

Karoline da Silva Bonome

**PROJETO minerH: INVESTIGAÇÃO DO EFEITO DOS CRITÉRIOS
DE ALOCAÇÃO DE RINS DE DOADORES FALECIDOS NA LISTA
DE ESPERA POR TRANSPLANTE**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

São Paulo

2018

Karoline da Silva Bonome

**PROJETO minerH: INVESTIGAÇÃO DO EFEITO DOS CRITÉRIOS
DE ALOCAÇÃO DE RINS DE DOADORES FALECIDOS NA LISTA
DE ESPERA POR TRANSPLANTE**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do título de
Mestre em Ciências, área de Gestão e
Informática em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Bandiera Paiva
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Gerbase de Lima

São Paulo
2018

Bonome, Karoline da Silva

Projeto minerH: Investigação do efeito dos critérios de alocação de rins de doadores falecidos na lista de espera por transplante /
Karoline da Silva Bonome. – São Paulo, 2018.
x, 100f.

Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Gestão e Informática em Saúde.

Título em inglês: Project minerH: An effect analysis of the deceased kidney allocation policy on the waiting list for transplant.

1. Avaliação de Programas. 2. Transplante de rim. 3. Mineração de Dados. 4. Informática Médica.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA EM SAÚDE

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E
INFORMÁTICA EM SAÚDE**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Meide Silva Anção

Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Prof. Dr. Ivan Torres Pisa

SUMÁRIO

Lista de Figuras	v
Lista de Tabelas	vii
Lista de Abreviaturas	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT	x
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Sistema Nacional de Transplantes – Módulo Rim	14
3.2 Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo.....	17
3.3 Processo de Alocação de Rins – SET-SP	19
3.4 Breve Revisão da Literatura	21
4 MÉTODO	24
4.1 Casuística.....	24
4.2 Obtenção das Variáveis Tempo de Concorrência e Índice de Seleções	25
4.3 Processamento das Tipificações HLA	26
4.4 Identificação dos Grupos de Receptores.....	27
4.5 Análises Estatísticas.....	29
4.6 Aspectos Éticos	30
5 RESULTADOS	31
5.1 Análise Descritiva	31
5.2 Formação dos Grupos de Receptores.....	36
5.3 Determinação dos Efeitos dos Critérios de Alocação	45

6	DISCUSSÃO.....	50
7	CONCLUSÃO	55
8	REFERÊNCIAS	58
	ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e Hospital São Paulo.....	66
	APÊNDICE A – Resultados dos índices de validação para os diferentes arranjos de agrupamento dos receptores em lista de espera	67
	APÊNDICE B – Frequências dos genótipos HLA-A, -B e -DR entre os doadores falecidos adultos.....	77

Lista de Figuras

- Figura 1** - Representação esquemática da organização hierárquica do Sistema Nacional de Transplantes. Em verde, os órgãos gestores no plano nacional; em cinza, os órgãos intermediários de atuação estadual e regional; em azul, os órgãos operacionais de atuação local. Elaborado pela autora..... 15
- Figura 2** - Representação da divisão geográfica adotada no Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo (SET-SP) para o Módulo Rim. Estão listadas as OPOs (Organizações de Procura de Órgãos) de cada regional e os laboratórios de histocompatibilidade de referência para as equipes transplantadoras. Adaptado de Pereira et al(18) com base na Resolução SS 114/2014(17)..... 18
- Figura 3** - Representação esquemática do processo de classificação dos receptores em lista de espera por transplante renal, considerando a situação de disponibilidade de um potencial doador falecido adulto. A caixa em destaque representa o ponto do processo que delimita este trabalho.20
- Figura 4** - Evolução do número de doadores falecidos adultos na Regional I do SET-SP entre 2005 e 2015 por grupo etário.33
- Figura 5** - Evolução do número total de receptores ativos em lista de espera, dos novos inscritos e dos que deixam de participar entre os anos de 2005 e 2015.34
- Figura 6** - Medidas resumo dos valores de LOF em diferentes pontos do intervalo de *MinPts*.37
- Figura 7** - Dispersão dos valores máximos de LOF de cada objeto no conjunto de dados. A linha tracejada representa o limiar de desvio (objetos acima do limiar são considerados *outliers*).37
- Figura 8** - Representação gráfica do teste para determinação do número ótimo de *clusters* para divisão dos receptores selecionados.39

Figura 9 - Representação gráfica do teste para determinação do número ótimo de <i>clusters</i> para divisão dos receptores <i>outliers</i>	39
Figura 10 - Representação em <i>boxplot</i> da distribuição de frequências dos genótipos HLA-A, -B e -DR nos doadores falecidos utilizadas para construção das categorias raro, intermediário e frequente. Em destaque colorido os quartis (1º e 3º) que definem os limites de cada categoria.	46

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características demográficas dos doadores falecidos adultos e receptores em lista de espera na Regional I do SET-SP entre os anos de 2005 e 2015.	32
Tabela 2 - Caracterização dos receptores selecionados e não selecionados quanto aos aspectos relacionados ao período em lista de espera por transplante renal.	35
Tabela 3 – Características demográficas dos grupos obtidos por <i>cluster analysis</i> , formados pelos receptores selecionados e não selecionados divididos por tempo de concorrência e índice de seleções.	41
Tabela 4 – Descrição das variáveis relacionadas ao perfil HLA (<i>Human Leukocyte Antigens</i>) nos grupos de receptores obtidos por <i>cluster analysis</i> . Os <i>p-values</i> foram obtidos por meio de comparação com os doadores falecidos através do teste X^2 de Pearson.	44
Tabela 5 - Composição das categorias de genótipos HLA-A, -B e -DR em número e proporção de genótipos.	46
Tabela 6 - Resultados da regressão logística multinomial (<i>odds ratio</i> e intervalo de confiança em 95%) com o Grupo S1 como categoria de referência. Os valores em negrito correspondem aos resultados estatisticamente insignificantes.	49

Lista de Abreviaturas

BIC	Bayesian Information Criterion
CIHDOT	Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes
CNCDO	Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
CT	Central de Transplantes
CTU	Cadastro Técnico Único
HLA	Human Leukocyte Antigen
IGEN-AFIP	Instituto de Imunogenética da Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa
IRODaT	International Registry in Organ Donation and Transplantation
KAS	Kidney Allocation Scheme
LOF	Local Outlier Factor
MM	Mismatch
NKAS	National Kidney Allocation Scheme
OPO	Organização de Procura de Órgãos
PRA	Panel-Reactive Antibodies
PAM	Partitioning Around Medoids
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
SET-SP	Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo
SIG	Sistema Informatizado de Gerenciamento
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SUS	Sistema Único de Saúde
UNOS	United Network of Organ Sharing

RESUMO

Objetivo: Identificar grupos entre receptores não priorizados em lista de espera por transplante renal com doadores falecidos adultos a fim de mensurar os efeitos dos critérios de alocação de vigentes no Brasil no acesso às listas de concorrência aos órgãos disponíveis. **Métodos:** Sendo um estudo do tipo coorte de caráter quantitativo, a amostra analisada é composta por 4.808 doadores e 17.752 receptores inscritos Regional I do Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo (SET-SP) através do Laboratório de Imunogenética da Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (IGEN-AFIP) no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015. Os receptores foram separados em grupos através de técnicas de *cluster analysis*. Em seguida, os principais aspectos da alocação de rins, como o grupo sanguíneo e os antígenos HLA (*human leukocyte antigen*), foram analisados através de regressão logística multinomial no intuito de estabelecer seus efeitos em cada um dos grupos. **Resultados:** Foram identificados sete grupos distintos entre os receptores previamente divididos em selecionados (cinco grupos) e não selecionados (dois grupos) ao longo do período em que estiveram aptos a concorrer a um órgão. O modelo de regressão revelou, entre outros aspectos, chances aumentadas de receptores homozigotos HLA-DR ou HLA-B (por exemplo, 14 vezes mais para receptores não selecionados com mais de 1,5 ano de concorrência) não participarem, ou participarem raramente, das listas de seleção. Receptores com altos níveis de sensibilização contra antígenos HLA e do grupo sanguíneo O também estão presentes em grupos com pior desempenho no processo de seleção. **Conclusões:** A descrição dos grupos encontrados aliada aos resultados da regressão logística multinomial revelaram a necessidade de se adequar os critérios de alocação de rins no Brasil considerando os receptores candidatos portadores de condições desfavoráveis, como os homozigotos HLA e o grupo sanguíneo O. Nota-se um sistema eficiente no transplante renal, mas que apresenta falhas no processo de alocação que prejudicam a equidade, causando um desequilíbrio na lista de espera.

Palavras-Chave: Avaliação de Programas, Informática Médica, Mineração de Dados, Transplante de Rim.

ABSTRACT

Introduction: The Brazilian National Transplant System (SNT), which deals with organ sharing and management of transplant activities, is recognized as a successful policy. Regarding kidney transplants, Brazil reaches the top positions in international rankings of absolute numbers of transplants performed, showing significant rates of graft and patient survival. The allocation of deceased donor kidneys is based on the principles of equity (equal access to the organs for all), utility (maximizing the benefits after the transplant) and transparency. Rules that focus on efficiency might be disfavoring equity, though there are alternatives to correct this distortion. In other countries the allocation schemes have been frequently evaluated to provide evidences to discuss its impacts and refining the rules to achieve a balance between equity and utility. **Objective:** This project, unprecedented in Brazil, aims to describe the impacts of the current allocation rules on the equity of kidney transplant process establishing different groups among wait-listed recipients. **Methods:** Cluster analysis associated with multinomial logistic regression models were used to assess the effects of the main factors involved in kidney allocation. The database includes 17,752 recipients and 4,808 donors from Histocompatibility Laboratory of Immunogenetics Institute of the Association for Research Incentive Fund (IGEN-AFIP), Region I, São Paulo registered between January 1, 2005 and December 31, 2015. **Results:** Recipients were clustered in seven distinct groups (two non-selected recipient groups and five selected recipient groups). Multinomial logistic regression adjusted for blood group, sensitization level and HLA-DR and HLA-B category reveals higher risks of being part of worse groups for homozygous, highly sensitized and blood group O patients, for example. **Conclusion:** This study uncovers the real effects of kidney allocation criteria in Brazil, addressing inequities among different recipient profiles. Factors such as HLA rareness/homozygosity and sensitization were associated with longer waiting times and lower selection rates. More studies on other databases are necessary to firmly verify these effects and so improve Brazilian allocation scheme to achieve a balance between equity and utility.

Keywords: Data Mining, Medical Informatics, Kidney Transplantation, Program Evaluation.

1 INTRODUÇÃO

Transplantes são o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência em estágio terminal de órgãos como rins, fígado, coração e pulmões. Em virtude de sua complexidade e custo-efetividade, o procedimento como um todo vem sendo amplamente discutido e investigado desde as primeiras tentativas do início do século XX(1), o que levou a descobertas importantes, por exemplo, na imunossupressão e na histocompatibilidade. Segundo a Organização Mundial da Saúde(2), fatores como o aumento da expectativa de vida e a mudança de hábitos têm influenciado o crescimento do número de transplantes realizados ao redor do mundo. Assim, é desejável que em países onde já existem políticas públicas voltadas a estas atividades haja um processo contínuo de análises e adequações a fim de suprir as novas demandas e lidar com o desafio da igualdade de acesso.

O Brasil possui um dos principais programas de transplantes de órgãos sólidos do mundo, mantido integralmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Com destaque para os transplantes renais, e desde o ano de 2015(3) o Brasil figura no segundo lugar do ranking internacional de números absolutos de transplantes realizados entre os países-membros do International Registry in Organ Donation and Transplantation (IRODaT), ficando atrás apenas dos Estados Unidos.

Apesar de uma queda no número de procedimentos realizados nos últimos anos, o Registro Brasileiro de Transplantes de 2017(4) relata quase 6 mil transplantes renais com doadores vivos e falecidos no país, sendo o estado de São Paulo responsável por cerca de 35% destes procedimentos. Contudo, o monitoramento de todo o processo do ponto de vista nacional ainda hoje é voltado ao acompanhamento pós-transplante dos pacientes e ao dimensionamento demográfico e quantitativo do sistema, havendo poucos estudos científicos relacionados a estes aspectos(5–7).

Sendo assim, e considerando que:

- I. existem bancos de dados que suportam as atividades de transplante no Brasil, como os dos Sistemas Informatizados de Gerenciamento ou os registros internos das instituições que compõem o Sistema Nacional de Transplantes, com volumes de registros próximos aos utilizados em estudos internacionais e ainda inexplorados, com grande potencial para a geração de novos conhecimentos;

II. no contexto dos transplantes, o uso de técnicas de análise de dados é voltado essencialmente à predição do tempo de sobrevivência do enxerto ou do receptor(8–10), e

III. são raras as publicações científicas nacionais que avaliem os critérios de alocação de rins sob a perspectiva do princípio de equidade no acesso ao transplante, previsto pela legislação,

este estudo vem contribuir com a análise da composição das listas de receptores candidatos ao transplante renal construídas ao longo de dez anos no principal centro transplantador do estado de São Paulo. Para tanto, serão aplicadas técnicas de *data mining* a fim de distinguir os diferentes grupos de receptores em lista de espera de forma que, a partir destas características, possam ser determinados os efeitos, positivos e negativos, causados pelos critérios de alocação vigentes no país sobre a equidade do processo de classificação para concorrer a um órgão de doador falecido.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a equidade no acesso ao transplante renal com doadores falecidos entre receptores em lista de espera não priorizados considerando os critérios vigentes de alocação dos órgãos ofertados.

2.2 Objetivos Específicos

- I. Identificar a existência de grupos distintos entre os receptores não priorizados inscritos em lista de espera;
- II. Estabelecer e mensurar os fatores relacionados à alocação de rins de doadores falecidos que influenciem, positiva ou negativamente, a concorrência entre os receptores a partir dos grupos identificados.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Sistema Nacional de Transplantes – Módulo Rim

Criado em 1997, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), vinculado ao Ministério da Saúde, é pautado nos princípios de equidade e transparência, e tem suas estruturas organizacional e operacional definidas na legislação(11,12). A Portaria do Ministério da Saúde Nº 2.600(13), de 21 de outubro de 2009, estabelece o Regulamento Técnico do SNT, onde são detalhadamente descritos os integrantes do sistema e suas atribuições, bem como a forma como as atividades relacionadas ao transplante com órgãos, tecidos e partes do corpo humano de doadores vivos e falecidos serão conduzidas no país.

Em síntese, o SNT adota uma organização hierárquica descentralizada (representada na Figura 1), na qual as unidades executoras são as Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs), estaduais ou regionais, em parceria com as Organizações de Procura de Órgãos (OPOs), com as Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTs), com os Laboratórios de Histocompatibilidade e, por fim, com as Equipes Transplantadoras. A atuação destas entidades é baseada essencialmente em dois mecanismos operacionais do SNT: o **Sistema de Lista Única** e os **Módulos de Transplante**.

O Sistema de Lista Única de espera por um órgão ou tecido de doador falecido consiste na relação de todos os receptores brasileiros inscritos para transplante. Os dados clínicos destes receptores somados a um conjunto de regras específico para cada tipo de transplante constituem o **Cadastro Técnico Único** (CTU). Ao ser incluído no CTU, o receptor candidato poderá receber os status “Ativo”, “Semiativo” ou “Removido” a depender do cumprimento ou não dos requisitos estipulados. Todas as informações pertinentes ao histórico de atividades dos receptores inscritos, da manutenção do cadastro à consulta de posicionamento na lista, são armazenadas e gerenciadas pelos Sistemas Informatizados de Gerenciamento - SIG (nacional ou estaduais).

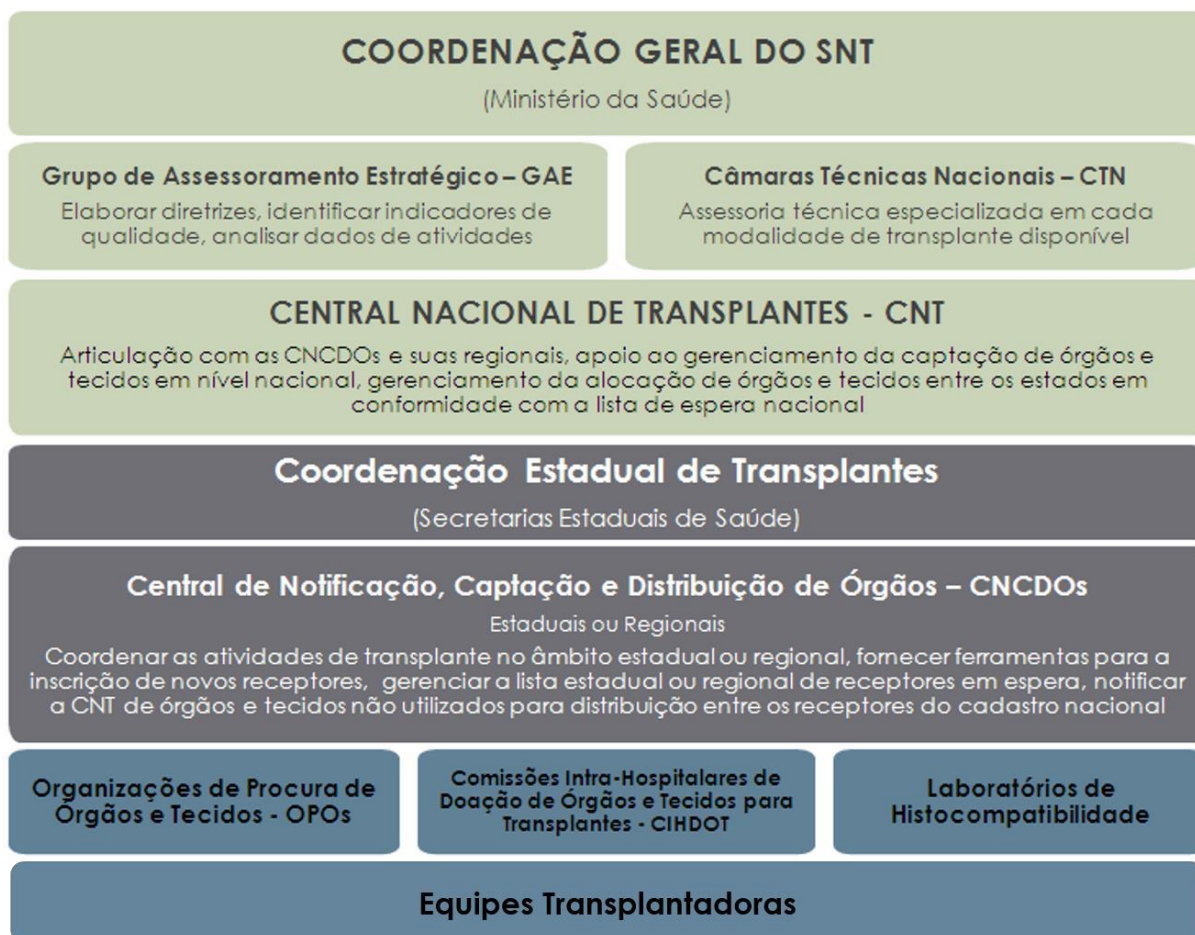


Figura 1 - Representação esquemática da organização hierárquica do Sistema Nacional de Transplantes. Em verde, os órgãos gestores no plano nacional; em cinza, os órgãos intermediários de atuação estadual e regional; em azul, os órgãos operacionais de atuação local. Elaborado pela autora.

Para fins de organização, cada CTU corresponde a um Módulo de Transplante, os quais estabelecem os critérios de inscrição e manutenção dos cadastros e de alocação dos órgãos e tecidos captados de doadores falecidos. Neste estudo, o objeto de discussão serão os critérios operacionais vigentes do **Módulo de Rim**.

A alocação dos rins de doadores falecidos é baseada essencialmente na identidade no sistema ABO (grupo sanguíneo) e na máxima compatibilidade possível no sistema HLA entre o potencial receptor e o doador. Em linhas gerais, o sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*) compreende um conjunto de moléculas que participam do processo de apresentação de antígenos proteicos para as células do

sistema imunológico, e estão categorizadas em classe I (HLA-A, -B e -C) e classe II (HLA-DP, -DQ e -DR)(14). Estas moléculas desempenham papel comprovadamente central nos eventos de rejeição aguda ou crônica do enxerto e também na sobrevida após o procedimento(15), e por este motivo a compatibilidade HLA-A, -B e, principalmente no locus HLA-DR, é um critério presente na maioria dos programas de transplante renal existentes.

O CTU fica ordenado de acordo com as datas de inscrição dos receptores candidatos. Na ocorrência de um doador, a primeira etapa de classificação dos receptores em lista é feita através de um **Sistema de Pontos** que consiste em atribuir pontos (Quadro 1) aos potenciais receptores com status ativo no CTU de acordo com as incompatibilidades HLA em relação ao doador. Neste sistema, o HLA-DR contribui com a maior parte dos pontos, seguido pelo HLA-B e por fim pelo HLA-A. Havendo empate entre os receptores, são atribuídos pontos extras conforme os critérios de desempate, que levam em consideração o tempo em lista de espera, o nível de sensibilização contra moléculas HLA, a idade e a presença de diabetes no receptor.

Quadro 1 - Pontos atribuídos aos receptores de acordo com o número de incompatibilidades HLA-A, -B e -DR com o doador falecido, segundo a Portaria Nº 2600/09(13).

LOCUS	0 incompatibilidades	1 incompatibilidade	2 incompatibilidades
HLA-DR	10 pontos	5 pontos	0 pontos
HLA-B	4 pontos	2 pontos	0 pontos
HLA-A	1 ponto	0,5 ponto	0 pontos

Outro mecanismo importante do Módulo de Rim é o regime de priorização, no qual, a depender de suas condições clínicas, o receptor tem precedência em relação aos demais em todas as ocorrências de doador falecido. Esta é uma condição válida por 30 dias, passível de renovação, e está relacionada, basicamente, à impossibilidade de realização de qualquer modalidade de diálise. Além disso, quando o doador falecido é pediátrico (menos de 18 anos de idade), o sistema preconiza que apenas receptores pediátricos concorram aos órgãos, exceto quando

são identificados um ou mais receptores sem incompatibilidades HLA-A, -B e -DR com o doador (zero *mismatch* - MM HLA). Nestes casos, determina-se que os órgãos sejam distribuídos com base na compatibilidade ABO e com precedência aos priorizados.

Após a ordenação pela pontuação alcançada dos receptores candidatos ao órgão disponível, é realizada a prova cruzada (*crossmatch*) entre o soro destes receptores e as células do doador falecido, obtidas a partir de um fragmento do baço ou de linfonodos. Este teste visa detectar anticorpos anti-HLA específicos contra os antígenos do doador pré-formados no soro do receptor, os quais seriam capazes de induzir a rejeição do enxerto(16). Por este motivo, resultados positivos de *crossmatch* são contraindicativos para a realização do transplante. Somente após a liberação dos resultados de *crossmatch* negativos é que a equipe de transplante poderá dar continuidade ao processo.

3.2 Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo

De acordo com o Regulamento Técnico do SNT, as unidades da federação através das Secretarias Estaduais de Saúde compõem as Coordenações Estaduais do SNT, que possuem autonomia para elaborar, se necessário, normas complementares para a operação do sistema. Em São Paulo, o Sistema Estadual de Transplantes (SET-SP) é regulamentado pela Resolução da Secretaria de Saúde Nº 114(17), de 29 de setembro de 2014.

