	45.465	NR	
	M/M	75.580	NR	
	M/F	45.420	NR	

Anexo 6 - Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador/ receptor (continua)

Shaheen <i>et al.</i> (2010)	F/F	27	24 (87,3)	0,094
	F/M	37	31 (84,5)	
	M/M	259	235 (90,7)	
	M/F	201	172 (85,4)	
Kim (2009)	F/F	18.899	16.157 (85,5)	<0,001
	F/M	28.029	23.628 (84,3)	
	M/M	43.243	37.794 (87,40)	
	M/F	27.706	24.104 (87,00)	
Pugliese <i>et al.</i> (2005)	F/F	422	NR	<0,0001
	F/M	854	NR	
	M/M	1287	NR	
	M/F	670	NR	
Ellison <i>et al.</i> (1994) Doador vivo	F/F	450	430 (95,6)	NR
	F/M	544	515 (94,6)	
	M/M	551	523 (94,9)	
	M/F	328	313 (95,5)	
Ellison <i>et al.</i> (1994) Doador cadáver	F/F	229	192 (83,9)	<0,001
	F/M	394	342 (86,9)	
	M/M	495	458 (92,6)	
	M/F	323	258 (88,3)	
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	184 (88)	NR
	F/M	244	210 (86)	
	M/M	1.428	1242 (87)	
	M/F	768	660 (86)	
Tan <i>et al.</i> (2012) Doador Vivo	F/F	14.745	14.008 (95)	NR
	F/M	21.827	20.736 (95)	
	M/M	15.182	14.575 (96)	
	M/F	11.385	10.930(96)	
Tan <i>et al.</i> (2012) Doador cadáver	F/F	19.692	17.526 (89)	NR
	F/M	29.600	26.344 (89)	
	M/M	46.887	42.667 (91)	
	M/F	29.190	26.271 (90)	
2 anos				
Busson & Benoit (1997)	F/F	765	612 (80±1)	0,0001
	F/M	1.244	933 (75±1)	

Anexo 6- Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador/ receptor (continua)

	M/M	3.109	2.518 (81±0,8)	
	M/F	1.771	1.435 (81±1)	
<hr/>				
Jacobs <i>et al.</i> (2007)	F/F	177	154 (86,9)	NR
	F/M	240	213 (88,6)	
	M/M	162	151 (93,4)	
	M/F	151	135 (89,1)	
<hr/>				
Ellison <i>et al.</i> (1994)	F/F	450	422 (93,7)	NR
Doador vivo	F/M	544	497 (91,4)	
	M/M	551	511 (92,7)	
	M/F	328	305 (92,9)	
<hr/>				
Ellison <i>et al.</i> (1994)	F/F	229	184 (80,4)	<0,001
Doador cadáver	F/M	394	333 (84,4)	
	M/M	495	445 (89,9)	
	M/F	323	278 (86,0)	
<hr/>				
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	176 (84)	NR
	F/M	244	193 (79)	
	M/M	1.428	1.185 (83)	
	M/F	768	637 (83)	
<hr/>				
3 anos				
<hr/>				
Busson & Benoit (1997)	F/F	765	566 (74±2)	0,0001
	F/M	1.244	871 (70±1)	
	M/M	3.109	2.363 (76±0,9)	
	M/F	1.771	1.311 (74±1)	
<hr/>				
Jacobs <i>et al.</i> (2007)	F/F	177	144 (81,6)	NR
	F/M	240	202 (84,3)	
	M/M	162	151 (93,3)	
	M/F	151	129 (85,1)	
<hr/>				
Shaheen <i>et al.</i> (2010)	F/F	27	21 (74,8)	
	F/M	37	27 (71,9)	
	M/M	259	229 (88,5)	
	M/F	201	160 (79,8)	
<hr/>				
Kim (2009)	F/F	18.889	16.509 (87,4)	<0,0001
	F/M	28.029	24.133(86,1)	
	M/M	43.243	38.054 (88)	

Anexo 6 - Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador/ receptor (continua)