Em termos de organização, o SET-SP adota uma estrutura regionalizada composta por duas regionais com duas Centrais de Transplantes – a CT Sede, responsável pela Regional I (abrangendo os municípios da Grande São Paulo, do Litoral e a capital paulista), e a CT Regional, responsável pela Regional II (abrangendo os demais municípios). No total, o estado possui dez OPOs, quatro atuando na Regional I e seis atuando na Regional II.

Para cada módulo de transplante há uma organização geográfica diferente de atuação nas regionais. Dessa forma, para o Módulo Rim (Figura 2), a Regional I mantém a organização inicial, e opera com dois laboratórios de histocompatibilidade de referência para as equipes transplantadoras: o Instituto de Imunogenética da Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (IGEN-AFIP), com três equipes, e o

Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP), que atende as demais equipes. Já a Regional II é subdividida em Sub-Regional I, atendida pelo laboratório HLA-Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas e Sub-Regional II, cuja referência é a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP).

SET-SP – Regionalização do Módulo de Transplante Renal



Figura 2 - Representação da divisão geográfica adotada no Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo (SET-SP) para o Módulo Rim. Estão listadas as OPOs (Organizações de Procura de Órgãos) de cada regional e os laboratórios de histocompatibilidade de referência para as equipes transplantadoras. Adaptado de Pereira et al(18) com base na Resolução SS 114/2014(17).

Segundo a Secretaria de Estado de Saúde, atualmente, a lista de espera por transplante renal em São Paulo é composta por cerca de 13,5 mil inscritos ativos, e desses, quase 12 mil encontram-se na Regional I. O IGEN é responsável pela maior parte dos receptores candidatos da regional, com mais de 7,6 mil inscritos ativos, sendo essa a maior lista de espera do país. Em 2017(4) foram realizados 2.108 transplantes renais no estado, representando 35,5% do total realizado no país, dos quais 1.566 (74,3%) ocorreram com doadores falecidos.

3.3 Processo de Alocação de Rins – SET-SP

Como citado anteriormente, os critérios de alocação dos órgãos de doadores falecidos definidos pela portaria do Ministério da Saúde devem ser praticados em todas as unidades da federação, ainda que em termos organizacionais os sistemas estaduais possam operar de formas diferentes. Assim, no SET-SP Módulo Rim todas as regras apresentadas para a distribuição de rins de doadores falecidos são obedecidas, à exceção apenas do regime de priorização. Além da impossibilidade de realização de qualquer modalidade de diálise, em São Paulo são priorizados também os indivíduos que já foram doadores vivos de rins ou que realizaram transplante de algum outro órgão e que porventura apresentem deterioração da função renal. Em outros estados, indivíduos nessas condições recebem apenas pontuação extra (dez pontos) em caso de empate na pontuação HLA obtida.

Ao surgir um potencial doador falecido, ou seja, um indivíduo hospitalizado cuja morte encefálica é detectada pela equipe médica seguindo os critérios da Resolução Nº 2.173 do Conselho Federal de Medicina, de 15 de dezembro de 2017(19), a CT é notificada e inicia o processo de classificação dos receptores em lista de espera (Figura 3), descrito com mais detalhes em Gerbase-DeLima e de Marco(20) e em Penteado et al(21).

Em linhas gerais, a classificação dos receptores do estado de São Paulo é feita considerando o esquema de regionalização. De posse da tipificação HLA do doador, enviada pelo laboratório de histocompatibilidade após recebimento do material biológico, a CT busca na lista estadual por receptores zero MM HLA, caso em que não se observa grupo sanguíneo, regionalização, priorização ou idade do doador como critérios classificatórios. Caso sejam identificados um ou mais indivíduos, esses serão classificados para a etapa seguinte considerando a identidade seguida da compatibilidade ABO para ordenação.

Não havendo receptores zero MM HLA, a seleção é realizada considerando os receptores potenciais da regional ou sub-regional de origem do doador, classificados pela condição de priorização, a identidade e a compatibilidade ABO e a pontuação HLA em ordem decrescente. Em caso de empate, a ordenação dos receptores se dará por meio dos pontos extras referentes aos critérios de desempate (tempo em lista de espera, idade, presença de diabetes e nível de sensibilização contra antígenos HLA).

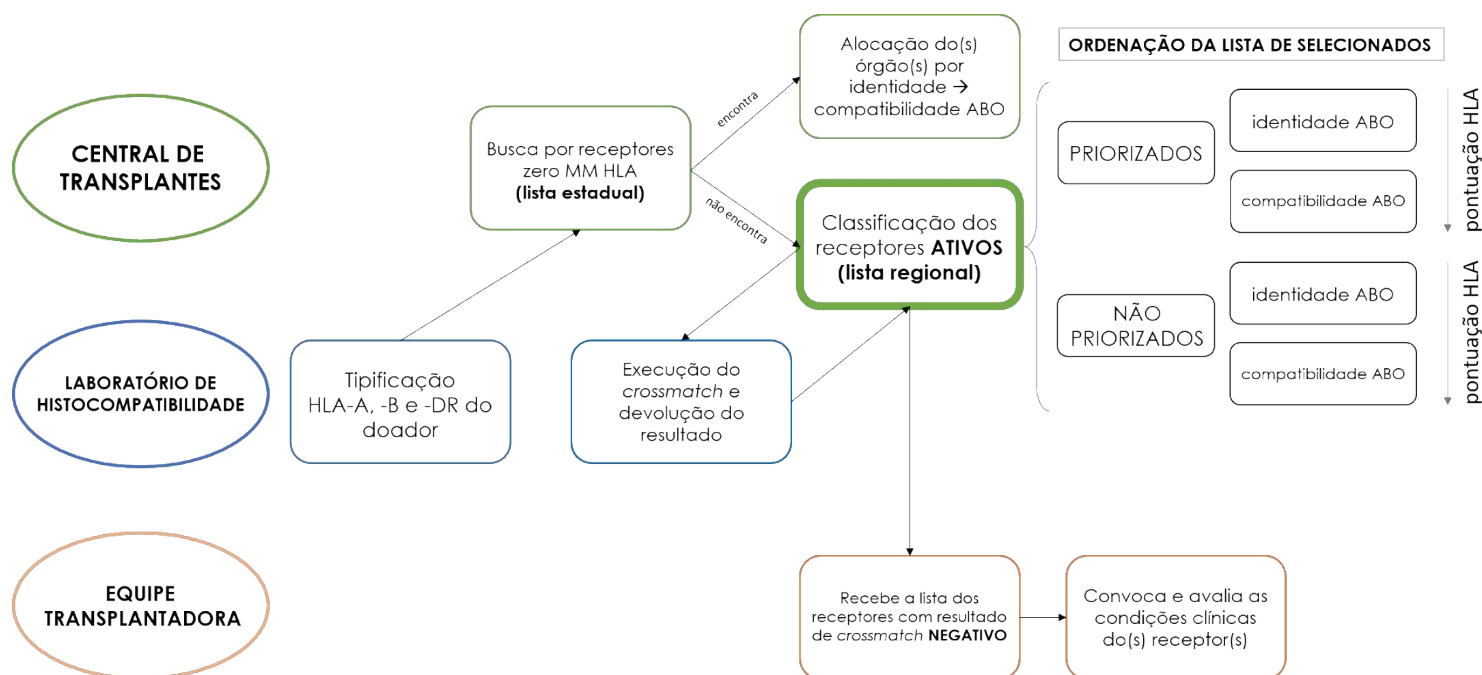


Figura 3 - Representação esquemática do processo de classificação dos receptores em lista de espera por transplante renal, considerando a situação de disponibilidade de um potencial doador falecido adulto. A caixa em destaque representa o ponto do processo que delimita este trabalho.

A lista preliminar dos receptores classificados é enviada pela CT aos laboratórios de histocompatibilidade onde estão armazenados os soros dos receptores selecionados para que seja realizado o *crossmatch* pré-transplante. Esta lista é reduzida, ou seja, não constam todos os receptores da lista de espera, e seu tamanho é definido pela CT segundo critérios próprios. Destaca-se que este é o ponto que delimita o presente estudo, isto é, a participação dos receptores nessas listas de seleção para o *crossmatch*. Após o recebimento dos resultados do exame, a CT envia às equipes transplantadoras a lista de receptores classificados com *crossmatch* negativo. Só então serão definidos os candidatos que receberão os órgãos doados, a depender de suas condições clínicas.

Quando o doador falecido é pediátrico, o processo de classificação ocorre, em princípio, apenas entre receptores candidatos pediátricos, respeitando a regionalização, a priorização, a identidade e compatibilidade ABO e a pontuação HLA. Não havendo receptores com idade inferior a 18 anos selecionados, os rins são direcionados para receptores maiores de 18 anos de idade, obedecendo o procedimento regular de classificação.

3.4 Breve Revisão da Literatura

Considerando a produção nacional acerca do transplante renal em específico, observa-se que predominam investigações que giram em torno dos eventos pós-transplante, principalmente sobre fatores relacionados à sobrevida do paciente e do enxerto – a eficiência do sistema. Quanto a esses aspectos, o Brasil tem apresentado bom desempenho, com evidências de que a compatibilidade HLA exigida para a realização do procedimento seja o principal contribuinte(22–24). As poucas investigações que consideram o período pré-transplante se utilizam de dados referentes a pacientes já transplantados, buscando, essencialmente, identificar fatores clínicos e sociodemográficos associados ao tempo em lista de espera(6,7,25,26).

Do ponto de vista dos critérios de alocação de rins, em Gerbase-DeLima e De Marco(20) encontra-se uma breve análise dos fatores que dificultam o acesso ao transplante com base em comparações entre um grupo de transplantados e de receptores em lista de espera, revelando que:

- i. a realização de transplantes com o mínimo de incompatibilidades HLA-A, -B e -DR, sobretudo no locus HLA-DR, tem influência positiva na sobrevida do paciente e do enxerto;
- ii. pacientes hipersensibilizados encontram dificuldades para transplantar, representando uma pequena parcela dos indivíduos que realizam o procedimento. São hipersensibilizados os pacientes que apresentam ampla diversidade de anticorpos anti-HLA, o que significa que a população de doadores com a qual estes potenciais receptores seriam compatíveis é muito restrita. O nível de restrição é expresso através da porcentagem PRA (*panel-reactive antibodies*), que acima de 80% caracteriza um paciente hipersensibilizado(27);
- iii. receptores homozigotos (dois alelos iguais no mesmo locus) ou portadores de genótipos HLA pouco frequentes, especialmente no locus HLA-DR, também estão em desvantagem em relação aos demais, principalmente por conta do aumento da concorrência para a seleção nessas situações.

Diferente do Brasil, no cenário internacional o que se observa é uma intensa atividade investigativa acerca das políticas de alocação de rins que, na maioria das vezes, resultam em aprimoramentos do sistema local. Este foi o caso, por exemplo, da criação do novo *Kidney Allocation Scheme* (KAS) nos Estados Unidos em 2014, fruto de um trabalho colaborativo ao longo de uma década da United Network of Organ Sharing (UNOS)(28), e também das duas grandes reorganizações no *National Kidney Allocation Scheme* (NKAS) do Reino Unido, o 1998 NKAS(29) e o 2006 NKAS(30).

Além disso, são encontrados registros de que alguns grupos específicos de pacientes inscritos em listas de espera por transplante renal são prejudicados, no que se refere ao acesso ao procedimento, dependendo de como o esquema de alocação de órgãos de doadores falecidos está organizado. Destacam-se entre eles os pacientes pertencentes a determinados grupos étnicos(31), aqueles com determinados tipos sanguíneos (frequentemente O e B) e os hipersensibilizados(32).

Receptores pediátricos também são alvo frequente de investigação, seja enquanto esperam por um órgão compatível(33), seja após a execução do procedimento(34). Isto se deve às complicações associadas à insuficiência renal em crianças e adolescentes, que incluem déficit nutricional e no desenvolvimento, problemas cardíacos e prejuízos à vida social e escolar, tornando o transplante uma conduta mais benéfica do que a diálise nestes casos(35). No Brasil, há regras no sistema de alocação de rins direcionadas a esses pacientes, as quais têm se mostrado eficazes(36).

Observa-se que a proliferação de análises e investigações no contexto dos transplantes renais pelo mundo tem sido impulsionada, em grande parte, pela quantidade massiva de registros armazenados em bancos de dados nacionais que suportam estas atividades. O acúmulo crescente e generalizado de dados em formato eletrônico na área da saúde tem permitido o uso de ferramentas estatísticas e computacionais para seu processamento, dentre as quais destaca-se o *data mining* (mineração de dados)(37).

Intimamente ligado ao processo de descoberta de conhecimento, o *data mining* pode ser definido como a análise de grandes conjuntos de dados observacionais com o intuito de revelar relacionamentos e sumarizar estes dados de forma compreensível e útil. Trata-se de uma área multidisciplinar que agrega

conhecimentos da estatística, do reconhecimento de padrões, da inteligência artificial e, principalmente, do aprendizado de máquina. De maneira geral, o propósito da aplicação das técnicas de mineração de dados é frequentemente a geração de informações para apoiar a tomada de decisão, o que no contexto da saúde refere-se a decisões clínicas, como a definição de diagnósticos ou a escolha de um tratamento adequado, e decisões administrativas, como a otimização de recursos e o direcionamento de atividades dada a iminência de um determinado evento(38).

O conjunto amplo de ferramentas disponíveis para mineração de dados inclui técnicas **preditivas** e **descritivas**. São preditivas as técnicas que inferem regras a partir de registros de entrada que contêm um atributo de classe, ou variável dependente. Dentre as técnicas preditivas estão a classificação, a regressão e a associação. Por outro lado, as técnicas descritivas visam descobrir padrões e relacionamentos entre os registros analisando-os, principalmente, sob o ponto de vista da similaridade. Neste grupo, destacam-se as técnicas de agrupamento em suas diferentes abordagens(39).

Apesar das muitas barreiras existentes, das quais se sobressaem as questões éticas de confidencialidade e segurança do paciente, e os problemas de qualidade intrínsecos aos dados médicos(40), a utilização das técnicas de mineração de dados é cada vez mais frequente nos ambientes de saúde, dando origem ao que se chama na literatura de *medical data mining*. A predição de diagnósticos e de sobrevivência dos pacientes obtidas com a aplicação de técnicas de regressão ou classificação é uma das tarefas mais recorrentes, sendo as doenças cardíacas e os diferentes tipos de câncer os principais objetos de investigação(38,39).

4 MÉTODO

Este é um estudo quantitativo, de caráter analítico, baseado em uma coorte de dados cedida pelo Instituto de Imunogenética da Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (IGEN-AFIP), que mantém um sistema de gerenciamento de informações próprio e foi previamente apresentado no contexto do SET-SP.

Todas as análises foram executadas no ambiente de desenvolvimento integrado RStudio® utilizando os recursos da linguagem R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) versão 3.4.1.

4.1 Casuística

O banco de dados do IGEN, em sua conformação atual, existe desde dezembro de 2012, porém armazena registros de pacientes cadastrados a partir de 1998. Este banco dá suporte ao sistema de informações interno do laboratório, que contempla o cadastro de pacientes e o gerenciamento de amostras biológicas, bem como os pedidos e emissão de resultados de exames realizados, dentre os quais:

- a tipificação HLA de receptores e doadores;
- o monitoramento do perfil imunológico dos potenciais receptores via PRA, e
- a realização do *crossmatch* entre receptores candidatos e doadores falecidos ou vivos.

Isto posto, o volume total de dados armazenados no banco, até o presente momento, corresponde aos registros de mais de 154 mil pacientes ao longo de 18 anos. Destes, aproximadamente 23% são receptores de rim (em lista de espera ou já transplantados), 4% são doadores falecidos de rim e 13% são doadores vivos de rim. Os demais pacientes são receptores ou doadores de outras modalidades de transplante e pacientes que realizaram exames para diagnóstico de outras doenças não relacionadas a transplantes.

Foram incluídos neste estudo registros referentes aos potenciais receptores de transplante renal, selecionados ou não, para concorrer a órgãos de doadores falecidos adultos no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015. O controle de entrada dos potenciais receptores nas listas de classificação geradas pela Central de

Transplantes (CT) para concorrer ao órgão de doador falecido foi feito através dos registros de *crossmatch* realizados no laboratório.

Ao término da fase de extração dos dados, a coorte do estudo ficou composta por 17.752 receptores ativos em lista de espera aptos a concorrer pelos órgãos de 4.808 doadores falecidos adultos. Foram excluídos receptores e doadores com tipificação HLA-A, -B e -DR incompleta e aqueles identificados pelo menos uma vez como priorizados. Entre os receptores não selecionados, foram excluídos aqueles cujo tempo de concorrência fosse menor que 90 dias.

4.2 Obtenção das Variáveis Tempo de Concorrência e Índice de Seleções

Visto que para ser apto à seleção os receptores em lista de espera devem, primeiramente, estar “Ativos” no CTU de Rim e que esta informação é restrita ao sistema da CT, foi necessário deduzir o status dos receptores incluídos no estudo. Isto foi feito através dos registros de renovação do soro, que devem ser realizadas a cada 90 dias nos laboratórios de histocompatibilidade. A falta da notificação de renovação do soro para a CT acarreta na mudança automática de seu status para “Semiativo”, impedindo sua participação no processo de concorrência até que a renovação seja regularizada. Outros fatores podem tornar o cadastro dos receptores “Semiativo”, mas segundo relatório do SET-SP o atraso na renovação do soro no laboratório é a causa de mais de 95% dos casos.

Assim, foram recuperados todos os registros de soro para determinar o período total de permanência, com status “Ativo”, dos receptores em lista de espera, variável denominada **tempo de concorrência**. Para aqueles com atividade anterior a janeiro de 2005, considerou-se o último soro do ano de 2004 para determinar o status, porém utilizou-se 1º de janeiro de 2005 como data de início para o cálculo do tempo de concorrência. De modo similar, para indivíduos com atividade posterior a dezembro de 2015 considerou-se o último soro do ano para o status e 31 de dezembro de 2015 como data final. Para os demais, a data de encerramento do tempo de concorrência poderia ser a data do transplante, a data do óbito (quando disponíveis) ou a data do último soro acrescida de 90 dias, em ordem de precedência.

O cálculo final do tempo de concorrência foi composto ainda pelas penalidades devidas ao atraso da renovação. Se a diferença entre as datas de renovação fosse maior que 90 dias, os dias excedentes foram contados como penalidades e descontados do tempo total de concorrência. Isto posto,

$$\text{TEMPO DE CONCORRÊNCIA} = (\text{data final} - \text{data inicial}) - \text{penalidades}$$

resultando em dias de atividade do receptor durante o período do estudo. Posteriormente o tempo de concorrência foi calculado também em anos.

Em seguida, determinou-se o número de doadores aos quais cada receptor concorreu ao longo de seu tempo de concorrência, o chamado número de seleções, e o número total de doadores que ocorreram no tempo de concorrência de cada receptor, as chances de seleção. Com estas variáveis, criou-se o **índice de seleções**, que indica para cada receptor seu número de seleções por 1000 doadores.

$$\text{ÍNDICE DE SELEÇÕES} = \frac{\text{número de seleções} \times 1000}{\text{chances de seleção}}$$

4.3 Processamento das Tipificações HLA

Por conta da evolução das técnicas de tipificação do HLA, os registros no banco de dados original não são padronizados. Além disso, a CT utiliza apenas o grupo dos alelos identificados, havendo a necessidade de adequar os dados extraídos para o estudo. A nomenclatura dos genes HLA é composta de uma série de regras e estruturas próprias, que não serão expostas neste texto por não pertencerem ao seu escopo. Todas estas regras são mantidas pelo European Bioinformatics Institute que possui um portal dedicado ao HLA ([IPD-IMGT/HLA Database](#)) e pode ser consultado para mais informações a este respeito(41).

A combinação dos dois alelos de cada locus HLA (genótipos) foram considerados no nível do grupo alélico e foram calculadas as frequências absoluta e relativa nos grupos de doadores e receptores. Em todas as análises, a frequência relativa dos genótipos nos doadores foi utilizada como referência por serem eles os representantes aleatórios da população geral.

A fim de simplificar as análises, os genótipos HLA foram classificados em uma variável categórica chamada **categoria dos genótipos HLA-A, -B e -DR**, respectivamente. O procedimento levou em consideração as ocorrências por ano de cada genótipo divididos em quatro classes: raros, intermediários, frequentes e homozigotos (quando os dois alelos são iguais). Genótipos heterozigotos com frequência igual a zero nos doadores, ou seja, presentes apenas no grupo de receptores, foram classificados automaticamente como raros. Os demais foram distribuídos com base nos quartis da distribuição de frequências, a saber: até o 1º quartil = raro; do 1º ao 3º quartil (distância interquartil) = intermediário; acima do 3º quartil = frequente.

4.4 Identificação dos Grupos de Receptores

Os receptores incluídos podem ou não ter participado de listas para realização de *crossmatch* com doadores falecidos, estando, portanto, divididos em **selecionados** (n = 9.625) e **não selecionados** (n = 8.127). Para identificação dos possíveis subgrupos existentes entre eles, adotou-se um procedimento dividido em duas grandes etapas: a detecção de *outliers* e o agrupamento dos indivíduos.

Resumidamente, uma análise de agrupamentos (mais conhecida pelo termo em inglês *cluster analysis*) tem como principal objetivo organizar um conjunto de dados em grupos, ou *clusters*, em que os objetos dentro de um *cluster* sejam, ao máximo, similares uns aos outros e diferentes daqueles contidos em outros *clusters*. Quanto maior a similaridade entre os membros de um dado grupo e maior a diferença entre os grupos, melhor o resultado do agrupamento(42). Dentre os diversos tipos de técnicas para agrupamento, a escolhida para este trabalho foi a particional, em que os dados são divididos em *k* grupos mutuamente exclusivos, sendo necessário, na maioria das vezes, que o investigador defina o número de

grupos desejado. Usualmente, técnicas particionais adotam distâncias como medida de similaridade (ou dissimilaridade) dos objetos, através da qual serão formados os grupos.

A matriz de distâncias foi construída com as variáveis tempo de concorrência (em anos) e índice de seleções (normalizadas por *z-score*), utilizando como medida a distância euclidiana entre os objetos. Com o intuito de retirar possíveis pontos discrepantes do conjunto de dados, foi utilizado o algoritmo LOF (*Local Outlier Factor*) que se utiliza de uma abordagem local e que não considera a condição de *outlier* uma propriedade binária. A ideia nesta técnica é atribuir um grau de desvio de acordo com a vizinhança, ou seja, a distância de cada objeto em relação aos demais através dos cálculos descritos em Breunig et al(43). Para tanto, o investigador deve fornecer ao algoritmo o número mínimo de pontos que objeto deve ter em sua vizinhança (o parâmetro *MinPts*), crucial para determinar o valor LOF de cada objeto. Esses valores giram em torno de um para objetos regulares, mas assumem valores muito maiores quando se trata de *outliers*.

Não há uma regra definitiva para se determinar *MinPts*, mas os autores sugerem estabelecer um intervalo para o parâmetro e identificar os *outliers* através de medidas-resumo, como média, máximo e mínimo, dos diferentes valores calculados de LOF para cada objeto. Nesse trabalho, utilizou-se um intervalo de 700 a 3000 pontos e, seguindo a orientação dos autores do algoritmo, utilizou-se o valor máximo de LOF como medida para identificação dos *outliers*.

Com o conjunto de dados livre de pontos discrepantes, parte-se para a realização do agrupamento, e o algoritmo escolhido foi o PAM (*Partitioning Around Medoids*), uma técnica iterativa baseada em centroides(44). Basicamente, nesse algoritmo são escolhidos, aleatoriamente, objetos do conjunto de dados para representar os *k clusters* a serem construídos, e é com base na distância até esses objetos que os demais serão atribuídos a cada *cluster*. A longo do processo, os representantes são substituídos até que o agrupamento atinja um nível máximo de qualidade segundo os critérios do algoritmo.

Assim como o parâmetro *MinPts*, a definição no número de *clusters* é essencial para a execução do agrupamento, e também não há uma forma padrão para defini-lo. Por isso, utilizando o pacote NbClust(45), o melhor número de *clusters* para o conjunto de dados foi determinado com base nos resultados de cerca de 25

índices de validação de agrupamentos, como o índice de Davies-Bouldin(46), o índice de Calinski e Harabasz(47) e o valor de silhueta(48). A técnica adota como valor ótimo de *clusters* aquele que obtiver maior número de índices favoráveis ao final dos testes.

Vale ressaltar que o procedimento anterior foi executado para o conjunto de dados referente aos receptores selecionados. Para os não selecionados, a matriz de distâncias foi construída apenas com o tempo de concorrência (em anos), visto que esses pacientes não possuem um índice de seleções, e apenas a etapa de agrupamento foi realizada da mesma maneira que para os selecionados.

4.5 Análises Estatísticas

Estatísticas descritivas, como média, desvio padrão, proporções foram obtidas para doadores e receptores antes e após a divisão em grupos. Para comparar doadores e receptores, aplicou-se o teste X^2 de Pearson com variáveis categóricas e o teste Mann-Whitney-Wilcoxon com variáveis numéricas.

No intuito de mensurar o impacto dos critérios de alocação no percurso dos receptores enquanto ativos no sistema, optou-se por utilizar a **regressão logística multinomial** como ferramenta, descrita em Agresti et al(49). A argumentação matemática que constitui este tipo de modelo não será abordada neste texto, porém, de forma simplificada, a regressão logística multinomial é um modelo linear generalizado indicado para inferências cuja variável resposta é categórica com mais de dois níveis. O modelo gera uma representação simultânea da chance (*log odds*) de pertencer a uma categoria em relação a outra categoria de referência para todos os pares disponíveis. Assim, se a variável resposta possui r níveis, serão geradas $(r - 1)$ equações *logit* (o logaritmo natural da razão de chances), cada uma representando a chance de estar em uma categoria em relação a outra de acordo com os efeitos de cada variável explanatória que compõe o modelo.

A modelagem foi executada seguindo os passos descritos na referência, e o melhor modelo foi escolhido pelo valor de BIC (*Bayesian Information Criterion*). A utilização do BIC se deu pelo fato de ser esta uma abordagem mais robusta na presença de conjuntos de dados volumosos.

4.6 Aspectos Éticos

Considerando que a obtenção de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) que autorize a análise de dados previamente armazenados é inviável e impeditiva, optou-se por submeter o conjunto de dados a ser analisado à anonimização pela remoção dos atributos identificadores do indivíduo (nome, CPF, logradouro, Registro Geral da Central de Transplantes – RGCT, nome da mãe). Este processo foi executado pela equipe de suporte em Tecnologia da Informação do laboratório, a qual não possui envolvimento com o estudo. Desta forma, a equipe de pesquisa não entrou em contato com a base de dados em sua constituição original.

Este estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e Hospital São Paulo (CEP-UNIFESP/HSP, número CEP 1285/2015, parecer no Anexo 1).

5 RESULTADOS

5.1 Análise Descritiva

Conforme descrito na seção de Métodos, a amostra deste estudo abrange o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015 e é composta por 4.808 doadores falecidos adultos e 17.752 receptores em lista de espera, dos quais 9.625 foram selecionados para participar das listas de exame de *crossmatch* com os doadores e 8.127 não foram selecionados. A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos doadores e de todos os receptores incluídos. Em termos de média de idade e proporção de sexo não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, resultando em cerca de 46 anos de idade e maioria do sexo masculino (cerca de 58%). A presença de receptores pediátricos (2,4% do total) é devida à garantia de ampla concorrência para este grupo, ou seja, receptores menores de 18 anos concorrem com exclusividade aos doadores menores de 18 anos, mas também concorrem aos doadores adultos.

O gráfico da Figura 4 expõe a evolução do número de doadores disponíveis a cada ano e a proporção de cada faixa etária. Destaca-se que os grupos de 50 a 59 anos e mais de 60 anos representam os chamados **doadores critério expandido**, sendo o primeiro grupo passível desta classificação, já que é necessária a presença de outros fatores além da idade, e o segundo automaticamente assim classificados. Isto significa que a equipe de transplante poderá decidir pelo uso ou não de órgãos provenientes destes indivíduos. Observa-se um aumento do número de doadores critério expandido ao longo dos 11 anos do estudo, já que em 2005 eles representavam 40% do total de doadores e passaram a representar 46% em 2015.

Ainda em referência à Tabela 1, constatarem-se diferenças estatisticamente significantes entre doadores e receptores nas proporções de grupo sanguíneo e cor, das quais destacam-se os receptores do grupo sanguíneo O representando pouco mais de 53% do total enquanto nos doadores este grupo corresponde a cerca de 48%, e a parcela de indivíduos brancos que equivale a 50,5% dos doadores e 63,3% dos receptores. Outro aspecto de suma importância é a dimensão da homozigose HLA nestes grupos, que se apresentou sem diferenças nos loci HLA-A e HLA-B, porém, em desacordo no locus HLA-DR (11% nos doadores contra 13,2% nos receptores).

Tabela 1 - Características demográficas dos doadores falecidos adultos e receptores em lista de espera na Regional I do SET-SP entre os anos de 2005 e 2015.

	DOADORES (n = 4.808)	RECEPTORES (n = 17.752)	p-value**
IDADE (anos)*			
média ± dp	46,5 ± 13,7	46,0 ± 14,7	0,077
mediana	48	47	
amplitude (mín - máx)	59 (19 - 78)	97 (0 - 97)	
<18 anos	-	423 (2,4%)	
18 – 49 anos	2624 (54,6%)	8915 (50,2%)	
50 – 59 anos	1295 (26,9%)	4283 (24,1%)	
≥60 anos	889 (18,5%)	4131 (23,3%)	
MISSING	-	995	
GRUPO SANGUÍNEO (n, %)			
A	1752 (36,4%)	5924 (33,4%)	7,301e-5
B	583 (12,1%)	1737 (9,8%)	2,436e-6
AB	181 (3,8%)	646 (3,6%)	0,713
O	2292 (47,7%)	9445 (53,2%)	9,106e-12
COR (n, %)			
branca	1627 (50,5%)	10.487 (63,3%)	1,592e-10†
não branca	1206 (37,5%)	5966 (35,9%)	
não declarada	388 (12,0%)	124 (7,0%)	
MISSING	1587	1175	
SEXO (n, %)			
masculino	2745 (57,1%)	9813 (58,7%)	0,051
MISSING	-	1028	
HOMOZIGOSE HLA (n, %)			
HLA-DR	530 (11,0%)	2351 (13,2%)	0,0003
HLA-B	365 (7,6%)	1265 (7,1%)	0,282
HLA-A	612 (12,7%)	2221 (12,5%)	0,704

* Correspondente à idade no momento da doação ou à data de início do receptor no estudo, que equivale à data do primeiro soro de renovação no IGEN

** Referente à comparação dos dois grupos por meio dos testes X^2 de Pearson (variáveis categóricas) e Mann-Whitney-Wilcoxon (variáveis numéricas)

† Referente à comparação somente entre as categorias branca e não branca da variável.

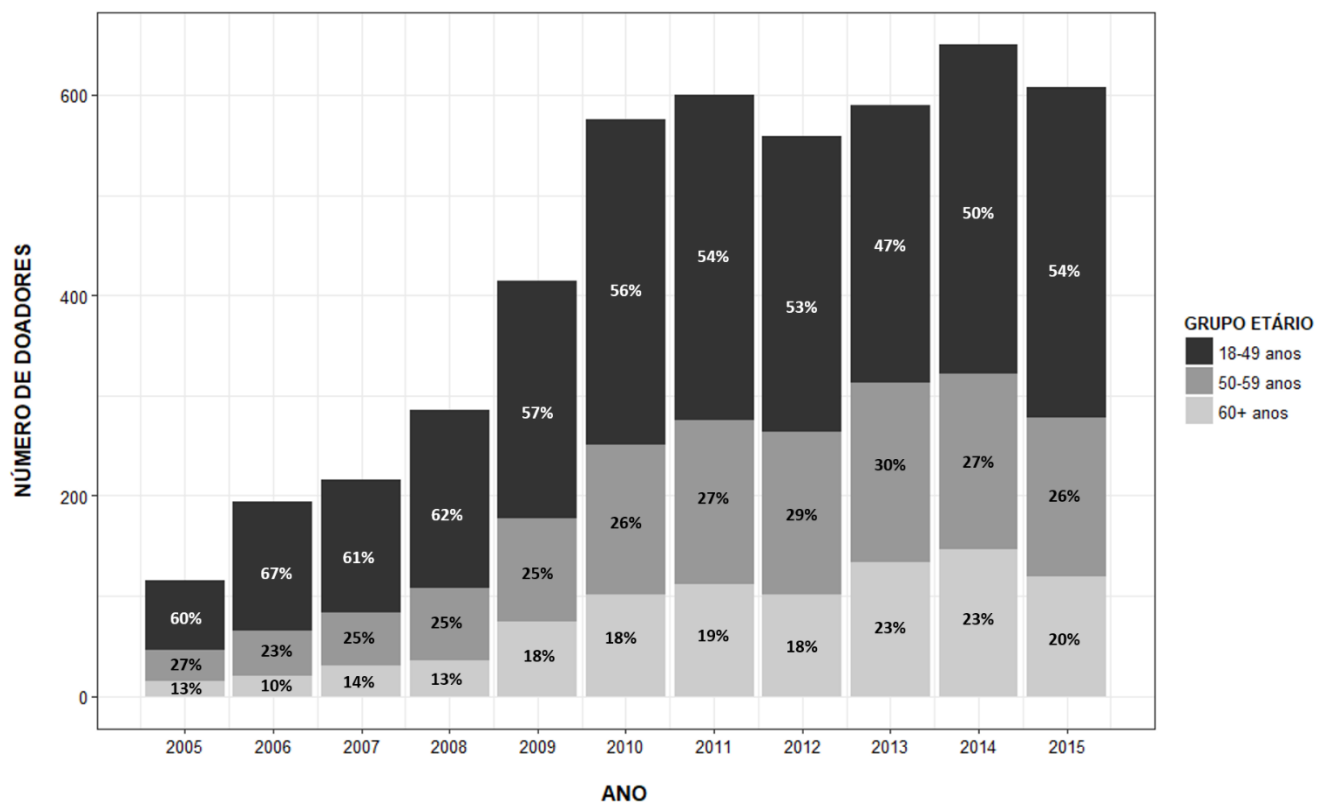


Figura 4 - Evolução do número de doadores falecidos adultos na Regional I do SET-SP entre 2005 e 2015 por grupo etário.

A Figura 5 demonstra a movimentação da lista de espera composta apenas pelos pacientes incluídos neste estudo. O gráfico apresenta o crescimento no número total de receptores ativos em cada ano, ou seja, que estiveram aptos a serem selecionados para concorrer aos órgãos de um doador falecido ainda que em algum momento sofressem alguma restrição (como o atraso na renovação do soro). A barra do meio representa o número de receptores cujo início do tempo de concorrência se deu no ano em questão, correspondendo, em média, a 27,5% do total de ativos ao longo dos anos. Ressalta-se que, no ano de 2005 foram mantidos receptores com soros renovados até 90 dias antes do dia 1º de janeiro, daí a existência de novos inscritos nesse período. Por fim, a terceira barra representa o número de receptores que deixa de participar da lista todos os anos (em média 25% do total), neste caso, por alguma das três saídas utilizadas no cálculo do tempo de concorrência (fim das renovações de soro, óbito ou transplante).

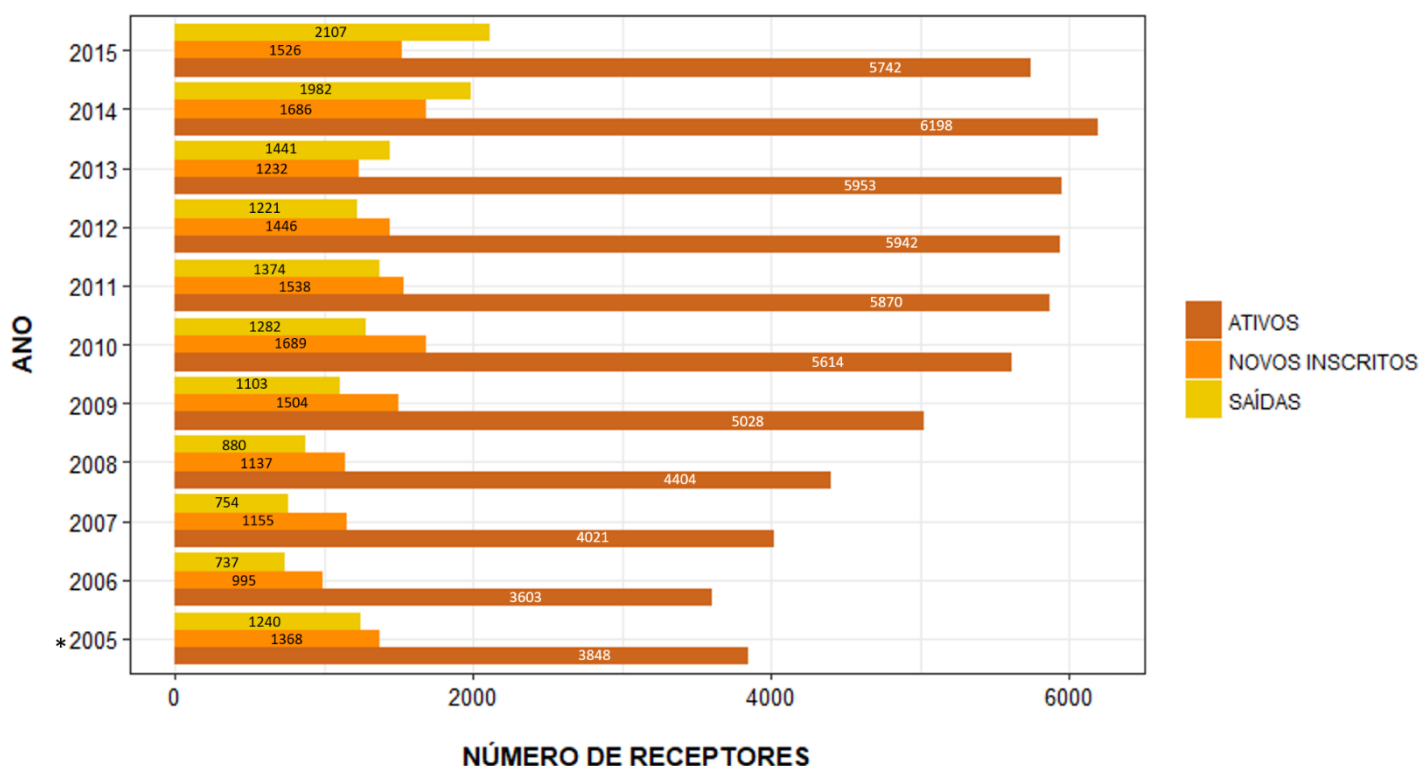


Figura 5 - Evolução do número total de receptores ativos em lista de espera, dos novos inscritos e dos que deixam de participar entre os anos de 2005 e 2015. *Inclui receptores com soros de até 90 dias antes da data de início do estudo (01/01/2005).

Na Tabela 2 constam as informações referentes aos receptores, agora divididos em selecionados e não selecionados. Os níveis de sensibilização foram estabelecidos com base no valor mais alto do PRA durante o último ano de atividade do receptor, resultando em cerca de 11% de hipersensibilizados (na faixa de 80% a 100%) entre os selecionados e aproximadamente 8% entre os não selecionados. Quanto ao tempo de concorrência, fica evidente a diferença entre os dois grupos quando se analisa a divisão em faixas. Quase 90% dos receptores não selecionados se concentra nas faixas com menos de três anos de permanência na lista de espera, enquanto os receptores selecionados passam, em sua maioria, de um a cinco anos aguardando. Sendo assim, a média do tempo de concorrência é de 2,8 anos para os selecionados e 1,2 ano para os não selecionados.

Tabela 2 - Caracterização dos receptores selecionados e não selecionados quanto aos aspectos relacionados ao período em lista de espera por transplante renal.

	RECEPTORES SELECIONADOS (n = 9.625)	RECEPTORES NÃO SELECIONADOS (n = 8.127)	p-value**
PRA*			
0 - 49%	7964 (83,0%)	6941 (86,9%)	1,350e-12
50 - 79%	580 (6,0%)	437 (5,5%)	0,110
80 - 100%	1047 (10,9%)	609 (7,6%)	1,239e-13
MISSING	34	140	
TEMPO DE CONCORRÊNCIA (anos)			
média ± dp	2,8 ± 2,1	1,2 ± 1,3	<2,2e-16
mediana	2,2	0,7	
amplitude (mín - máx)	11,0 (0,0 - 11,0)	10,8 (0,2 – 11,0)	
TEMPO DE CONCORRÊNCIA (faixas)			
<1 ano	2023 (21,0%)	5007 (61,6%)	<2,2e-16
1 a 3 anos	4112 (42,7%)	2412 (29,7%)	
3 a 5 anos	2138 (22,2%)	480 (5,9%)	
5 a 9 anos	1171 (12,2%)	194 (2,4%)	
9+ anos	181 (1,9%)	34 (0,4%)	
ÍNDICE DE SELEÇÕES (por 1000 doadores)			
média ± dp	4,2 ± 8,8	-	-
mediana	2,4		
1º e 3º quartis	1,3 – 4,3		
amplitude (mín - máx)	333,1 (0,2 - 333,3)		

* Porcentagem PRA (*Panel-Reactive Antibodies*) máxima do último ano de atividade do receptor

** Referente à comparação dos dois grupos por meio dos testes X² de Pearson (variáveis categóricas) e Mann-Whitney-Wilcoxon (variáveis numéricas)

O índice de seleções calculado para os receptores selecionados indica que, em média, um receptor é selecionado 4,2 vezes a cada 1000 doadores falecidos que ocorrem. Em contrapartida, a mediana revela que 50% dos indivíduos participa das listas de *crossmatch* menos de 2,4 vezes a cada 1000 doadores. Cerca de 7% dos receptores ($n = 636$) possuem índice de seleções maior ou igual a 10 e apenas 13 (0,13%) tiveram índice acima das 100 seleções a cada 1000 doadores.

As 4.808 listas consideradas no estudo são compostas por, em média, 10,4 receptores não priorizados ($dp = 4,3$). Por grupo sanguíneo do doador, as listas têm tamanhos médios de: A = $10,8 \pm 4,1$; B = $10,5 \pm 3,8$; AB = $12,1 \pm 4,7$; O = $10,1 \pm 4,4$.

5.2 Formação dos Grupos de Receptores

Observadas as principais características dos receptores, parte-se para a investigação do perfil da lista de espera que é dividida em três etapas, como descrito na seção de Métodos. Na primeira delas, a identificação de *outliers*, foram analisados os receptores selecionados com base em seu tempo de concorrência e índice de seleções a fim de retirar desse conjunto registros que possivelmente causem efeitos indesejados.

De acordo com os critérios previamente estabelecidos, procedeu-se com o cálculo dos valores de LOF em diferentes limiares de vizinhança (intervalo do parâmetro *MinPts*), os quais estão apresentados na Figura 6. O gráfico contempla os valores de LOF máximo, mínimo e médio com desvio padrão para cada objeto em todo o intervalo de *MinPts*. Observa-se que o auge de desvio foi alcançado com o limiar em torno de 2.500 pontos, após o qual o valor máximo volta a decair.

Em seguida, com o valor máximo de LOF para cada objeto foram de fato identificados os *outliers* desse conjunto de dados. Isso foi feito através do estabelecimento de um LOF limítrofe, ou seja, acima de um determinado valor, os objetos seriam considerados desviantes. Como indica a Figura 7, objetos cujo LOF máximo é maior que 1,73 foram considerados *outliers*, resultando em um total de 1069 receptores. Diante desse volume de dados, optou-se por não descartar os receptores *outliers*, mas por tratá-los como um grupo a ser analisado como os demais.

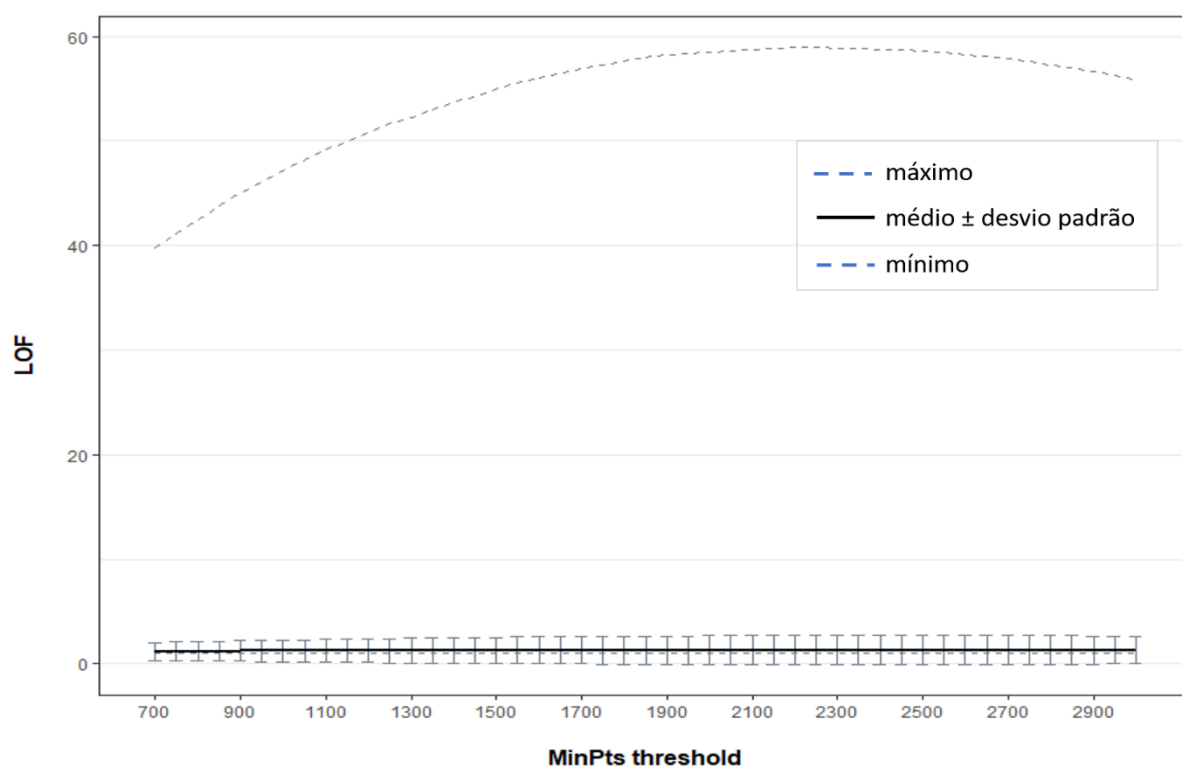


Figura 6 - Medidas resumo dos valores de LOF em diferentes pontos do intervalo de *MinPts*.