	M/F	27.706	24.492 (88,4)	
Pugliese <i>et al.</i> (2005)	F/F	422	NR	<0,0001
	F/M	854	NR	
	M/M	1.287	NR	
	M/F	670	NR	
<hr/>				
Ellison <i>et al.</i> (1994)	F/F	450	396 (88,0)	NR
Doador vivo	F/M	544	485 (89,2)	
	M/M	551	495 (89,9)	
	M/F	328	299 (91,3)	
<hr/>				
Ellison <i>et al.</i> (1994)	F/F	229	174 (75,9)	<0,001
Doador cadáver	F/M	394	329 (83,4)	
	M/M	495	438 (88,5)	
	M/F	323	256 (79,4)	
<hr/>				
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	161 (77)	NR
	F/M	244	178 (73)	
	M/M	1.428	1.128 (79)	
	M/F	768	614 (80)	
<hr/>				
4,6 anos				
<hr/>				
Shaheen <i>et al.</i> (1998)	F/F	53	43 (81,1)	ns
	F/M	60	48(80)	
	M/M	218	187(85,8)	
	M/F	75	65(86,7)	
<hr/>				
5 anos				
<hr/>				
Inoue <i>et al.</i> (2002)	F/F	41	NR	0,06
	F/M	86	NR	0,04
	M/M	53	NR	0,004
	M/F	25	NR	
<hr/>				
Kayler <i>et al.</i> (2002)	F/F	7.240	5.720 (79)	0,006
	F/M	10.054	7.933 (78,9)	0,0002
	M/M	7.396	6.006 (81,2)	0,0001
	M/F	5.568	4.360 (78,3)	
<hr/>				
Ben Hamida <i>et al.</i> (1999)	F/F	NR	(76,9)	ns
	F/M	NR	(76,8)	
	M/M	NR	(83,2)	
	M/F	NR	(88,8)	

Anexo 6 - Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador/ receptor (continua)

Glyda <i>et al.</i> (2011)	F/F	24	15 (64,1)	ns
	F/M	24	14 (58,3)	
	M/M	53	33 (62,5)	
	M/F	53	42 (79,2)	
Vereerstraeten <i>et al.</i> (1999)	F/F	117	NR	0,025
	F/M	170	NR	
	M/M	282	NR	
	M/F	172	NR	
Kwon & Kwak (2004)	F/F	84	70 (83,16)	0,165
	F/M	174	131 (75,12)	
	M/M	249	213 (85,72)	
	M/F	107	91 (85,33)	
Kim (2009)	F/F	18.899	14.042 (74,3)	<0,001
	F/M	28.029	20.265 (72,3)	
	M/M	43.243	32.475 (75,1)	
	M/F	27.706	21.223 (76,6)	
Pugliese <i>et al.</i> (2005)	F/F	422	NR	P < 0,001
	F/M	854	NR	
	M/M	1.287	NR	
	M/F	670	NR	
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	153 (73)	NR
	F/M	244	124 (51)	
	M/M	1.428	997 (70)	
	M/F	768	561 (73)	
Tan <i>et al.</i> (2012) Doador vivo	F/F	14.745	12.386 (84)	NR
	F/M	21.827	18.335 (84)	
	M/M	15.182	13.208 (87)	
	M/F	11.385	9.791 (86)	
Tan <i>et al.</i> (2012) Doador cadáver	F/F	19.692	14.178 (72)	NR
	F/M	29.600	21.312 (72)	
	M/M	46.887	36.103 (77)	
	M/F	29.190	21.893 (75)	
9 anos				
Neugarten <i>et al.</i> (1996)	F/F	NR	NR	ns
	F/M	NR	NR	
	M/M	NR	NR	

Anexo 6 - Resultados da sobrevida do enxerto na comparação gênero do doador/ receptor (continua)

	M/F	NR	NR	
10 anos				
Inoue <i>et al.</i> (2002)	F/F	41	NR	0,06
	F/M	86	NR	0,04
	M/M	53	NR	0,004
	M/F	25	NR	
Ben Hamida <i>et al.</i> (1999)	F/F	NR	(53,6)	ns
	F/M	NR	(70)	
	M/M	NR	(73,8)	
	M/F	NR	(88,8)	
Gratwohl <i>et al.</i> (2008)	F/F	29.051	NR	0-008
	F/M	45.465	NR	
	M/M	75.580	NR	
	M/F	45.420	NR	
Kim (2009)	F/F	18.899	8.750 (46,3)	<0,001
	F/M	28.029	12.080 (43,1)	
	M/M	43.243	20.108 (46,5)	
	M/F	27.706	13.659 (49,3)	
Zeier <i>et al.</i> (2002)	F/F	17.320	8.123 (46,9)	<0,001
	F/M	26.559	11.181 (42,1)	
	M/M	47.436	22.058 (46,5)	
	M/F	27.880	13.494 (48,4)	
Tan <i>et al.</i> (2012)	F/F	14.748	10.029 (68)	NR
Doador vivo	F/M	21.827	14.842 (68)	
	M/M	15.182	11.083 (73)	
	M/F	11.385	8.083 (71)	
Tan <i>et al.</i> (2012)	F/F	19.692	10.634 (54)	NR
Doador cadáver	F/M	29.600	16.280 (55)	
	M/M	46.887	28.601 (61)	
	M/F	29.190	16.930 (58)	

NR: Não relatado, ns: não significativo.