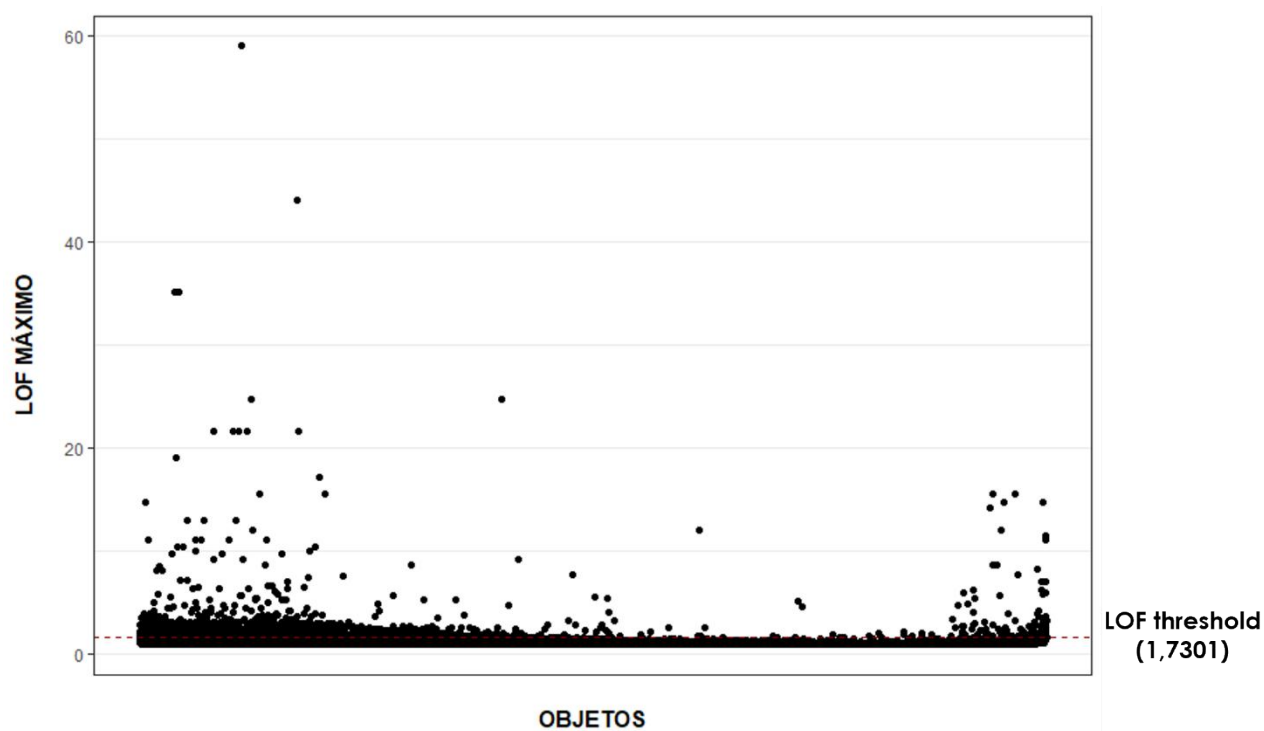


Figura 7 - Dispersão dos valores máximos de LOF de cada objeto no conjunto de dados. A linha tracejada representa o limiar de desvio (objetos acima do limiar são considerados *outliers*).

Na segunda etapa da investigação, os receptores selecionados ($n = 8.556$), o conjunto de *outliers* e os não selecionados foram submetidos ao processo de agrupamento com o algoritmo PAM. O primeiro passo foi determinar um número ótimo de *clusters* para dividir os conjuntos de dados através do cálculo dos diferentes índices de validação em um intervalo de arranjos. Em outras palavras, para um intervalo de 2 a 10 *clusters* foram calculados os valores de 26 índices de validação, cada um com seu critério de seleção, e através da maioria dos índices favoráveis determinou-se o melhor número de *clusters* para os três conjuntos.

Em resumo, os gráficos nas Figuras 8 e 9 abaixo exibem os resultados dos testes. Para os receptores selecionados, o número de *clusters* sugerido foi três, com nove índices favoráveis, enquanto que para os receptores *outliers* a sugestão foi de dois *clusters*, com seis índices favoráveis. Por questões ligadas à matriz de distâncias não foi possível calcular todos os índices para os receptores não selecionados, então esse grupo foi testado apenas para o valor de silhueta em cada arranjo. Neste caso, quanto mais próximo de 1,0 melhor o arranjo, e a sugestão foi para dois *clusters* (silhueta média = 0,684). No Apêndice A constam todos os resultados para cada índice em todos os arranjos testados.

Sendo assim, após todos os testes o arranjo em grupos para os receptores em lista de espera é composto por sete grupos, a saber:

- três grupos entre os receptores selecionados;
- dois grupos entre os receptores identificados como *outliers*;
- dois grupos entre os receptores não selecionados.

A Tabela 3 detalha as características de cada um dos grupos obtidos nesta etapa. Vale recordar que estes receptores foram separados com base em seus tempos de concorrência e índices de seleções (para os selecionados; não selecionados são divididos apenas pelo tempo de concorrência) e, basicamente, estão assim organizados:

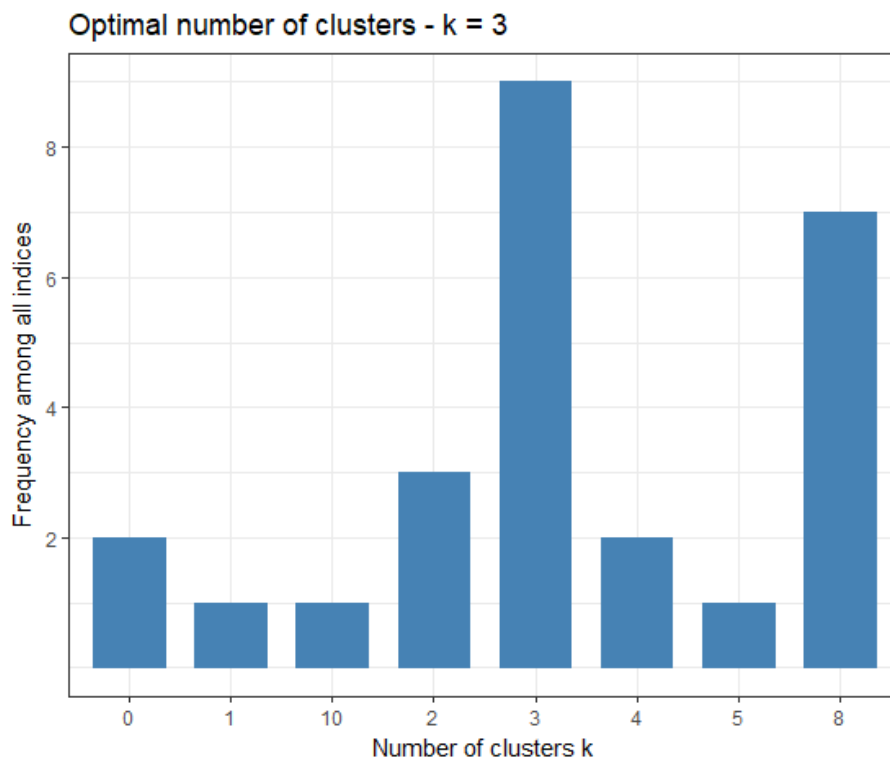


Figura 8 - Representação gráfica do teste para determinação do número ótimo de *clusters* para divisão dos receptores selecionados.

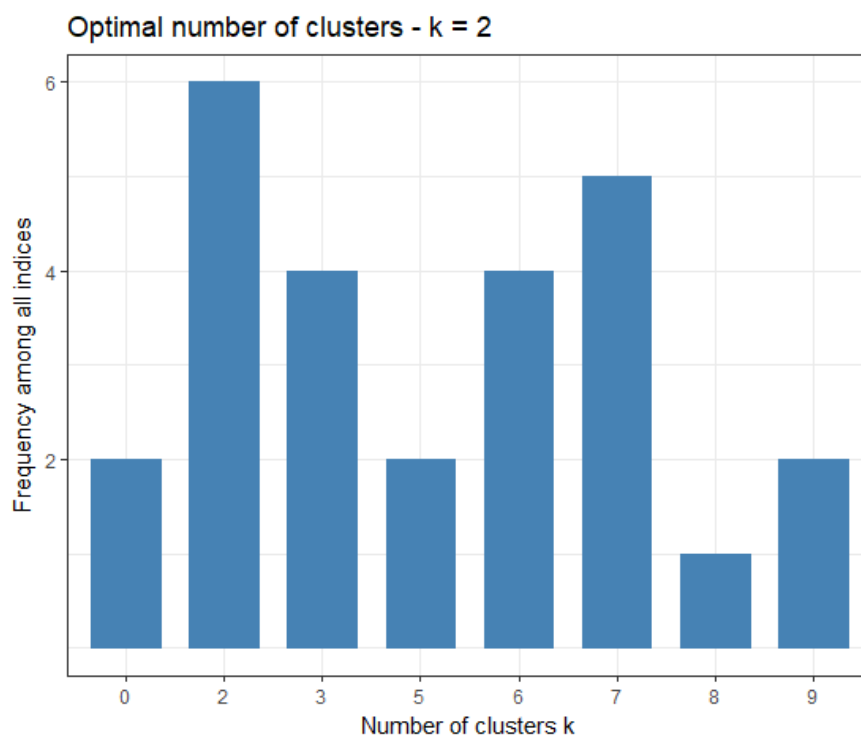


Figura 9 - Representação gráfica do teste para determinação do número ótimo de *clusters* para divisão dos receptores *outliers*.

- **GRUPO SELECIONADOS 1 (S1):** maior grupo entre os selecionados, com 2 seleções/1000 doadores, tempo médio de concorrência de 1,7 ano (máximo de 3,1 anos); cerca de 50% dos indivíduos do grupo sanguíneo O, 9% hipersensibilizados e 5,2% homozigotos HLA-DR;
- **GRUPO SELECIONADOS 2 (S2):** grupo com o maior número de pares doador-receptor e 1,9 seleções/1000 doadores, mas com tempo de concorrência médio de 4,5 anos (nenhum indivíduo com menos de 2,9 anos em espera); 60% dos receptores do grupo sanguíneo O, 13,2% hipersensibilizados e 8,8% homozigotos HLA-DR;
- **GRUPO SELECIONADOS 3 (S3):** indivíduos com cerca de 6,0 seleções/1000 doadores em 1,4 ano de concorrência em média (máximo de 5,8 anos); proporções equilibradas entre os grupos sanguíneos A (~ 41%) e O (43,5%), menor proporção de homozigotos HLA-DR entre todos os grupos;
- **GRUPO SELECIONADOS 4 (S4 – outliers):** grupo de indivíduos desviantes com menor tempo de concorrência (0,8 ano - máximo de 4,4 anos), menor proporção de grupo sanguíneo O (37,2%) e de hipersensibilizados (~ 6,0%) entre todos os grupos;
- **GRUPO SELECIONADOS 5 (S5 – outliers):** oposto do grupo anterior, os indivíduos nesse grupo são portadores do maior tempo de concorrência entre todos os grupos (média de 8,7 anos), maior proporção de hipersensibilizados (23,2%), de homozigotos HLA-DR (23,4%) e de grupo sanguíneo O (~ 63%). Por outro lado, são os que possuem a menor mediana do índice de seleções (1,5/1000 doadores);
- **GRUPO NÃO-SELECIONADOS 1 (NS1):** receptores com mais de 1,5 ano de concorrência, 41,3% homozigotos HLA-DR (a maior entre todos os receptores) e 11,7% hipersensibilizados. A maioria dos indivíduos é do grupo sanguíneo O (~ 58%);
- **GRUPO NÃO-SELECIONADOS 2 (NS2):** maior grupo entre os receptores não selecionados, com no máximo 1,5 ano de concorrência. Possui 15,7% de homozigotos HLA-DR, o que o situa entre os Grupos S5 e NS1. Novamente, maioria dos indivíduos do grupo sanguíneo O (~ 55%).

Tabela 3 – Características demográficas dos grupos obtidos por *cluster analysis*, formados pelos receptores selecionados e não selecionados divididos por tempo de concorrência e índice de seleções.

VARIÁVEL	GRUPO S1 (n = 3.886)	GRUPO S2 (n = 2.759)	GRUPO S3 (n = 1.911)	GRUPO S4 (n = 599)	GRUPO S5 (n = 470)	GRUPO NS1 (n = 1.860)	GRUPO NS2 (n = 6.267)
ÍNDICE DE SELEÇÕES (por 1000 doadores)							
média ± dp	2,0 ± 0,9	1,9 ± 1,3	6,0 ± 1,7	24,7 ± 26,9	1,9 ± 1,8	-	-
mediana	2,0	1,6	5,6	16,9	1,5		
amplitude (mín - máx)	3,8 (0,2 - 4,0)	7,6 (0,2 - 7,8)	7,7 (3,6 - 11,3)	325,5 (7,8 - 333,3)	11,5 (0,2 - 11,7)		
TEMPO DE CONCORRÊNCIA (anos)							
média ± dp	1,7 ± 0,7	4,5 ± 1,1	1,4 ± 1,0	0,8 ± 0,9	8,7 ± 2,9	3,1 ± 1,7	0,7 ± 0,4
mediana	1,7	4,3	1,2	0,5	8,6	2,5	0,6
amplitude (mín - máx)	2,8 (0,3 - 3,1)	4,2 (2,9 - 7,1)	5,7 (0,1 - 5,8)	4,4 (0,0 - 4,4)	6,5 (4,5 - 11,0)	9,4 (1,6 - 11,0)	1,3 (0,2 - 1,5)
TEMPO DE CONCORRÊNCIA (faixas)							
<1 ano	754 (19,4%)	-	816 (42,7%)	453 (75,6%)	-	-	5007 (79,9%)
1 a 3 anos	3071 (79,0%)	10 (0,4%)	912 (47,7%)	119 (19,9%)	-	1152 (61,9%)	1152 (18,4%)
3 a 5 anos	61 (1,6%)	1871 (67,8%)	174 (9,1%)	27 (4,5%)	5 (1,1%)	480 (25,8%)	-
5 a 9 anos	-	878 (31,8%)	9 (0,5%)	-	284 (60,4%)	194 (10,4%)	-
9+ anos	-	-	-	-	181 (38,5%)	34 (1,8%)	-
IDADE (anos)							
média ± dp	46,6 ± 14,3	47,5 ± 13,3	47,9 ± 14,7	48,7 ± 15,4	43,6 ± 12,9	44,4 ± 14,1	44,7 ± 15,6
mediana	48	49	50	52	44	45	45
amplitude (mín - máx)	97 (0 - 97)	81 (7 - 88)	90 (1 - 91)	83 (3 - 86)	67 (8 - 75)	84 (0 - 84)	90 (0 - 90)
pediátricos	99 (2,5%)	20 (0,8%)	67 (3,5%)	22 (3,7%)	7 (1,5%)	24 (1,3%)	184 (2,9%)
idosos	733 (18,9%)	519 (18,4%)	404 (21,1%)	114 (19,0%)	54 (11,5%)	279 (15,1%)	1033 (18,5%)
MISSING	16	3	93	182	2	14	685

GRUPOS S1, S2 e S3 formados por receptores selecionados; S4 e S5 receptores selecionados *outliers*; NS1 e NS2 receptores não selecionados.

Tabela 3 – Características demográficas dos grupos obtidos por *cluster analysis* (continuação).

VARIÁVEL	GRUPO S1 (n = 3.886)	GRUPO S2 (n = 2.759)	GRUPO S3 (n = 1.911)	GRUPO S4 (n = 599)	GRUPO S5 (n = 470)	GRUPO NS1 (n = 1.860)	GRUPO NS2 (n = 6.267)
SEXO							
masculino (n, %)	2308 (59,6%)	1669 (60,5%)	1062 (58,4%)	227 (54,0%)	269 (57,4%)	1044 (56,6%)	3234 (58,3%)
MISSING	16	1	92	179	1	15	724
COR (n, %)							
branca	2416 (62,4%)	1714 (62,2%)	1190 (65,8%)	266 (67,5%)	294 (62,7%)	1160 (63,8%)	3447 (63,4%)
não branca	1443 (37,3%)	1035 (37,6%)	612 (33,9%)	125 (31,7%)	175 (37,3%)	676 (36,6%)	1900 (35,0%)
não declarada	10 (0,3%)	6 (0,2%)	6 (0,3%)	3 (0,8%)	-	6 (0,3%)	93 (1,7%)
MISSING	17	4	103	205	1	18	827
GRUPO SANGUÍNEO (n, %)							
A	1385 (35,6%)	810 (29,4%)	782 (40,9%)	261 (43,6%)	131 (27,9%)	573 (30,8%)	1982 (31,6%)
B	393 (10,1%)	200 (7,2%)	186 (9,7%)	82 (13,7%)	24 (5,1%)	184 (9,9%)	668 (10,7%)
AB	173 (4,5%)	91 (3,3%)	112 (5,9%)	33 (5,5%)	21 (4,5%)	29 (1,6%)	187 (3,0%)
O	1935 (49,8%)	1658 (60,1%)	831 (43,5%)	223 (37,2%)	294 (62,6%)	1074 (57,7%)	3430 (54,7%)
PRA* (n, %)							
0 - 49%	3295 (84,8%)	2201 (79,8%)	1628 (85,6%)	515 (89,7%)	325 (69,1%)	1530 (82,2%)	5409 (88,3%)
50 - 79%	237 (6,1%)	192 (7,0%)	90 (4,7%)	25 (4,4%)	36 (7,7%)	113 (6,1%)	324 (5,3%)
80 - 100%	353 (9,1%)	366 (13,2%)	185 (9,7%)	34 (5,9%)	109 (23,2%)	217 (11,7%)	392 (6,4%)
MISSING	1	-	8	25	-	-	140

* Porcentagem PRA (*Panel-Reactive Antibodies*) máxima do último ano de atividade do receptor.

GRUPOS S1, S2 e S3 formados por receptores selecionados; S4 e S5 receptores selecionados *outliers*; NS1 e NS2 receptores não selecionados.

A fim de aprofundar a busca pelos fatores que distinguem os receptores em cada grupo, foram analisados os aspectos relacionados ao perfil HLA dos receptores em relação aos doadores (Tabela 4), que neste estudo são os representantes da população geral. Verificou-se que os três haplótipos HLA (combinação dos alelos nos três loci) mais frequentes entre os doadores são: A*01 B*08 DRB1*03 = 3,2%; A*29 B*44 DRB1*07 = 1,0% e A*03 B*07 DRB1*15 = 0,3%. Os valores de p que constam na tabela revelam que, à exceção do Grupo S3 no haplótipo 1 ($p = 0,002$) e do Grupo S2 no haplótipo 2 ($p = 0,003$), os receptores de cada grupo não diferem dos doadores em frequência dos haplótipos. Em contrapartida, no que diz respeito às proporções de homozigose, todos os grupos apresentam diferença estatisticamente significativa em relação aos doadores. Apenas em alguns casos dos loci HLA-A e HLA-B não foram detectadas diferenças, como nos grupos S2 ($p = 0,667$ e $p = 0,118$ respectivamente) e S7 ($p = 0,372$ e $p = 0,337$ respectivamente).

Os 4.808 doadores com os 9.625 receptores selecionados incluídos produziram um total de 30.643 pares testados pelo exame de *crossmatch* ao longo dos 11 anos investigados. Na Tabela 4 constam três níveis de compatibilidade segundo a pontuação atribuída pelo sistema: o zero MM HLA-A,-B,-DR, com a pontuação máxima possível (15,0 pontos); as combinações sem incompatibilidades no locus HLA-DR (0 MM HLA-DR), e as combinações com uma incompatibilidade no locus HLA-DR (1 MM HLA-DR). Há duas possibilidades de se alcançar 10,0 pontos: 2 MM HLA-A, 2 MM HLA-B e 0 MM HLA-DR, ou 0 MM HLA-A, 0 MM HLA-B e 1 MM HLA-DR, por esse motivo a pontuação consta em ambos os intervalos na tabela.

Tabela 4 – Descrição das variáveis relacionadas ao perfil HLA (*Human Leukocyte Antigens*) nos grupos de receptores obtidos por *cluster analysis*. Os *p-values* foram obtidos por meio de comparação com os doadores falecidos através do teste χ^2 de Pearson.

VARIÁVEL	GRUPO S1 (n = 3.886)	GRUPO S2 (n = 2.759)	GRUPO S3 (n = 1.911)	GRUPO S4 (n = 599)	GRUPO S5 (n = 470)	GRUPO NS1 (n = 1.860)	GRUPO NS2 (n = 6.267)
COMPATIBILIDADE HLA							
PARES D – R* (n)	7375	12.035	6357	1478	3398		
15,0 pontos [0MM HLA-A,-B,-DR]	195 (2,6%)	229 (1,9%)	157 (2,5%)	53 (3,6%)	60 (1,8%)	-	-
14,5 – 10,0 pontos [0 MM HLA-DR]	765 (10,4%)	1307 (10,8%)	669 (10,5%)	155 (10,5%)	334 (9,8%)		
10,0 – 5,0 pontos [1 MM HLA-DR]	157 (2,1%)	341 (2,8%)	149 (2,3%)	37 (2,5%)	94 (2,8%)		
HOMOZIGOSE HLA-DR							
(n, %)	201 (5,2%)	244 (8,8%)	35 (1,8%)	12 (2,0%)	110 (23,4%)	768 (41,3%)	981 (15,7%)
<i>p-value</i>	<0,0001	0,003	<0,0001	0,0002	<0,0001	<0,0001	<0,0001
HOMOZIGOSE HLA-B							
(n, %)	205 (5,3%)	182 (6,6%)	87 (4,5%)	22 (3,7%)	42 (8,9%)	219 (11,8%)	508 (8,1%)
<i>p-value</i>	<0,0001	0,118	<0,0001	0,0006	0,341	<0,0001	0,337
HOMOZIGOSE HLA-A							
(n, %)	454 (11,7%)	341 (12,3%)	197 (10,3%)	50 (8,3%)	55 (11,7%)	289 (15,5%)	835 (13,3%)
<i>p-value</i>	0,148	0,667	0,006	0,002	0,571	0,003	0,372
HAPLÓTIPOS FREQUENTES							
(n, %)							
A*01 B*08 DRB1*03	132 (3,4%)	75 (2,7%)	91 (4,8%)	16 (2,7%)	12 (2,5%)	56 (3,0%)	201 (3,2%)
<i>p-value</i>	0,580	0,309	0,002	0,598	0,558	0,811	0,935
A*29 B*44 DRB1*07	27 (0,7%)	10 (0,4%)	17 (0,9%)	7 (1,2%)	4 (0,8%)	12 (0,6%)	47 (0,7%)
<i>p-value</i>	0,134	0,003	0,727	0,899	0,915	0,195	0,158
A*03 B*07 DRB1*15	9 (0,2%)	7 (0,2%)	2 (0,1%)	2 (0,3%)	3 (0,6%)	6 (0,3%)	22 (0,3%)
<i>p-value</i>	0,614	0,817	0,178**	0,712**	0,212**	1,000	0,852

* Pares doador-receptor únicos por grupo. As proporções em cada faixa de pontuação HLA são relacionadas ao total de pares doador-receptor no grupo. MM – *mismatch*.

** Referente à comparação com os doadores através do teste exato de Fisher por conta de frequência absoluta < 5 na célula.

GRUPOS S1, S2 e S3 formados por receptores selecionados; S4 e S5 receptores selecionados *outliers*; NS1 e NS2 receptores não selecionados.

5.3 Determinação dos Efeitos dos Critérios de Alocação

O objetivo desta terceira e última etapa da análise foi mensurar diretamente os efeitos que o sistema de alocação, da forma como está organizado atualmente, produz em cada perfil identificado entre os receptores em lista de espera. Para tanto, o modelo de regressão logística multinomial foi construído tendo como variável resposta o grupo ao qual pertence cada receptor, definido na etapa anterior, e com as variáveis explanatórias grupo sanguíneo, sensibilização e a categoria dos genótipos HLA em cada um dos loci, os três aspectos mais importantes para a distribuição dos rins de doadores falecidos.

A sensibilização foi transformada em uma variável categórica com três níveis: faixa 1 (0 – 49% de PRA), faixa 2 (50 – 79% de PRA) e faixa 3 (80 – 100% de PRA) considerando o valor máximo de PRA no último ano de atividade do receptor. Seguindo o protocolo apresentado na seção de Métodos, as combinações dois a dois dos alelos encontrados nos doadores e receptores incluídos neste estudo – genótipos, foram analisadas quanto ao número de ocorrências por ano no grupo de doadores e divididos em três classes: genótipos raros, intermediários e frequentes. A quarta classe, homozigotos, foi separada diretamente já que não demanda nenhum tipo de cálculo.

As respectivas combinações dos 21 alelos HLA-A, 35 alelos HLA-B e 13 alelos HLA-DR encontrados na amostra produziram o montante de genótipos apresentados na Tabela 5, já divididos nas categorias correspondentes. No Apêndice B podem ser consultadas as frequências de cada genótipo entre os doadores, as quais foram utilizadas para construção das categorias. Além disso, o gráfico na Figura 10 exhibe os limites de cada categoria de acordo com o número de ocorrências por ano dos genótipos em cada locus. Entre os genótipos raros, 22 no locus HLA-A e 105 no locus HLA-B não ocorreram entre os doadores.

Tabela 5 - Composição das categorias de genótipos HLA-A, -B e -DR em número e proporção de genótipos.

LOCUS (n genótipos)	CATEGORIA			
	RARO	INTERMEDIÁRIO	FREQUENTE	HOMOZIGOTO
HLA-A (n = 210)	70 (33,3%)	79 (37,6%)	42 (20,0%)	19 (9,0%)
HLA-B (n = 509)	222 (43,6%)	171 (33,6%)	88 (17,3%)	28 (5,5%)
HLA-DR (n = 91)	22 (24,2%)	37 (40,7%)	19 (20,9%)	13 (14,3%)

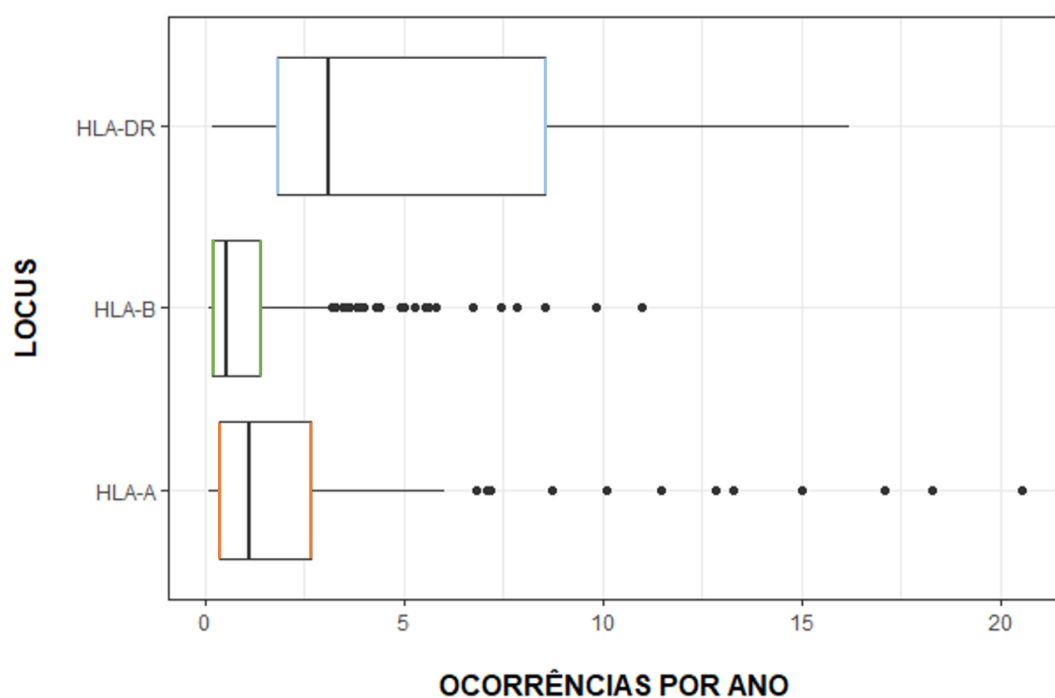


Figura 10 - Representação em *boxplot* da distribuição de frequências dos genótipos HLA-A, -B e -DR nos doadores falecidos utilizadas para construção das categorias raro, intermediário e frequente. Em destaque colorido os quartis (1º e 3º) que definem os limites de cada categoria.

O modelo construído é um *baseline-category*, no qual os níveis da variável resposta são comparados a um nível de referência pré-determinado. As variáveis explanatórias categóricas também devem ter níveis de referência. A convenção é utilizar o nível com o maior número de registros. Assim, o Grupo S1 (receptores selecionados) foi utilizado como referência na variável resposta e os níveis grupo sanguíneo A, faixa de sensibilização 1 (0 – 49%) e genótipos intermediários como referências das variáveis explanatórias.

Obtiveram-se seis equações do tipo *logit*, ou seja, o logaritmo da *odds ratio* (OR), nesse estudo:

- Grupo S2 x Grupo S1;
- Grupo S3 x Grupo S1;
- Grupo S4 x Grupo S1;
- Grupo S5 x Grupo S1;
- Grupo NS1 x Grupo S1 e
- Grupo NS2 x Grupo S1.

Cada equação resulta em uma razão de chances relacionada ao pertencimento de um indivíduo a um dos grupos em detrimento do grupo de referência. Após a execução dos testes para escolha do modelo melhor ajustado segundo o valor do BIC, a variável Categoria do Genótipo HLA-A foi a única excluída por não alcançar significância estatística. Assim, o modelo é composto pelas variáveis Grupo Sanguíneo + Sensibilização + Categoria do Genótipo HLA-B + Categoria do Genótipo HLA-DR. Vale salientar que apenas os registros completos quanto às variáveis constantes no modelo foram utilizados (n = 17.578).

A Tabela 6 mostra os resultados obtidos com a regressão logística multinomial, destacando os efeitos que não foram estatisticamente significantes. Cada *odds ratio* representa a contribuição de um componente do modelo para o indivíduo pertencer a um grupo em detrimento do Grupo S1. Os interceptos exprimem as *odds ratio* estimadas para os níveis de referência, isto é, as chances de se encontrar indivíduos do grupo sanguíneo A, sensibilizados em no máximo 49% e portadores de genótipos HLA-B e HLA-DR intermediários em cada um dos grupos quando comparados ao grupo de referência. Portanto, segundo os resultados na tabela, receptores com este perfil têm maior chance de estar presente no Grupo S1

do que em qualquer outro grupo, destacando-se sua ausência acentuada no Grupo S5 (OR = 0,07), e à exceção do Grupo NS2, ao qual estes indivíduos têm cerca de 40% mais chances de pertencer.

De maneira geral, o modelo demonstra que receptores do grupo sanguíneo O têm chance aumentada de pertencer aos dois grupos de não selecionados (40% para o NS1 e 26% para o NS2) e 60% mais chance de estar no Grupo S5 em detrimento do Grupo S1. Dos grupos B e AB o que se nota é que estão presentes em quase todos os grupos com chances sem diferenças significativas em relação à referência.

O destaque desta etapa foi a dimensão do efeito dos genótipos homozigotos em ambas as categorias. Receptores portadores de genótipos HLA-DR homozigotos têm 14,5 vezes mais chances de estar no Grupo NS1 que no Grupo S1, seguidos pelo Grupo S5 com 5,8 mais chances e pelo Grupo NS2 com 5,3 mais chances. No locus HLA-B, homozigotos aparecem com maiores chances nos dois grupos de não selecionados. Por fim, o efeito da sensibilização se sobressai com os hipersensibilizados no Grupo S5, com 3 vezes mais chance em relação ao Grupo S1.

Tabela 6 - Resultados da regressão logística multinomial (*odds ratio* e intervalo de confiança em 95%) com o Grupo S1 como categoria de referência. Os valores em negrito correspondem aos resultados estatisticamente insignificantes.

COEFICIENTES	GRUPO SELECIONADOS 2 (n = 2.759)	GRUPO SELECIONADOS 3 (n = 1.911)	GRUPO SELECIONADOS 4 (n = 599)	GRUPOS SELECIONADOS 5 (n = 470)	GRUPO NÃO SELECIONADOS 1 (n = 1.860)	GRUPO NÃO SELECIONADOS 2 (n = 6.267)
INTERCEPTOS	0,657 (0,574 - 0,752)	0,505 (0,434 - 0,588)	0,159 (0,124 - 0,202)	0,074 (0,056 - 0,099)	0,274 (0,231 - 0,325)	1,392 (1,244 - 1,558)
GRUPO SANGUÍNEO						
A	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
B	0,857 (0,708 - 1,038)	0,865 (0,711 - 1,053)	1,182 (0,897 - 1,557)	0,622 (0,396 - 0,977)	1,069 (0,866 - 1,320)	1,176 (1,018 - 1,358)
AB	0,859 (0,656 - 1,124)	1,202 (0,931 - 1,550)	1,065 (0,708 - 1,600)	1,099 (0,671 - 1,800)	0,329 (0,216 - 0,501)	0,698 (0,558 - 0,873)
O	1,463 (1,312 - 1,631)	0,759 (0,673 - 0,856)	0,612 (0,503 - 0,745)	1,607 (1,291 - 2,000)	1,402 (1,233 - 1,595)	1,259 (1,152 - 1,378)
NÍVEL DE SENSIBILIZAÇÃO						
faixa 1 (0 – 49%)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
faixa 2 (50 – 79%)	1,204 (0,987 - 1,469)	0,773 (0,601 - 0,993)	0,683 (0,447 - 1,043)	1,540 (1,063 - 2,233)	1,048 (0,821 - 1,337)	0,835 (0,701 - 0,994)
faixa 3 (80 – 100%)	1,531 (1,309 - 1,791)	1,055 (0,874 - 1,274)	0,614 (0,427 - 0,885)	3,010 (2,353 - 3,851)	1,255 (1,037 - 1,518)	0,661 (0,568 - 0,769)
CATEGORIA GENÓTIPO HLA-DR						
frequente	0,916 (0,822 - 1,021)	1,207 (1,072 - 1,358)	1,235 (1,024 - 1,489)	0,968 (0,766 - 1,223)	1,078 (0,930 - 1,250)	1,028 (0,939 - 1,124)
intermediário	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
raro	1,206 (0,992 - 1,465)	0,511 (0,383 - 0,682)	0,180 (0,084 - 0,387)	1,532 (1,048 - 2,240)	1,909 (1,509 - 2,415)	1,078 (0,910 - 1,276)
homozigoto	1,758 (1,432 - 2,158)	0,362 (0,249 - 0,525)	0,375 (0,201 - 0,701)	5,779 (4,295 - 7,777)	14,460 (11,895 - 17,579)	5,341 (4,530 - 6,297)
CATEGORIA GENÓTIPO HLA-B						
frequente	0,730 (0,653 - 0,816)	1,151 (1,012 - 1,309)	1,279 (1,036 - 1,578)	0,692 (0,555 - 0,863)	0,649 (0,568 - 0,741)	0,826 (0,752 - 0,907)
intermediário	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
raro	1,069 (0,866 - 1,321)	0,655 (0,486 - 0,882)	0,722 (0,441 - 1,182)	1,295 (0,886 - 1,894)	1,186 (0,930 - 1,513)	1,043 (0,869 - 1,253)
homozigoto	0,989 (0,793 - 1,235)	0,967 (0,734 - 1,273)	0,844 (0,519 - 1,372)	1,088 (0,741 - 1,597)	1,269 (1,007 - 1,598)	1,272 (1,059 - 1,527)

6 DISCUSSÃO

Torna-se cada vez mais evidente que estudos envolvendo a avaliação das políticas nacionais de transplantes de órgãos, em especial o transplante renal, são fundamentais para o aprimoramento do processo de alocação em benefício da crescente população em listas de espera. Um forte indício disso é o volume de publicações científicas disponíveis a partir de 2015(50–56), destacando-se os estudos que discutem e avaliam as recentes modificações no sistema de alocação de rins dos Estados Unidos(57–61). O Brasil, por sua vez, ainda não despontou nessa prática, apesar de sua importante posição nos rankings internacionais e da demanda crescente no país como um todo, como se observa na série de Registros Brasileiros de Transplante que abrange o período coberto por este estudo(52–55).

Das informações reveladas nos Resultados, e considerando somente os receptores da Regional I no SET-SP assistidos pelo IGEN, detectou-se uma proporção aproximada de quatro receptores para cada doador falecido, e um número de crescente de novos inscritos por ano. Apesar do aumento ao longo dos 11 anos investigados, o número de doadores falecidos ainda não supre adequadamente a necessidade real, e apresentou queda em 2015(65) e em 2016(3). Segundo os dados mais recentes do RBT 2017(4), houve uma recuperação na taxa de doadores efetivos, que inclusive levou ao alcance da meta estipulada para 2015, porém ainda há muito espaço para melhorias, principalmente devido ao fato de que a estimativa do tamanho da lista de espera não condiz com o número de pacientes que realizam diálise no país.

Embora não haja diferença estatística entre as médias de idade dos doadores e receptores, quando se considera isoladamente a proporção de idosos nos grupos, a diferença aparece ($p < 0,0001$). Uma possível explicação para a diferença pode ser a dificuldade em alocar rins de doadores idosos, havendo menor aceitação desse grupo por parte das equipes transplantadoras e dos próprios receptores que têm autonomia para decidir receber ou não um órgão doado. Apesar disso, não há evidências de que receptores idosos sejam prejudicados na lista de espera, nem mesmo no acesso ao transplante, como demonstram Orlandi e colaboradores(66). Na literatura, a discussão acerca da idade dos doadores e receptores diz respeito, essencialmente, ao equilíbrio entre expectativa de vida e qualidade do órgão. Há

regras específicas para o transplante em idosos em alguns sistemas de alocação, como no New KAS dos Estados Unidos, com o sistema KDPI-EPTS (*Kidney Donor Profile Index e Expected Post-Transplant Survival*), e o ESP (*Eurotransplant Senior Program*) nos países membros da Eurotransplant(67).

Em relação à proporção de cor entre receptores e doadores, em que se observa diferença estatística significativa, é um aspecto de grande importância que não pode ser investigado com mais profundidade devido à falta dessa informação em mais de 33% dos doadores (e em cerca de 6% dos receptores). Contudo, sabe-se pela experiência internacional que o desbalanço étnico pode causar grandes prejuízos aos sistemas de transplantes, principalmente naqueles que consideram a compatibilidade HLA como critério. Nos Estados Unidos, a disparidade entre receptores afro-americanos e brancos é amplamente estudada e evidente, e está associada tanto a fatores biológicos(68) como a questões socioeconômicas(69).

A principal motivação para a identificação dos diferentes perfis de receptores em lista de espera, o achado central deste estudo, foi a amplitude observada no índice de seleções entre os receptores selecionados. Tamanha variação é um indício de que algo pode estar favorecendo ou desfavorecendo determinados indivíduos. Foram feitos vários testes, com diferentes composições da matriz de distâncias e outros algoritmos de agrupamento até que se chegasse ao resultado apresentado. A complicação envolvida na construção dos grupos foi a separabilidade dos dados, isto é, as variáveis não possuem uma distribuição clara que permita a distinção de aglomerados de pontos num plano. No entanto, considera-se satisfatório o arranjo obtido com o tempo de concorrência e o índice de seleções na abordagem particional de agrupamentos.

Da maneira como foi executado, o estudo fornece evidências de como o sistema de alocação de rins vigente afeta os indivíduos na lista de espera em termos de acesso ao transplante, partindo não de suas características intrínsecas, mas das que são produto dos critérios. Assim, cada grupo tem uma combinação de índice de seleções e faixas de tempo de concorrência própria, que explica (ou é explicada por) uma série de condições mutáveis (como o nível de sensibilização) e imutáveis (como o grupo sanguíneo e a tipificação HLA) dos receptores que o compõe.

No geral, os grupos são homogêneos em média de idade, proporção de sexo e cor, o que certifica que estes não são fatores discriminantes entre os receptores

tanto selecionados quanto não selecionados. Contudo, é possível verificar que ser portador de determinadas características pode dificultar o acesso às listas de *crossmatch*.

Em grupos com maior concentração de indivíduos nas faixas de tempo de concorrência mais altas (acima dos três anos, podendo chegar a mais de nove), como os Grupos S2 e S5, é que se encontram mais receptores com estas características. Esse é um forte indício de acúmulo de receptores com este perfil na lista de espera, ainda mais se forem consideradas as chances elevadas resultantes da regressão logística multinomial. São pessoas que, ainda que sejam selecionadas para concorrer a um órgão, não alcançam pontuação suficiente para uma boa colocação, como pode ser visto pela compatibilidade HLA na Tabela 4, ou apresentam resultado positivo nos exames de *crossmatch* que realizam. A permanência em lista por mais tempo deve ser a explicação para a presença aumentada de hipersensibilizados nesses grupos (acúmulo), já que num período longo podem ocorrer mais eventos de sensibilização, como transfusões sanguíneas ou gravidez, no caso de mulheres.

Em compensação, há dois grupos (Grupos S3 e S4) com os maiores índices de seleção e concentração nas faixas de menor tempo de concorrência que demonstram justamente a situação oposta, apresentando as menores chances de se encontrar receptores do grupo sanguíneo O, homozigotos HLA-DR e hipersensibilizados entre todos os grupos. Nesses casos, os grupos sanguíneos que se sobressaem são A e B, somando 50,6% e 57,3% dos indivíduos, respectivamente. A Tabela 6 revela, ainda, maiores chances de haver receptores com genótipos HLA-B e HLA-DR frequentes, e na Tabela 4 verifica-se que os três haplótipos mais frequentes apresentam proporções superiores nos dois grupos, e isso se reflete na compatibilidade HLA com os doadores, sendo o Grupo S4 portador de maior número de pares zero *mismatch* (3,6%). Ainda sobre o Grupo S4, a amplitude do índice de seleções está ligada ao fato dos receptores participarem de poucas listas de *crossmatch*, mas de forma efetiva, já que o pouco tempo que permanecem em lista pode ser uma evidência de que rapidamente estes indivíduos alcançam o transplante.

Dos grupos de receptores não selecionados NS1 e NS2 o que se destaca é que em ambos o tempo de concorrência se concentra nas faixas até três anos.

Pode-se supor que estes indivíduos ainda não estiveram tempo suficiente na lista de espera, sobretudo o Grupo NS2, com uma parcela massiva de receptores com menos de um ano na lista. Entretanto, as chances elevadas em relação à homozigose HLA, destacando-se que estes foram os únicos grupos em que a homozigose HLA-B apresentou efeito, e ao grupo sanguíneo O, são sinais do acúmulo de receptores com estas características. A presença de hipersensibilizados no Grupo NS1 corrobora essa hipótese e a de que a sensibilização está associada a permanência por longos períodos na lista de espera, dado que neste grupo cerca de 12% dos receptores tem de cinco a mais de nove anos de tempo de concorrência.

A escolha do Grupo S1 como referência para a regressão logística multinomial se deu não só pelo fato de ser o grupo mais numeroso, mas também porque, considerando apenas os grupos de receptores selecionados, ele representa uma espécie de mediana, com proporções e médias que se encontram entre extremos. Por exemplo, na proporção de homozigotos HLA nos três loci e no grupo sanguíneo O, bem como no tempo de concorrência.

Vale destacar que o modelo de regressão não foi construído com intenções preditivas, ou seja, não será utilizado como ferramenta para prever a trajetória de novos receptores que venham a ser inscritos na lista de espera. O único propósito foi mensurar os efeitos daquelas variáveis na distinção dos grupos formados. Ainda, acredita-se que a insignificância estatística do efeito da categoria dos genótipos HLA-A corrobore a menor influência do locus no sistema de pontos para a classificação, porém, com uma amostra ainda maior de receptores, talvez algum efeito fosse detectado nessa variável. Em estudo recente, Williams e colaboradores(70) constataram em uma coorte de quase 190 mil transplantados com doadores falecidos que incompatibilidades nos três loci HLA afetam igualmente a sobrevida pós-transplante, ao contrário da convenção de que o HLA-DR é o mais impactante. É possível que isso também ocorra no processo de alocação.

O perfil de 5.232 receptores transplantados com doadores falecidos (divididos em critério padrão – 30,9% – e critério expandido – 13,8%) na Regional I de São Paulo durante o período de 1998 a 2015 foi recentemente analisado e publicado por Pestana(24), e demonstra que em média estes receptores têm entre 46,2 e 49,6 anos de idade, são majoritariamente homens (59% a 61%) e brancos (entre 49,9% e 52,7%) e passam cerca de cinco anos em diálise até o transplante. Como era de se

esperar, o perfil demográfico é compatível com a coorte do presente estudo, embora não se tenha informações acerca do grupo sanguíneo e não se possa comparar o tempo de concorrência com o tempo em diálise. Isso porque não necessariamente o paciente em diálise é imediatamente inscrito na lista de espera por transplante.

Já no estudo realizado em um centro transplantador na Regional II de São Paulo(23), 600 transplantes ocorridos em três períodos entre os anos de 1987 a 2011 também apresenta o perfil dos receptores em questão. Considerando os dados de 2007 a 2011, cerca de 180 receptores (59,7%) receberam rins de doadores falecidos, e apresentavam idade de média de 45,5 anos, 62% era homens e 70% brancos. O tempo considerado também é o de diálise, com cerca de 2,7 anos de espera em média. A comparação com a amostra aqui analisada fica comprometida por conta do número reduzido de receptores, porém fica evidente que o tamanho da lista de espera afeta grandemente a dinâmica do processo quando se confronta o tempo em diálise dos dois estudos.

De maneira geral, os fatores apontados nessa investigação já são amplamente discutidos na literatura internacional. Sabe-se que o grupo sanguíneo, a sensibilização e o HLA, entre outros aspectos como etnia e status socioeconômico, são determinantes para o tempo que um indivíduo permanecerá em espera, e até mesmo se receberá um transplante. Estudos como o de Stegall e colaboradores(71), dos Estados Unidos, e o de Courtney e Maxwell(72), do Reino Unido, mostram que ao longo do tempo estes foram os critérios que mais produziram desbalanços por seus respectivos sistemas de alocação de rins, que foram modificados mais de uma vez na intenção de equilibrar o acesso ao transplante. Não por acaso, estes países são os que apresentam maior número de publicações relacionadas à avaliação das políticas nacionais de transplante renal, monitorando tanto a lista de espera quanto os resultados pós-procedimento.