Anexo 7 - Resultados da sobrevida do paciente na comparação gênero do doador/ receptor (continua)

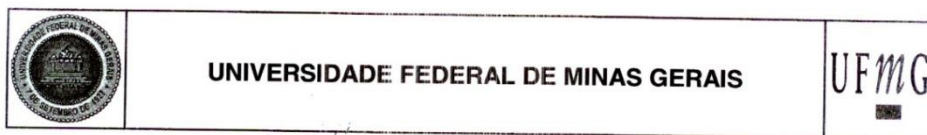
Estudo	Gênero	N	Sobrevida do enxerto n (%)	Valor p
6 meses				
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	200 (96)	NR
	F/M	244	232 (95)	
	M/M	1.428	1428 (94)	
	M/F	768	722 (94)	
1 ano				
About-Jaoude <i>et al.</i> (2012)	F/F	10	10 (100)	ns
	F/M	37	37 (100)	
	M/M	63	62 (98,4)	
	M/F	25	24 (96)	
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	199 (95)	NR
	F/M	244	229 (94)	
	M/M	1.428	1328 (93)	
	M/F	768	714 (93)	
2 anos				
Shaheen <i>et al.</i> (2010)	F/F	27	NR	0,026
	F/M	37	(93,5)	
	M/M	259	NR	
	M/F	201	(99,4)	
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	196 (94)	NR
	F/M	244	217 (89)	
	M/M	1.428	1314 (92)	
	M/F	768	707 (92)	
3 anos				
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	194 (93)	NR
	F/M	244	207 (85)	
	M/M	1.428	1285 (90)	
	M/F	768	691 (90)	
5 anos				
Lankarani <i>et al.</i> (2009)	F/F	209	186 (89)	NR
	F/M	244	134 (55)	
	M/M	1.428	1120 (84)	
	M/F	768	422 (55)	
10 anos				

Anexo 7 - Resultados da sobrevida do paciente na comparação gênero do doador/ receptor

Zeier <i>et al.</i> (2002)	F/F	17.320	12072 (69,7)	<0.0001
	F/M	26.559	17317 (65,2)	
	M/M	47.436	32256 (68)	
	M/F	27.880	19878 (71,3)	

NR: Não relatado, ns: não significativo.

Anexo 8 - Aprovação do aluno no exame de qualificação



ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DA ALUNA ERIKA VIEIRA DE ALMEIDA

Realizou-se, no dia 03 de junho de 2013, às 14:00 horas, na sala 1046 B2 da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal de Minas Gerais, a apresentação do exame de qualificação da aluna **ERIKA VIEIRA DE ALMEIDA**, intitulado *Diferenças entre gênero relacionadas às características basais e aos resultados de efetividade clínica de acompanhamento dos pacientes transplantados renais em terapia de manutenção, no Brasil, no período de 2000 a 2007: uma coorte histórica.*, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores: Prof(a). Maria das Gracas Braga Ceccato - Orientador (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Micheline Rosa Silveira (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Palmira de Fatima Bonolo (Universidade Federal de Ouro Preto), Prof(a). Kátia de Paula Farah (Universidade Federal de Minas Gerais). Terminada a apresentação, foi considerada aprovada e, para constar, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 03 de junho de 2013.

Maria das Gracas Braga Ceccato
Prof(a). Maria das Gracas Braga Ceccato
Doutor - Universidade Federal de Minas Gerais

Micheline Rosa Silveira
Prof(a). Micheline Rosa Silveira
Doutor - Universidade Federal de Minas Gerais

Palmira de Fatima Bonolo
Prof(a). Palmira de Fatima Bonolo
Doutor - Universidade Federal de Minas Gerais

Kátia de Paula Farah
Prof(a). Kátia de Paula Farah
Doutor - Universidade Federal de Minas Gerais