No Brasil, a disparidade geográfica relacionada ao desempenho em transplantes nos diferentes estados já é conhecida(5), porém causas específicas, além das relacionadas à logística do processo, podem estar envolvidas. O número reduzido de estudos acerca desse assunto não colabora com o aprimoramento do sistema, e os dados aqui apresentados servem de alerta para a necessidade de avaliação, não só no estado de São Paulo, mas no país por inteiro.

7 CONCLUSÃO

O Projeto minerH, como foi denominado este estudo, tem como principal objetivo identificar e descrever os diferentes perfis de receptores em lista de espera por transplante renal com doadores falecidos submetidos às regras atuais do Sistema Nacional de Transplantes. Até onde se tem conhecimento, o trabalho é pioneiro em avaliar exclusivamente o período pré-transplante num intervalo de mais de dez anos de exercício de um sistema de alocação de órgãos a fim de identificar possíveis falhas ao longo do processo.

Ao final das três etapas de análise, foram identificados sete grupos de receptores – cinco entre os receptores selecionados para concorrer a um órgão de doador falecido e dois entre receptores não selecionados – divididos em função do tempo de concorrência e do índice de seleções. Através de uma regressão logística multinomial, que no contexto desse trabalho expõe as diferenças quanto a aspectos considerados na alocação dos rins entre seis dos grupos em relação a um grupo de referência, foi possível verificar que:

- i. indivíduos portadores de genótipos HLA homozigotos ou raros, especialmente no locus HLA-DR, estão presentes em maior número nos grupos com concentração de receptores nas faixas de maior tempo de concorrência e menores índices de seleção e entre os grupos de não selecionados, o que configura um indício de acúmulo na lista de espera. Visto que o Sistema de Pontos, que é o critério central do Módulo de Transplante de Rim, considera simplesmente as incompatibilidades do receptor em relação ao doador, mostra-se necessário implementar regras específicas para estes casos;
- ii. receptores cujo grupo sanguíneo é O também têm maior chance de permanecer mais tempo em lista de espera participando de poucas listas de *crossmatch* com doadores falecidos. Provavelmente, isso está associado à possibilidade de participar da seleção quando há apenas compatibilidade, em detrimento da identidade ABO, colocando o grupo O em desvantagem. Um regime especial, talvez limitando a participação do demais grupos quando o doador for do grupo O, seria capaz de diminuir essa distorção;

- iii. assim como nos casos anteriores, receptores que apresentam nível de sensibilização contra antígenos HLA acima de 80%, os chamados hipersensibilizados, foram detectados em maior proporção nos grupos com maior tempo em espera. Essa é uma evidência de que utilizar o nível de sensibilização apenas como critério de desempate na classificação dos receptores não tem sido suficiente para viabilizar a participação desse grupo naturalmente desfavorecido. Sendo assim, é preciso abordar este critério de uma outra forma que não o desempate;
- iv. idade, sexo e cor não foram aspectos discriminantes entre os receptores, ocorrendo em proporções semelhantes em todos os grupos. Felizmente, não há indícios de prejuízos ou benefícios relacionados a tais características.

Assim, em observância aos objetivos do presente estudo, pode-se concluir que, apesar do Brasil ocupar as melhores posições em rankings mundiais de realização de transplantes e dos bons resultados em termos de sobrevida do paciente e do enxerto apresentados ao longo do tempo, a forma como a política de alocação de rins de doadores falecidos está organizada atualmente prejudica a equidade no acesso ao transplante. Portanto, há espaço para a promoção de mudanças nos critérios em busca do equilíbrio entre equidade de acesso e efetividade do sistema, um aspecto internacionalmente pretendido e objeto constante de investigações científicas.

Das limitações do presente estudo, pode-se destacar o fato de ser uma análise de parte de um único centro, a seção assistida pelo IGEN da Regional I do SET-SP. Assim, os resultados aqui obtidos não devem refletir nem a situação do estado de São Paulo como um todo, nem a do Brasil. Contudo, trata-se da maior lista de espera do país, portanto há relevância nos achados aqui apresentados. Outra limitação diz respeito a não terem sido exploradas outras questões ligadas aos critérios de alocação, como a presença de diabetes entre os receptores, e o retransplante, ou seja, o retorno à lista de espera após a perda de um enxerto.

Por fim, como desdobramentos deste projeto pode-se aprofundar as análises relacionadas à frequência HLA na população a fim de buscar novas soluções para alocação dos órgãos de doador falecido. Outra possibilidade é a de realizar testes e simulações com os critérios de alocação ajustados de acordo com os achados, visando medir as consequências de alterações que porventura sejam realizadas. Seria também de grande valor reproduzir este estudo em outras regiões do Brasil para que se tenha uma visão global do desempenho do Sistema Nacional de Transplantes e, eventualmente, provocar mudanças que beneficiarão a todos.

8 REFERÊNCIAS

1. Linden PK. History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):165–84.
2. White SL, Hirth R, Mahillo B, Domínguez-Gil B, Delmonico FL, Noel L, et al. The global diffusion of organ transplantation: trends, drivers and policy implications. *Bull World Health Organ.* 2014;92(11):826–35.
3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo; 2016.
4. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2017). Registro Brasileiro de Transplantes. 2017.
5. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Jr. H, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):472–84.
6. Machado EL, Gomes IC, Acurcio F de A, César CC, Almeida MC de M, Cherchiglia ML. Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2012;28(12):2315–26.
7. Machado EL, Cherchiglia ML, Acúrcio F de A. Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG, Brasil), 2000-2005. *Cien Saude Colet.* 2011;16(3):1981–92.
8. Cruz-Ramírez M, Hervás-Martínez C, Fernández JC, Briceño J, de la Mata M. Predicting patient survival after liver transplantation using evolutionary multi-objective artificial neural networks. *Artif Intell Med.* 2013;58(1):37–49.
9. Tang H, Poynton MR, Hurdle JF, Baird BC, Koford JK, Goldfarb-Rumyantzev AS. Predicting three-year kidney graft survival in recipients with systemic lupus erythematosus. *ASAIO J.* 2011;57(4):300–9.
10. Delen D, Oztekin A, Kong Z. A machine learning-based approach to prognostic analysis of thoracic transplantations. *Artif Intell Med.* 2010;49(1):33–42.

11. BRASIL. Lei Nº 9.434, de 4 de Fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. Portal da Legislação: Leis Ordinárias. 2015. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9434.htm
12. BRASIL. Decreto Nº 2.268, de 30 de Junho de 1997. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fim de transplante e tratamento, e dá outras providências. Câmara dos Deputados: Legislação. 2015. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1997/decreto-2268-30-junho-1997-341459-publicacaooriginal-1pe.html>
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Portal Saúde Legis: Sistema de Legislação da Saúde. 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia Celular e Molecular. 7th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. 560 p.
15. Takemoto S, Port FK, Claas FHJ, Duquesnoy RJ. HLA matching for kidney transplantation. Hum Immunol. 2004;65(12):1489–505.
16. South AM, Grimm PC. Transplant immuno-diagnostics: crossmatch and antigen detection. Pediatr Nephrol. 2015.
17. SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Resolução Nº 114, de 29 de Setembro de 2014. Dispõe sobre a estrutura organizacional e operacional do Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo. Portal LEGSES-SP: Sistema de Legislação em Saúde. 2015. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2014/iels.out.14/Iels193/E_R-SS-114-REP_290914.pdf
18. Pereira LA, Monteiro F, Scanduzzi MC. Sistema Estadual de Transplantes em São Paulo: histórico, resultados e perspectivas. Rev adm saúde. 2006;8(30):7–24.

19. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução Nº 2.173, de 15 de dezembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica. Portal Médico. 2018. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2017/2173>
20. Gerbase-DeLima M, de Marco R. Critérios de alocação de rim de doador falecido no Estado de São Paulo. In: Medina Pestana JO, Sandes Freitas TV, Tedesco Silva Junior H, editors. Transplante Renal – Manual Prático. São Paulo: Livraria Balieiro; 2014. p. 90–101.
21. Peres Penteado A, Molina Cohrs F, Diniz Hummel A, Erbs J, Maciel RF, Feijó Ortolani CL, et al. Kidney transplantation process in Brazil represented in business process modeling notation. *Transplant Proc.* 2015;47(4):963–6.
22. de Souza PS, David-Neto E, Panajotopolous N, Agena F, Rodrigues H, Ronda C, et al. Dynamics of anti-human leukocyte antigen antibodies after renal transplantation and their impact on graft outcome. *Clin Transplant.* 2014;28(11):1234–43.
23. de Andrade LGM, Garcia PD, Contti MM, da Silva AL, Banin VB, Duarte J da C, et al. Os 600 transplantes renais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC da FMB) - UNESP: Mudanças ao longo do tempo. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):194–200.
24. Pestana JM. Desfechos clínicos de 11.436 transplantes renais realizados em centro único - Hospital do Rim. *J Bras Nefrol.* 2017;39(3):287–95.
25. Machado EL, Caiaffa WT, César CC, Gomes IC, Andrade EIG, de Assis Acúrcio F, et al. Iniquidades no acesso ao transplante renal para pacientes com doença renal crônica terminal no Brasil. *Cad Saude Publica.* 2011;27(SUPPL.2):284–97.
26. Batista CMM, Moreira RSL, Pessoa JLE, Ferraz AS, Roza B de A, Batista CMM, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para o transplante renal. *Acta Paul Enferm.* 2017;30(3):280–6.

27. Gerbase De-Lima M, De Marco R. Testes imunológicos pré e pós-transplante renal. In: Medina Pestana JO, Sandes Freitas TV, Tedesco Silva Junior H, editors. Transplante Renal – Manual Prático. São Paulo: Livraria Balieiro; 2014. p. 27–44.
28. Chopra B, Sureshkumar KK. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant*. 2015;5(2):38–43.
29. Fuggle S V, Johnson RJ, Bradley JA, Rudge CJ. Impact of the 1998 UK National Allocation Scheme for Deceased Heartbeating Donor Kidneys. *Transplantation*. 2010;89(4):372–8.
30. Johnson RJ, Fuggle S V, Mumford L, Bradley JA, Forsythe JLR, Rudge CJ. A New UK 2006 National Kidney Allocation Scheme for Deceased Heart-Beating Donor Kidneys. *Transplantation*. 2010;89(4):387–94.
31. Vranic GM, Ma JZ, Keith DS. The Role of Minority Geographic Distribution in Waiting Time for Deceased Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(11):2526–34.
32. Roodnat JI, van de Wetering J, Claas FH, Ijzermans J, Weimar W. Persistently low transplantation rate of ABO blood type O and highly sensitised patients despite alternative transplantation programs. *Transpl Int*. 2012;25(9):987–93.
33. Le Page AK, Johnstone LM, Kennedy SE. Australian deceased donor kidney allocation protocols: Transplant waiting and graft quality for children and adolescents. *Pediatr Transplant*. 2015;19(6):588–94.
34. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Smith JM, Hanley JA. Impact of HLA mismatch at first kidney transplant on lifetime with graft function in young recipients. *Am J Transplant*. 2014;14(4):876–85.
35. Giessing M, Muller D, Winkelmann B, Roigas J, Loening S a. Kidney transplantation in children and adolescents. *Transplant Proc*. 2007;
36. Garcia C, Pestana JM, Martins S, Nogueira P, Barros V, Rohde R, et al. Collaborative Brazilian pediatric renal transplant registry (CoBrazPed-RTx): A report from 2004 to 2013. *Transplant Proc*. 2015;47(4):950–3.

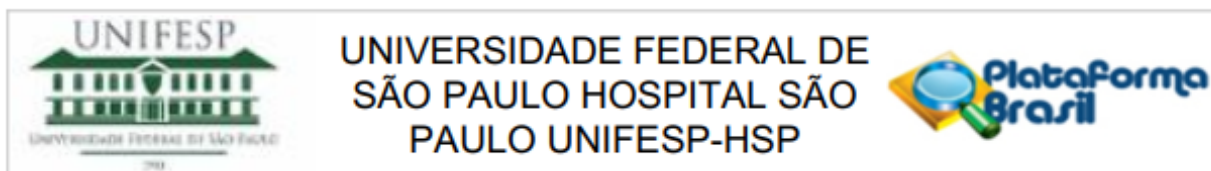
37. Wade TD. Refining gold from existing data. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):181–5.
38. Yoo I, Alafaireet P, Marinov M, Pena-Hernandez K, Gopidi R, Chang J-F, et al. Data mining in healthcare and biomedicine: a survey of the literature. *J Med Syst*. 2012;36(4):2431–48.
39. Esfandiari N, Babavalian MR, Moghadam A-ME, Tabar VK. Knowledge discovery in medicine: Current issue and future trend. *Expert Syst Appl*. 2014;41(9):4434–63.
40. Adler-Milstein J, Jha AK. Healthcare’s “Big Data” Challenge. *Am J Manag Care*. 2013;19(7):537–9.
41. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75(4):291–455.
42. Han J, Kamber M, Pei J. *Data Mining: Concepts and Techniques*. 3rd ed. Waltham (MA): Morgan Kaufmann, Elsevier; 2012.
43. Breunig MM, Kriegel H-P, Ng RT, Sander J. LOF: Identifying Density-Based Local Outliers. In: *Proceedings of the ACM SIGMOD 2000 Int Conf On Management of Data*. Dallas (TX); 2000. p. 1–12.
44. Kaufman L, Rousseeuw PJ. Partitioning Around Medoids (Program PAM). In: *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*. 1st ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 1990. p. 68–125.
45. Charrad M, Ghazzali N, Boiteau V, Niknafs A. NbClust: An R Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set. *J Stat Softw*. 2014;61(6).
46. Davies DL, Bouldin DW. A Cluster Separation Measure. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 1979;PAMI-1(2):224–7.
47. Calinski T, Harabasz J. A dendrite method for cluster analysis. *Commun Stat - Theory Methods*. 1974;3(1):1–27.
48. Rousseeuw PJ. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J Comput Appl Math*. 1987;20(C):53–65.

49. Agresti A. Multicategory Logit Models. In: *An Introduction to Categorical Data Analysis*. 2nd ed. Hoboken (NJ): Wiley-Interscience; 2007. p. 173–203.
50. Oniscu GC, Ramanan R, Wu D, Gibbons A, Li B, Tomson C, et al. Access to Transplantation and Transplant Outcome Measures (ATTOM): study protocol of a UK wide, in-depth, prospective cohort analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010377.
51. Knight SR, Metcalfe L, O'Donoghue K, Ball ST, Beale A, Beale W, et al. Defining Priorities for Future Research: Results of the UK Kidney Transplant Priority Setting Partnership. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162136.
52. Broeders N, Racapé J, Hamade A, Massart A, Hoang AD, Mikhalski D, et al. A new HLA allocation procedure of kidneys from deceased donors in the current era of immunosuppression. *Transplant Proc*. 2015;47(2):267–74.
53. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, et al. Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data From the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2097–105.
54. Weitz M, Sazpinar O, Schmidt M, Neuhaus TJ, Maurer E, Kuehni C, et al. Balancing competing needs in kidney transplantation: does an allocation system prioritizing children affect the renal transplant function? *Transpl Int*. 2017;30(1):68–75.
55. Muller E, Thomson D, McCurdie F. Transplantation in South Africa. *Transplantation*. 2015;99(4):643–5.
56. Celebi ZK, Akturk S, Erdogan S, Kemaloglu B, Toz H, Polat KY, et al. Urgency Priority in Kidney Transplantation: Experience in Turkey. *Transplant Proc*. 2015;47(5):1269–72.
57. Tambur AR, Haarberg KMK, Friedewald JJ, Leventhal JR, Cusick MF, Jaramillo A, et al. Unintended Consequences of the New National Kidney Allocation Policy in the United States. *Am J Transplant*. 2015;15(9):2465–9.

58. Stewart DE, Kucheryavaya AY, Klassen DK, Turgeon NA, Formica RN, Aeder MI. Changes in Deceased Donor Kidney Transplantation One Year After KAS Implementation. *Am J Transplant*. 2016;16(6):1834–47.
59. Bae S, Massie AB, Luo X, Anjum S, Desai NM, Segev DL. Changes in Discard Rate After the Introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI). *Am J Transplant*. 2016;16(7):2202–7.
60. Patzer RE, Smith K, Basu M, Gander J, Mohan S, Escoffery C, et al. The ASCENT (Allocation System Changes for Equity in Kidney Transplantation) Study: A Randomized Effectiveness-Implementation Study to Improve Kidney Transplant Waitlisting and Reduce Racial Disparity. *Kidney Int Reports*. 2017;2(3):433–41.
61. Parsons RF, Locke JE, Redfield RR, Roll GR, Levine MH. Kidney transplantation of highly sensitized recipients under the new kidney allocation system: A reflection from five different transplant centers across the United States. *Hum Immunol*. 2017;78(1):30–6.
62. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012). Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo; 2012.
63. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2006-2013). Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo; 2013.
64. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2007 - 2014). Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo; 2014.
65. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2008-2015). Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo; 2015.
66. Orlandi PF, Cristelli MP, Aldworth CAR, Freitas TV de S, Felipe CR, Silva Junior HT, et al. Long-term outcomes of elderly kidney transplant recipients. *J Bras Nefrol*. 2015;37(2):212–20.

67. Dreyer GJ, Hemke AC, Reinders MEJ, de Fijter JW. Transplanting the elderly: Balancing aging with histocompatibility. *Transplant Rev.* 2015;29(4):205–11.
68. Adler JT, Hyder JA, Elias N, Nguyen LL, Markmann JF, Delmonico FL, et al. Socioeconomic status and ethnicity of deceased donor kidney recipients compared to their donors. *Am J Transplant.* 2015;15(4):1061–7.
69. Taber DJ, Hamed M, Rodrigue JR, Gebregziabher MG, Srinivas TR, Baliga PK, et al. Quantifying the Race Stratified Impact of Socioeconomics on Graft Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016;100(7):1550–7.
70. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The risk of transplant failure with hla mismatch in first adult kidney allografts from deceased donors. *Transplantation.* 2016;100(5):1094–102.
71. Stegall MD, Stock PG, Andreoni K, Friedewald JJ, Leichtman AB. Why do we have the kidney allocation system we have today? A history of the 2014 kidney allocation system. *Hum Immunol.* 2017;78(1):4–8.
72. Courtney AE, Maxwell AP. The Challenge of Doing What Is Right in Renal Transplantation: Balancing Equity and Utility. *Nephron Clin Pract.* 2009;111(1):c62–8.

ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e Hospital São Paulo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PROJETO minerH: MINERAÇÃO DE DADOS DE PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA INVESTIGAÇÃO DO IMPACTO DOS CRITÉRIOS DE ALOCAÇÃO DE RINS NA EQUIDADE DO ACESSO AO TRANSPLANTE

Pesquisador: Karoline da Silva Bonome

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50132515.3.0000.5505

Instituição Proponente: Departamento de Informática em Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.319.418

Apresentação do Projeto:

Nº CEP: 1285/2015

APÊNDICE A – Resultados dos índices de validação para os diferentes arranjos de agrupamento dos receptores em lista de espera

As tabelas a seguir apresentam os valores dos 26 índices calculados através do pacote R NbClust, utilizado para a definição do número ideal de clusters entre os receptores selecionados e não selecionados incluídos no estudo. Na publicação de Charrad et al(45) todos os índices são detalhadamente descritos, entretanto, para facilitar o entendimento das tabelas, a seguir apresenta-se um resumo dos critérios adotados pelos índices de validação.

- 1) Índice de Calinski e Harabasz (CH) – valor máximo alcançado
- 2) Índice Duda (duda) – menor número de *clusters* em que o valor do índice seja maior que o valor crítico
- 3) Pseudo t^2 (pseudot2) – menor número de *clusters* em que o valor do índice seja menor que o valor crítico
- 4) Índice C (cindex) – valor mínimo alcançado
- 5) Índice Beale (beale) – número de *clusters* em que o valor crítico do índice seja maior que o nível de significância de 0,10
- 6) *Cubic Clustering Criterion* (CCC) – valor máximo alcançado
- 7) Índice de ponto bisserial (ptbiserial) – valor mínimo alcançado
- 8) Índice de Davies-Bouldin (DB) – valor mínimo alcançado
- 9) Índice de Frey (frey) – hierárquico; nível anterior ao primeiro valor do índice menor que 1,0
- 10) Índice Hartigan (hartigan) – hierárquico; diferença máxima entre níveis do índice
- 11) Índice Ratkowsky (ratkowsky) – valor máximo alcançado
- 12) Índice Scott (scott) – hierárquico; diferença máxima entre níveis do índice
- 13) Índice Marriot (Marriot) – hierárquico; diferença secundária máxima entre níveis do índice
- 14) Índice Ball (ball) – hierárquico; diferença máxima entre níveis do índice
- 15) Índice Trcovw (trcovw) – hierárquico; diferença máxima entre níveis do índice
- 16) Índice Tracew (tracew) – hierárquico; diferença secundária máxima entre níveis do índice

- 17) Índice Friedman (friedman) – hierárquico; diferença máxima entre níveis do índice
- 18) Índice McClain (mcclain) – valor mínimo alcançado
- 19) Índice Runbin (rubin) – hierárquico; diferença secundária mínima entre níveis do índice
- 20) Índice KL (KL) – valor máximo alcançado
- 21) Silhueta (silhouette) – valor máximo alcançado
- 22) *D-index* (dindex) – método gráfico
- 23) Índice Dunn (dunn) – valor máximo alcançado
- 24) Estatística Γ de Hubert (hubert) – método gráfico
- 25) *SDindex* (sdindex) – valor mínimo alcançado
- 26) Índice SDbw (sdbw) – valor mínimo alcançado

Serão apresentadas, também, as medidas de qualidade dos *clusters* obtidas após a definição do arranjo ótimo, sendo elas:

- máxima dissimilaridade – maior diferença entre um objeto dentro de um *cluster* e seu objeto representante (medoide); quanto menor a máxima dissimilaridade, mais bem alocados estão os objetos do *cluster*;
- dissimilaridade média – média das diferenças entre os objetos dentro de um *cluster* e seu medoide;
- diâmetro – dissimilaridade máxima entre objetos dentro de um *cluster*; quanto menor o diâmetro, ou seja, quanto mais compacto for o *cluster*, maior a similaridade entre os objetos do *cluster*.
- separação – dissimilaridade mínima entre objetos de *clusters* diferentes; quanto maior a separação, maior a dissimilaridade entre os *clusters* do arranjo.

Tabela A1 – Índices de validação calculados para o conjunto de receptores selecionados no intervalo de arranjos proposto no estudo ($k = [2,10]$ *clusters*). Os resultados em destaque correspondem ao número de *clusters* sugerido pelo índice.

NÚMERO DE CLUSTERS	ÍNDICES				
	KL	CH	hartingan	CCC	scott
2	3,627	928,038	6074,708	40,089	19329,09
3	2,007	3830,453	2106,892	62,045	26723,23
4	0,409	3884,525	669,531	47,665	31162,18
5	0,713	3308,477	52,4378	28,065	32561,34
6	1,287	2673,188	312,343	7,655	32710,44
7	0,360	2360,817	5607,753	-5,217	33187,55
8	4,010	4151,540	100,331	33,751	42233,00
9	1,341	3687,3450	286,598	22,263	42408,64
10	0,312	3418,989	3564,754	14,585	43141,80
	marriot	trcovw	tracew	friedman	rubin
2	2389166482	1278896002	54296,45	5,923	3,462
3	2265215730	266168017	31749,34	9,814	5,920
4	2397011735	264205288	25474,19	13,862	7,378
5	3180313489	230165334	23624,63	15,537	7,956
6	4500537793	230165891	23480,64	15,731	8,005
7	5793488260	205857222	22653,09	16,115	8,297
8	2628970026	54332199	13679,78	27,654	13,740
9	3259681281	53750315	13521,08	27,937	13,901
10	3693820649	53912612	13082,40	29,450	14,367
	cindex	DB	silhouette	ratkowsky	ball
2	0,276	0,806	0,345	0,220	27148,225
3	0,258	0,758	0,314	0,381	10583,113
4	0,315	0,876	0,329	0,368	6368,547
5	0,314	0,826	0,286	0,336	4724,926
6	0,314	0,836	0,276	0,308	3913,440
7	0,314	0,776	0,261	0,289	3236,156
8	0,299	0,863	0,318	0,312	1709,973
9	0,299	0,852	0,313	0,295	1502,342
10	0,298	0,912	0,303	0,281	1308,240

Tabela A1 – Índices de validação calculados para o conjunto de receptores selecionados (continuação).

NÚMERO DE CLUSTERS	ÍNDICES				
	duda	duda_critical	pseudot2	pseudot2_critical	sdindex
2	0,583	0,654	5890,024	4341,181	1,263
3	0,777	0,652	2043,716	3794,735	1,139
4	0,444	0,607	1371,756	709,504	1,213
5	0,912	0,583	60,616	447,360	1,134
6	0,439	0,581	770,428	434,793	1,223
7	0,557	0,651	5172,365	3481,322	1,318
8	0,639	0,548	192,606	281,363	1,289
9	0,657	0,597	448,515	577,887	1,618
10	0,439	0,641	4743,155	2080,236	1,678
	beale	beale_critical	ptbiseri	frey*	mcclain
2	0,716	0,488	0,283	0,310	0,048
3	0,287	0,751	0,578	1,107	0,208
4	1,249	0,287	0,618	3,198	0,326
5	0,097	0,908	0,616	3,100	0,334
6	1,273	0,280	0,615	6,314	0,335
7	0,796	0,451	0,614	1,001	0,339
8	0,561	0,571	0,577	1,011	0,907
9	0,522	0,593	0,577	1,673	0,908
10	1,275	0,279	0,574	1,003	0,922
	sdbw	dunn			
2	1,226	0,0051			
3	0,791	0,0058			
4	0,804	0,0079			
5	0,584	0,0079			
6	0,456	0,0079			
7	0,379	0,0079			
8	0,372	0,0042			
9	0,314	0,0042			
10	0,311	0,0042			

* Os resultados do índice indicam que não há uma divisão apropriada para o conjunto de dados.

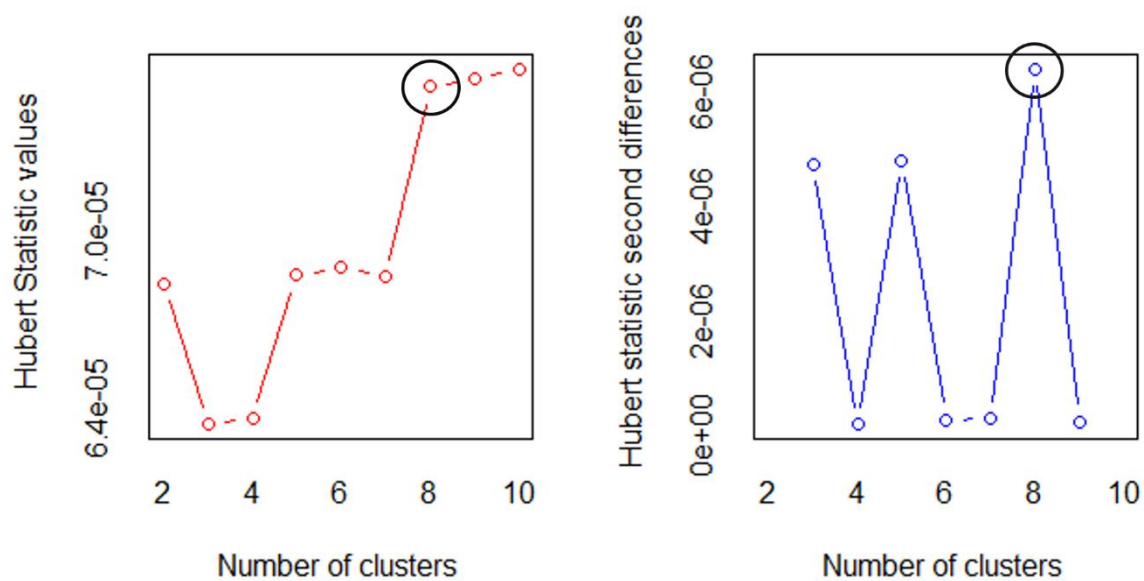


Figura A1 – Resultado do índice Hubert para o conjunto de receptores selecionados, sugerindo 8 como o número ideal de *clusters*.

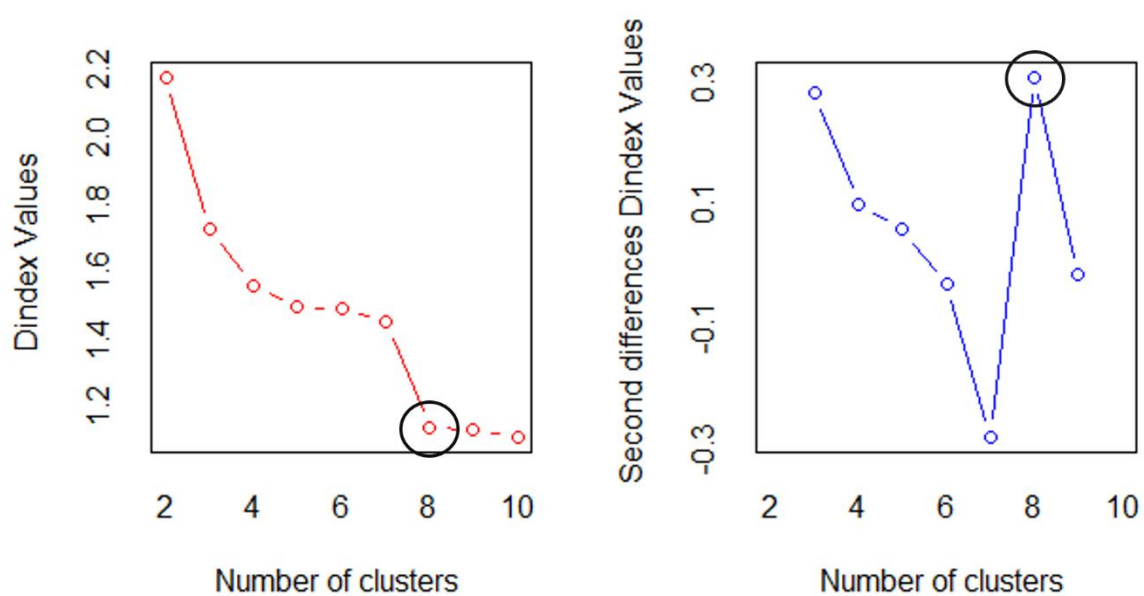


Figura A2 – Resultado do *D-index* para o conjunto de receptores selecionados, sugerindo 8 como o número ideal de *clusters*.

Tabela A2 – Índices de validação calculados para o conjunto de receptores selecionados identificados como *outliers* no intervalo de arranjos proposto no estudo ($k = [2,10]$ *clusters*). Os resultados em destaque correspondem ao número de *clusters* sugerido pelo índice.

NÚMERO DE CLUSTERS	ÍNDICES				
	KL	CH	hartingan	CCC	scott
2	2,689	222,176	809,772	-24,746	1762,520
3	0,689	599,719	70,698	-22,174	2620,052
4	0,827	449,473	6,866	-28,908	2753,439
5	0,557	340,674	899,658	-48,056	2767,192
6	0,865	682,273	2215,847	-31,997	5548,532
7	365,712	2121,050	157,195	2,429	6808,186
8	0,042	2107,615	16,704	2,490	6974,805
9	1,795	1873,517	57,320	-1,125	6993,906
10	0,539	1760,109	4,635	-2,998	7248,860
	marriot	trcovw	Tracew	friedman	rubin
2	22886624618	138178790094	487966,76	2,644	1,723
3	23087729958	48257947391	277423,42	5,714	3,031
4	36230021132	43151192006	260168,73	6,456	3,232
5	55885795414	42673220551	258502,06	6,537	3,253
6	5966365359	10175570506	140068,27	35,367	6,003
7	2499502468	1083765369	45410,04	50,152	18,516
8	2793484430	828151630	39555,18	53,945	21,256
9	3472892892	803404270	38942,11	54,421	21,591
10	3377754253	707184522	36944,33	61,573	22,759
	cindex	DB	silhouette	ratkowsky	ball
2	0,131	0,067	0,890	0,160	243983,380
3	0,227	0,355	0,766	0,245	92474,472
4	0,268	0,294	0,718	0,217	65042,182
5	0,268	0,142	0,719	0,195	51700,412
6	0,138	0,349	0,735	0,374	23344,711
7	0,201	0,311	0,756	0,364	6487,149
8	0,204	0,349	0,738	0,341	4944,398
9	0,204	0,316	0,739	0,322	4326,901
10	0,218	0,401	0,581	0,307	3694,433

Tabela A2 – Índices de validação calculados para o conjunto de receptores selecionados identificados como *outliers* (continuação).

NÚMERO DE CLUSTERS	ÍNDICES				
	duda	duda_critical	pseudot2	pseudot2_critical	sdindex
2	0,568	0,606	809,013	692,560	0,158
3	0,124	-0,062	63,624	-153,299	0,481
4	33,325	-0,743	-0,970	-2,346	0,181
5	0,540	0,606	897,006	686,540	0,101
6	0,312	0,581	1311,088	430,214	0,158
7	0,249	0,296	117,623	92,628	0,181
8	0,208	-0,191	22,845	-37,447	0,178
9	0,943	0,577	33,360	406,659	0,182
10	38,241	-0,326	-3,895	-16,278	0,382
	beale	beale_critical	ptbiserial	frey	mcclain
2	0,758	0,469	0,399	71,678	0,0002
3	6,362	0,008	0,600	52,645	0,0045
4	-0,485	1,000	0,600	255,777	0,0046
5	0,849	0,428	0,600	5,622	0,0046
6	2,196	0,112	0,674	0,110	0,2443
7	2,941	0,059	0,718	1,473	0,2184
8	3,264	0,074	0,718	2,845	0,2186
9	0,060	0,942	0,718	1,645	0,2186
10	-0,779	1,000	0,709	6,997	0,2253
	sdbw	dunn			
2	0,412	0,323			
3	1,429	0,080			
4	0,417	0,094			
5	0,125	0,094			
6	0,112	0,045			
7	0,110	0,048			
8	0,066	0,049			
9	0,042	0,049			
10	0,044	0,041			

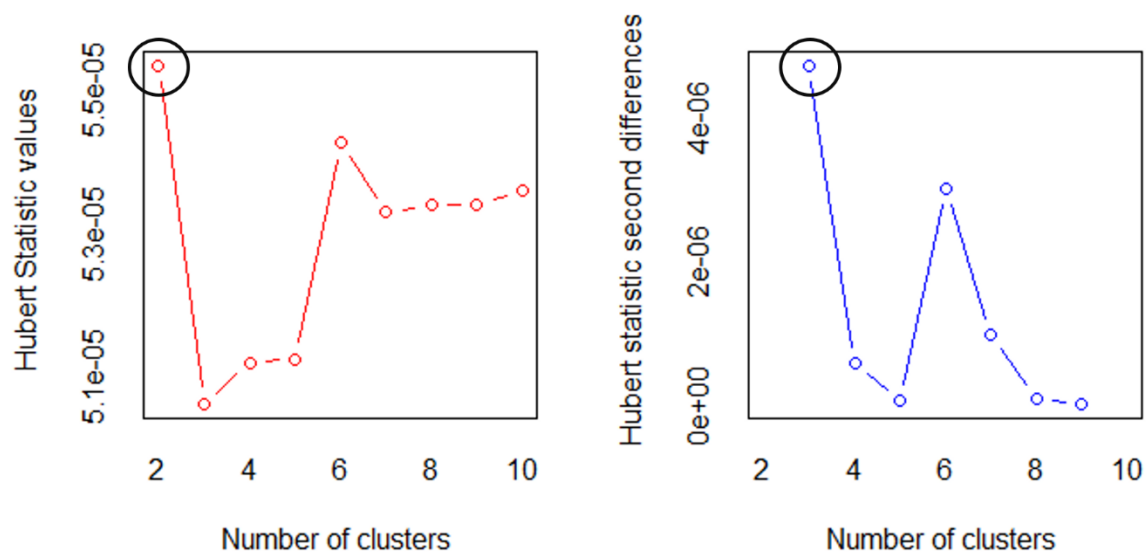


Figura A3 – Resultado do índice Hubert para o conjunto de receptores identificados como *outliers*, sugerindo 3 como o número ideal de *clusters*.

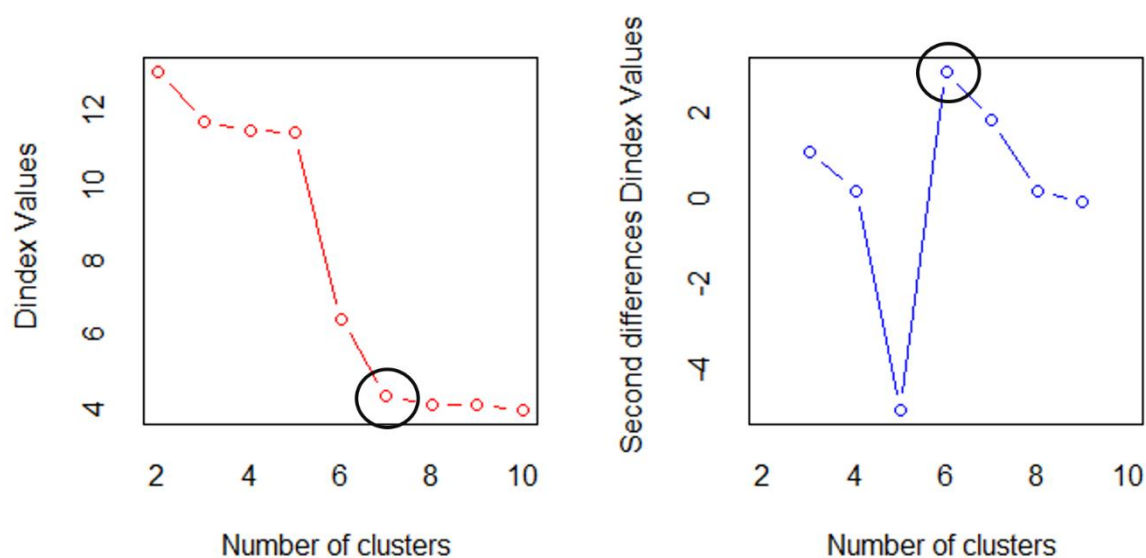


Figura A4 – Resultado do índice Hubert para o conjunto de receptores identificados como *outliers*, sugerindo 7 como o número ideal de *clusters*.

Tabela A3 – Valores médios de silhueta para o teste com o conjunto de receptores não selecionados em um intervalo de arranjos de $k = [2,10]$ *clusters*. O valor em destaque corresponde à sugestão do índice.

NÚMERO DE CLUSTERS	SILHUETA MÉDIA
2	0,685
3	0,600
4	0,510
5	0,547
6	0,566
7	0,580
8	0,588
9	0,585
10	0,590

Tabela A4 – Medidas de qualidade pós-execução do agrupamento com o algoritmo PAM para o conjunto de receptores selecionados, divididos em três *clusters*.

CLUSTER	TAMANHO	MÁXIMA DISSIMILARIDADE	DISSIMILARIDADE MÉDIA	DIÂMETRO	SEPARAÇÃO
S1	3886	1,288	0,579	2,420	0,006
S2	2759	3,245	0,807	4,280	0,006
S3	1911	3,022	0,901	4,020	0,012

Tabela A5 – Medidas de qualidade pós-execução do agrupamento com o algoritmo PAM para o conjunto de receptores selecionados identificados como *outliers*, divididos em dois *clusters*.

CLUSTER	TAMANHO	MÁXIMA DISSIMILARIDADE	DISSIMILARIDADE MÉDIA	DIÂMETRO	SEPARAÇÃO
S4	599	13,652	0,567	14,103	0,039
S5	470	1,030	0,276	1,617	0,039

Tabela A6 – Medidas de qualidade pós-execução do agrupamento com o algoritmo PAM para o conjunto de receptores não seleccionados, divididos em dois *clusters*.

CLUSTER	TAMANHO	MÁXIMA DISSIMILARIDADE	DISSIMILARIDADE MÉDIA	DIÂMETRO	SEPARAÇÃO
NS1	1860	6,201	0,838	6,922	0,007
NS2	6267	0,721	0,222	0,964	0,007

APÊNDICE B – Frequências dos genótipos HLA-A, -B e -DR entre os doadores falecidos adultos

As tabelas a seguir apresentam as frequências absoluta, relativa e ocorrências por ano de cada um dos genótipos HLA-A, -B e -DR encontrados na amostra de doadores falecidos adultos deste estudo, e suas respectivas categorias definidas de acordo com os critérios apresentados na seção de Métodos. Genótipos raros com frequência igual a zero são aqueles presentes apenas no grupo de receptores e que foram incluídos para utilização no processo de modelagem do estudo.

Tabela B1 – Frequências e respectivas categorias dos 210 genótipos HLA-A no grupo de doadores falecidos adultos

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
A2A2	323	0,74	29,36	homozigoto
A24A24	53	0,12	4,82	homozigoto
A3A3	47	0,11	4,27	homozigoto
A1A1	37	0,08	3,36	homozigoto
A30A30	30	0,07	2,73	homozigoto
A11A11	20	0,05	1,82	homozigoto
A23A23	19	0,04	1,73	homozigoto
A68A68	19	0,04	1,73	homozigoto
A29A29	13	0,03	1,18	homozigoto
A31A31	13	0,03	1,18	homozigoto
A26A26	11	0,03	1,00	homozigoto
A33A33	10	0,02	0,91	homozigoto
A32A32	5	0,01	0,45	homozigoto
A66A66	3	0,01	0,27	homozigoto
A74A74	3	0,01	0,27	homozigoto
A34A34	2	0,00	0,18	homozigoto
A36A36	2	0,00	0,18	homozigoto
A25A25	1	0,00	0,09	homozigoto
A80A80	1	0,00	0,09	homozigoto
A2A24	226	0,52	20,55	frequente
A2A3	201	0,46	18,27	frequente
A1A2	188	0,43	17,09	frequente
A2A30	165	0,38	15,00	frequente
A2A68	146	0,33	13,27	frequente
A2A23	141	0,32	12,82	frequente
A2A29	126	0,29	11,45	frequente
A11A2	111	0,25	10,09	frequente

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
A2A31	96	0,22	8,73	frequente
A2A26	79	0,18	7,18	frequente
A24A3	78	0,18	7,09	frequente
A2A33	75	0,17	6,82	frequente
A1A24	66	0,15	6,00	frequente
A1A3	65	0,15	5,91	frequente
A2A32	65	0,15	5,91	frequente
A3A30	61	0,14	5,55	frequente
A23A3	59	0,13	5,36	frequente
A1A23	54	0,12	4,91	frequente
A1A30	54	0,12	4,91	frequente
A24A30	54	0,12	4,91	frequente
A29A3	54	0,12	4,91	frequente
A3A68	53	0,12	4,82	frequente
A24A68	52	0,12	4,73	frequente
A11A24	49	0,11	4,45	frequente
A30A68	46	0,11	4,18	frequente
A1A31	43	0,10	3,91	frequente
A11A30	43	0,10	3,91	frequente
A2A74	43	0,10	3,91	frequente
A11A3	40	0,09	3,64	frequente
A1A68	39	0,09	3,55	frequente
A23A24	38	0,09	3,45	frequente
A24A29	38	0,09	3,45	frequente
A1A11	37	0,08	3,36	frequente
A23A68	37	0,08	3,36	frequente
A3A31	37	0,08	3,36	frequente
A1A29	34	0,08	3,09	frequente
A23A30	34	0,08	3,09	frequente
A2A66	31	0,07	2,82	frequente
A1A32	30	0,07	2,73	frequente
A24A26	30	0,07	2,73	frequente
A24A31	30	0,07	2,73	frequente
A31A68	30	0,07	2,73	frequente
A1A33	29	0,07	2,64	intermediário
A26A3	29	0,07	2,64	intermediário
A11A23	28	0,06	2,55	intermediário
A29A68	27	0,06	2,45	intermediário
A23A33	26	0,06	2,36	intermediário
A3A32	25	0,06	2,27	intermediário
A30A31	25	0,06	2,27	intermediário
A1A26	24	0,05	2,18	intermediário
A23A29	24	0,05	2,18	intermediário

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
A24A33	23	0,05	2,09	intermediário
A29A30	23	0,05	2,09	intermediário
A11A33	22	0,05	2,00	intermediário
A11A68	22	0,05	2,00	intermediário
A2A25	22	0,05	2,00	intermediário
A2A34	22	0,05	2,00	intermediário
A29A32	22	0,05	2,00	intermediário
A11A31	21	0,05	1,91	intermediário
A24A32	21	0,05	1,91	intermediário
A2A36	20	0,05	1,82	intermediário
A26A68	20	0,05	1,82	intermediário
A29A31	20	0,05	1,82	intermediário
A30A33	20	0,05	1,82	intermediário
A33A68	20	0,05	1,82	intermediário
A11A29	19	0,04	1,73	intermediário
A23A31	19	0,04	1,73	intermediário
A3A33	19	0,04	1,73	intermediário
A32A68	19	0,04	1,73	intermediário
A11A26	18	0,04	1,64	intermediário
A23A26	18	0,04	1,64	intermediário
A11A32	17	0,04	1,55	intermediário
A26A30	17	0,04	1,55	intermediário
A3A66	17	0,04	1,55	intermediário
A31A33	17	0,04	1,55	intermediário
A30A74	16	0,04	1,45	intermediário
A25A3	15	0,03	1,36	intermediário
A30A32	15	0,03	1,36	intermediário
A23A32	14	0,03	1,27	intermediário
A26A29	13	0,03	1,18	intermediário
A26A31	13	0,03	1,18	intermediário
A1A66	12	0,03	1,09	intermediário
A25A30	12	0,03	1,09	intermediário
A29A33	12	0,03	1,09	intermediário
A33A74	12	0,03	1,09	intermediário
A1A74	11	0,03	1,00	intermediário
A23A74	11	0,03	1,00	intermediário
A26A33	11	0,03	1,00	intermediário
A25A68	10	0,02	0,91	intermediário
A3A34	10	0,02	0,91	intermediário
A3A74	10	0,02	0,91	intermediário
A31A32	10	0,02	0,91	intermediário
A1A25	9	0,02	0,82	intermediário
A24A66	9	0,02	0,82	intermediário

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
A30A36	9	0,02	0,82	intermediário
A31A74	9	0,02	0,82	intermediário
A32A33	9	0,02	0,82	intermediário
A24A74	8	0,02	0,73	intermediário
A29A36	8	0,02	0,73	intermediário
A36A68	8	0,02	0,73	intermediário
A66A68	8	0,02	0,73	intermediário
A68A74	8	0,02	0,73	intermediário
A1A34	7	0,02	0,64	intermediário
A2A69	7	0,02	0,64	intermediário
A32A74	7	0,02	0,64	intermediário
A23A36	6	0,01	0,55	intermediário
A26A32	6	0,01	0,55	intermediário
A26A74	6	0,01	0,55	intermediário
A33A34	6	0,01	0,55	intermediário
A11A74	5	0,01	0,45	intermediário
A23A34	5	0,01	0,45	intermediário
A24A25	5	0,01	0,45	intermediário
A24A34	5	0,01	0,45	intermediário
A24A36	5	0,01	0,45	intermediário
A25A31	5	0,01	0,45	intermediário
A3A36	5	0,01	0,45	intermediário
A30A34	5	0,01	0,45	intermediário
A30A66	5	0,01	0,45	intermediário
A31A66	5	0,01	0,45	intermediário
A34A68	5	0,01	0,45	intermediário
A34A74	5	0,01	0,45	intermediário
A11A36	4	0,01	0,36	raro
A23A66	4	0,01	0,36	raro
A25A26	4	0,01	0,36	raro
A25A29	4	0,01	0,36	raro
A25A33	4	0,01	0,36	raro
A29A34	4	0,01	0,36	raro
A31A34	4	0,01	0,36	raro
A33A66	4	0,01	0,36	raro
A1A80	3	0,01	0,27	raro
A11A25	3	0,01	0,27	raro
A11A66	3	0,01	0,27	raro
A23A25	3	0,01	0,27	raro
A25A32	3	0,01	0,27	raro
A29A74	3	0,01	0,27	raro
A3A80	3	0,01	0,27	raro
A32A66	3	0,01	0,27	raro

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
A66A74	3	0,01	0,27	raro
A68A69	3	0,01	0,27	raro
A1A36	2	0,00	0,18	raro
A2A80	2	0,00	0,18	raro
A24A69	2	0,00	0,18	raro
A24A80	2	0,00	0,18	raro
A25A74	2	0,00	0,18	raro
A26A34	2	0,00	0,18	raro
A26A66	2	0,00	0,18	raro
A29A80	2	0,00	0,18	raro
A3A69	2	0,00	0,18	raro
A31A36	2	0,00	0,18	raro
A31A69	2	0,00	0,18	raro
A32A34	2	0,00	0,18	raro
A32A36	2	0,00	0,18	raro
A68A80	2	0,00	0,18	raro
A1A69	1	0,00	0,09	raro
A11A34	1	0,00	0,09	raro
A11A69	1	0,00	0,09	raro
A23A69	1	0,00	0,09	raro
A23A80	1	0,00	0,09	raro
A25A66	1	0,00	0,09	raro
A26A36	1	0,00	0,09	raro
A26A80	1	0,00	0,09	raro
A29A66	1	0,00	0,09	raro
A3A43	1	0,00	0,09	raro
A30A80	1	0,00	0,09	raro
A32A80	1	0,00	0,09	raro
A33A36	1	0,00	0,09	raro
A34A36	1	0,00	0,09	raro
A34A80	1	0,00	0,09	raro
A69A74	1	0,00	0,09	raro
A1A43	0	0,00	0,00	raro
A11A43	0	0,00	0,00	raro
A11A80	0	0,00	0,00	raro
A2A43	0	0,00	0,00	raro
A24A43	0	0,00	0,00	raro
A25A34	0	0,00	0,00	raro
A25A36	0	0,00	0,00	raro
A29A69	0	0,00	0,00	raro
A30A43	0	0,00	0,00	raro
A30A69	0	0,00	0,00	raro
A31A43	0	0,00	0,00	raro

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
A31A80	0	0,00	0,00	raro
A32A69	0	0,00	0,00	raro
A33A69	0	0,00	0,00	raro
A33A80	0	0,00	0,00	raro
A34A66	0	0,00	0,00	raro
A34A69	0	0,00	0,00	raro
A36A66	0	0,00	0,00	raro
A36A74	0	0,00	0,00	raro
A66A69	0	0,00	0,00	raro
A66A80	0	0,00	0,00	raro
A74A80	0	0,00	0,00	raro

Tabela B2 – Frequências e respectivas categorias dos 509 genótipos HLA-B no grupo de doadores falecidos adultos

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B35B35	65	0,15	5,91	homozigoto
B15B15	64	0,15	5,82	homozigoto
B44B44	62	0,14	5,64	homozigoto
B51B51	27	0,06	2,45	homozigoto
B7B7	27	0,06	2,45	homozigoto
B40B40	20	0,05	1,82	homozigoto
B58B58	15	0,03	1,36	homozigoto
B8B8	14	0,03	1,27	homozigoto
B18B18	13	0,03	1,18	homozigoto
B14B14	11	0,03	1,00	homozigoto
B39B39	7	0,02	0,64	homozigoto
B57B57	7	0,02	0,64	homozigoto
B49B49	5	0,01	0,45	homozigoto
B52B52	5	0,01	0,45	homozigoto
B53B53	4	0,01	0,36	homozigoto
B13B13	3	0,01	0,27	homozigoto
B48B48	3	0,01	0,27	homozigoto
B50B50	3	0,01	0,27	homozigoto
B27B27	2	0,00	0,18	homozigoto
B38B38	2	0,00	0,18	homozigoto
B42B42	2	0,00	0,18	homozigoto
B37B37	1	0,00	0,09	homozigoto
B41B41	1	0,00	0,09	homozigoto
B45B45	1	0,00	0,09	homozigoto
B55B55	1	0,00	0,09	homozigoto
B56B56	0	0,00	0,00	homozigoto
B81B81	0	0,00	0,00	homozigoto
B54B54	0	0,00	0,00	homozigoto
B35B44	121	0,28	11,00	frequente
B15B35	108	0,25	9,82	frequente
B35B51	94	0,22	8,55	frequente
B15B44	86	0,20	7,82	frequente
B35B7	86	0,20	7,82	frequente
B44B51	82	0,19	7,45	frequente
B15B51	74	0,17	6,73	frequente
B15B7	64	0,15	5,82	frequente
B14B15	62	0,14	5,64	frequente
B14B35	61	0,14	5,55	frequente
B44B7	58	0,13	5,27	frequente
B15B18	55	0,13	5,00	frequente
B14B44	54	0,12	4,91	frequente

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B18B44	54	0,12	4,91	frequente
B51B7	48	0,11	4,36	frequente
B35B40	47	0,11	4,27	frequente
B35B8	47	0,11	4,27	frequente
B15B8	44	0,10	4,00	frequente
B51B8	44	0,10	4,00	frequente
B15B40	43	0,10	3,91	frequente
B18B35	42	0,10	3,82	frequente
B40B44	40	0,09	3,64	frequente
B15B53	39	0,09	3,55	frequente
B18B51	39	0,09	3,55	frequente
B44B8	39	0,09	3,55	frequente
B35B58	38	0,09	3,45	frequente
B35B39	36	0,08	3,27	frequente
B40B7	35	0,08	3,18	frequente
B7B8	34	0,08	3,09	frequente
B51B53	33	0,08	3,00	frequente
B15B49	32	0,07	2,91	frequente
B15B58	32	0,07	2,91	frequente
B42B44	32	0,07	2,91	frequente
B14B51	31	0,07	2,82	frequente
B15B57	31	0,07	2,82	frequente
B35B53	31	0,07	2,82	frequente
B35B57	31	0,07	2,82	frequente
B44B49	31	0,07	2,82	frequente
B14B7	30	0,07	2,73	frequente
B44B58	30	0,07	2,73	frequente
B14B8	29	0,07	2,64	frequente
B39B44	28	0,06	2,55	frequente
B44B57	27	0,06	2,45	frequente
B35B45	26	0,06	2,36	frequente
B39B51	26	0,06	2,36	frequente
B58B7	26	0,06	2,36	frequente
B39B7	25	0,06	2,27	frequente
B40B51	25	0,06	2,27	frequente
B44B50	25	0,06	2,27	frequente
B49B51	25	0,06	2,27	frequente
B15B52	24	0,05	2,18	frequente
B35B42	24	0,05	2,18	frequente
B27B44	23	0,05	2,09	frequente
B15B42	22	0,05	2,00	frequente
B18B8	22	0,05	2,00	frequente
B35B50	22	0,05	2,00	frequente

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B44B53	22	0,05	2,00	frequente
B14B18	21	0,05	1,91	frequente
B15B45	21	0,05	1,91	frequente
B15B50	21	0,05	1,91	frequente
B18B39	21	0,05	1,91	frequente
B35B52	21	0,05	1,91	frequente
B51B57	21	0,05	1,91	frequente
B15B39	20	0,05	1,82	frequente
B44B52	20	0,05	1,82	frequente
B57B7	20	0,05	1,82	frequente
B15B37	19	0,04	1,73	frequente
B18B7	19	0,04	1,73	frequente
B38B51	19	0,04	1,73	frequente
B40B8	19	0,04	1,73	frequente
B51B52	19	0,04	1,73	frequente
B51B58	19	0,04	1,73	frequente
B15B27	18	0,04	1,64	frequente
B35B38	18	0,04	1,64	frequente
B39B40	18	0,04	1,64	frequente
B39B57	18	0,04	1,64	frequente
B45B51	18	0,04	1,64	frequente
B50B7	18	0,04	1,64	frequente
B18B58	17	0,04	1,55	frequente
B44B45	17	0,04	1,55	frequente
B45B7	17	0,04	1,55	frequente
B13B35	16	0,04	1,45	frequente
B14B40	16	0,04	1,45	frequente
B14B58	16	0,04	1,45	frequente
B27B7	16	0,04	1,45	frequente
B38B7	16	0,04	1,45	frequente
B53B8	16	0,04	1,45	frequente
B58B8	16	0,04	1,45	frequente
B13B44	15	0,03	1,36	intermediário
B14B53	15	0,03	1,36	intermediário
B27B35	15	0,03	1,36	intermediário
B27B40	15	0,03	1,36	intermediário
B27B51	15	0,03	1,36	intermediário
B35B49	15	0,03	1,36	intermediário
B40B52	15	0,03	1,36	intermediário
B42B51	15	0,03	1,36	intermediário
B49B8	15	0,03	1,36	intermediário
B14B45	14	0,03	1,27	intermediário
B14B49	14	0,03	1,27	intermediário

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B14B50	14	0,03	1,27	intermediário
B35B41	14	0,03	1,27	intermediário
B49B7	14	0,03	1,27	intermediário
B50B51	14	0,03	1,27	intermediário
B52B7	14	0,03	1,27	intermediário
B13B7	13	0,03	1,18	intermediário
B14B52	13	0,03	1,18	intermediário
B18B57	13	0,03	1,18	intermediário
B39B58	13	0,03	1,18	intermediário
B40B57	13	0,03	1,18	intermediário
B41B7	13	0,03	1,18	intermediário
B45B53	13	0,03	1,18	intermediário
B13B15	12	0,03	1,09	intermediário
B15B38	12	0,03	1,09	intermediário
B18B27	12	0,03	1,09	intermediário
B38B44	12	0,03	1,09	intermediário
B42B7	12	0,03	1,09	intermediário
B13B51	11	0,03	1,00	intermediário
B15B55	11	0,03	1,00	intermediário
B18B40	11	0,03	1,00	intermediário
B18B45	11	0,03	1,00	intermediário
B35B37	11	0,03	1,00	intermediário
B39B49	11	0,03	1,00	intermediário
B53B58	11	0,03	1,00	intermediário
B13B14	10	0,02	0,91	intermediário
B13B18	10	0,02	0,91	intermediário
B13B57	10	0,02	0,91	intermediário
B14B42	10	0,02	0,91	intermediário
B18B49	10	0,02	0,91	intermediário
B18B53	10	0,02	0,91	intermediário
B38B8	10	0,02	0,91	intermediário
B41B44	10	0,02	0,91	intermediário
B44B55	10	0,02	0,91	intermediário
B57B8	10	0,02	0,91	intermediário
B14B39	9	0,02	0,82	intermediário
B14B57	9	0,02	0,82	intermediário
B15B41	9	0,02	0,82	intermediário
B15B48	9	0,02	0,82	intermediário
B18B55	9	0,02	0,82	intermediário
B27B39	9	0,02	0,82	intermediário
B27B50	9	0,02	0,82	intermediário
B27B58	9	0,02	0,82	intermediário
B35B48	9	0,02	0,82	intermediário

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B37B40	9	0,02	0,82	intermediário
B37B7	9	0,02	0,82	intermediário
B38B53	9	0,02	0,82	intermediário
B39B8	9	0,02	0,82	intermediário
B40B45	9	0,02	0,82	intermediário
B40B53	9	0,02	0,82	intermediário
B42B58	9	0,02	0,82	intermediário
B45B57	9	0,02	0,82	intermediário
B51B55	9	0,02	0,82	intermediário
B53B7	9	0,02	0,82	intermediário
B57B58	9	0,02	0,82	intermediário
B18B38	8	0,02	0,73	intermediário
B35B55	8	0,02	0,73	intermediário
B37B44	8	0,02	0,73	intermediário
B40B58	8	0,02	0,73	intermediário
B41B51	8	0,02	0,73	intermediário
B44B48	8	0,02	0,73	intermediário
B45B8	8	0,02	0,73	intermediário
B49B58	8	0,02	0,73	intermediário
B7B81	8	0,02	0,73	intermediário
B13B49	7	0,02	0,64	intermediário
B14B41	7	0,02	0,64	intermediário
B14B55	7	0,02	0,64	intermediário
B15B81	7	0,02	0,64	intermediário
B18B50	7	0,02	0,64	intermediário
B27B8	7	0,02	0,64	intermediário
B35B81	7	0,02	0,64	intermediário
B38B40	7	0,02	0,64	intermediário
B39B45	7	0,02	0,64	intermediário
B40B50	7	0,02	0,64	intermediário
B42B52	7	0,02	0,64	intermediário
B42B53	7	0,02	0,64	intermediário
B42B8	7	0,02	0,64	intermediário
B49B53	7	0,02	0,64	intermediário
B50B8	7	0,02	0,64	intermediário
B13B38	6	0,01	0,55	intermediário
B13B40	6	0,01	0,55	intermediário
B13B58	6	0,01	0,55	intermediário
B13B8	6	0,01	0,55	intermediário
B14B27	6	0,01	0,55	intermediário
B14B37	6	0,01	0,55	intermediário
B14B38	6	0,01	0,55	intermediário
B18B37	6	0,01	0,55	intermediário

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B18B42	6	0,01	0,55	intermediário
B18B52	6	0,01	0,55	intermediário
B40B41	6	0,01	0,55	intermediário
B40B49	6	0,01	0,55	intermediário
B40B55	6	0,01	0,55	intermediário
B41B53	6	0,01	0,55	intermediário
B41B57	6	0,01	0,55	intermediário
B41B8	6	0,01	0,55	intermediário
B42B57	6	0,01	0,55	intermediário
B50B58	6	0,01	0,55	intermediário
B53B57	6	0,01	0,55	intermediário
B55B8	6	0,01	0,55	intermediário
B13B52	5	0,01	0,45	intermediário
B27B49	5	0,01	0,45	intermediário
B27B53	5	0,01	0,45	intermediário
B38B42	5	0,01	0,45	intermediário
B39B50	5	0,01	0,45	intermediário
B39B52	5	0,01	0,45	intermediário
B39B53	5	0,01	0,45	intermediário
B41B58	5	0,01	0,45	intermediário
B49B52	5	0,01	0,45	intermediário
B49B55	5	0,01	0,45	intermediário
B50B53	5	0,01	0,45	intermediário
B51B81	5	0,01	0,45	intermediário
B52B53	5	0,01	0,45	intermediário
B53B81	5	0,01	0,45	intermediário
B14B48	4	0,01	0,36	intermediário
B14B81	4	0,01	0,36	intermediário
B27B38	4	0,01	0,36	intermediário
B27B41	4	0,01	0,36	intermediário
B27B52	4	0,01	0,36	intermediário
B27B57	4	0,01	0,36	intermediário
B35B56	4	0,01	0,36	intermediário
B37B49	4	0,01	0,36	intermediário
B37B51	4	0,01	0,36	intermediário
B37B58	4	0,01	0,36	intermediário
B38B41	4	0,01	0,36	intermediário
B40B42	4	0,01	0,36	intermediário
B42B45	4	0,01	0,36	intermediário
B44B81	4	0,01	0,36	intermediário
B45B48	4	0,01	0,36	intermediário
B45B49	4	0,01	0,36	intermediário
B45B58	4	0,01	0,36	intermediário

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B48B49	4	0,01	0,36	intermediário
B50B57	4	0,01	0,36	intermediário
B52B57	4	0,01	0,36	intermediário
B52B58	4	0,01	0,36	intermediário
B55B58	4	0,01	0,36	intermediário
B58B81	4	0,01	0,36	intermediário
B13B39	3	0,01	0,27	intermediário
B13B42	3	0,01	0,27	intermediário
B13B45	3	0,01	0,27	intermediário
B13B55	3	0,01	0,27	intermediário
B15B56	3	0,01	0,27	intermediário
B18B41	3	0,01	0,27	intermediário
B27B45	3	0,01	0,27	intermediário
B37B38	3	0,01	0,27	intermediário
B38B49	3	0,01	0,27	intermediário
B38B57	3	0,01	0,27	intermediário
B38B58	3	0,01	0,27	intermediário
B39B41	3	0,01	0,27	intermediário
B40B81	3	0,01	0,27	intermediário
B41B81	3	0,01	0,27	intermediário
B42B50	3	0,01	0,27	intermediário
B42B55	3	0,01	0,27	intermediário
B45B52	3	0,01	0,27	intermediário
B45B55	3	0,01	0,27	intermediário
B45B81	3	0,01	0,27	intermediário
B49B50	3	0,01	0,27	intermediário
B50B55	3	0,01	0,27	intermediário
B52B8	3	0,01	0,27	intermediário
B53B56	3	0,01	0,27	intermediário
B55B57	3	0,01	0,27	intermediário
B55B7	3	0,01	0,27	intermediário
B13B41	2	0,00	0,18	raro
B13B47	2	0,00	0,18	raro
B13B53	2	0,00	0,18	raro
B14B56	2	0,00	0,18	raro
B18B48	2	0,00	0,18	raro
B18B81	2	0,00	0,18	raro
B27B37	2	0,00	0,18	raro
B27B42	2	0,00	0,18	raro
B27B55	2	0,00	0,18	raro
B27B81	2	0,00	0,18	raro
B35B47	2	0,00	0,18	raro
B37B41	2	0,00	0,18	raro

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B37B48	2	0,00	0,18	raro
B37B52	2	0,00	0,18	raro
B38B45	2	0,00	0,18	raro
B39B42	2	0,00	0,18	raro
B40B54	2	0,00	0,18	raro
B41B45	2	0,00	0,18	raro
B41B52	2	0,00	0,18	raro
B42B49	2	0,00	0,18	raro
B44B56	2	0,00	0,18	raro
B45B50	2	0,00	0,18	raro
B47B58	2	0,00	0,18	raro
B48B51	2	0,00	0,18	raro
B48B52	2	0,00	0,18	raro
B48B53	2	0,00	0,18	raro
B48B7	2	0,00	0,18	raro
B48B8	2	0,00	0,18	raro
B49B57	2	0,00	0,18	raro
B49B81	2	0,00	0,18	raro
B50B52	2	0,00	0,18	raro
B50B81	2	0,00	0,18	raro
B51B56	2	0,00	0,18	raro
B51B78	2	0,00	0,18	raro
B52B56	2	0,00	0,18	raro
B53B55	2	0,00	0,18	raro
B56B8	2	0,00	0,18	raro
B7B54	2	0,00	0,18	raro
B13B27	1	0,00	0,09	raro
B13B37	1	0,00	0,09	raro
B13B50	1	0,00	0,09	raro
B13B81	1	0,00	0,09	raro
B14B47	1	0,00	0,09	raro
B14B54	1	0,00	0,09	raro
B14B73	1	0,00	0,09	raro
B15B47	1	0,00	0,09	raro
B15B78	1	0,00	0,09	raro
B15B54	1	0,00	0,09	raro
B15B59	1	0,00	0,09	raro
B15B82	1	0,00	0,09	raro
B18B47	1	0,00	0,09	raro
B18B78	1	0,00	0,09	raro
B18B73	1	0,00	0,09	raro
B18B46	1	0,00	0,09	raro
B27B48	1	0,00	0,09	raro

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B27B78	1	0,00	0,09	raro
B35B78	1	0,00	0,09	raro
B35B67	1	0,00	0,09	raro
B35B73	1	0,00	0,09	raro
B35B46	1	0,00	0,09	raro
B37B39	1	0,00	0,09	raro
B37B45	1	0,00	0,09	raro
B37B53	1	0,00	0,09	raro
B37B55	1	0,00	0,09	raro
B37B57	1	0,00	0,09	raro
B37B8	1	0,00	0,09	raro
B37B73	1	0,00	0,09	raro
B38B39	1	0,00	0,09	raro
B38B47	1	0,00	0,09	raro
B38B48	1	0,00	0,09	raro
B38B50	1	0,00	0,09	raro
B38B55	1	0,00	0,09	raro
B38B56	1	0,00	0,09	raro
B38B81	1	0,00	0,09	raro
B39B48	1	0,00	0,09	raro
B39B55	1	0,00	0,09	raro
B39B56	1	0,00	0,09	raro
B39B81	1	0,00	0,09	raro
B39B82	1	0,00	0,09	raro
B40B48	1	0,00	0,09	raro
B40B56	1	0,00	0,09	raro
B41B42	1	0,00	0,09	raro
B41B48	1	0,00	0,09	raro
B41B49	1	0,00	0,09	raro
B41B50	1	0,00	0,09	raro
B42B48	1	0,00	0,09	raro
B42B73	1	0,00	0,09	raro
B44B47	1	0,00	0,09	raro
B44B54	1	0,00	0,09	raro
B45B56	1	0,00	0,09	raro
B45B73	1	0,00	0,09	raro
B47B50	1	0,00	0,09	raro
B47B51	1	0,00	0,09	raro
B47B53	1	0,00	0,09	raro
B47B55	1	0,00	0,09	raro
B47B7	1	0,00	0,09	raro
B47B8	1	0,00	0,09	raro
B48B50	1	0,00	0,09	raro

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B48B57	1	0,00	0,09	raro
B49B78	1	0,00	0,09	raro
B50B78	1	0,00	0,09	raro
B51B59	1	0,00	0,09	raro
B51B73	1	0,00	0,09	raro
B52B55	1	0,00	0,09	raro
B52B81	1	0,00	0,09	raro
B52B59	1	0,00	0,09	raro
B53B82	1	0,00	0,09	raro
B55B56	1	0,00	0,09	raro
B55B46	1	0,00	0,09	raro
B56B58	1	0,00	0,09	raro
B56B67	1	0,00	0,09	raro
B57B81	1	0,00	0,09	raro
B57B73	1	0,00	0,09	raro
B58B78	1	0,00	0,09	raro
B58B54	1	0,00	0,09	raro
B7B78	1	0,00	0,09	raro
B7B67	1	0,00	0,09	raro
B8B81	1	0,00	0,09	raro
B8B46	1	0,00	0,09	raro
B54B46	1	0,00	0,09	raro
B13B48	0	0,00	0,00	raro
B13B54	0	0,00	0,00	raro
B13B59	0	0,00	0,00	raro
B13B67	0	0,00	0,00	raro
B14B78	0	0,00	0,00	raro
B14B67	0	0,00	0,00	raro
B14B82	0	0,00	0,00	raro
B15B67	0	0,00	0,00	raro
B15B73	0	0,00	0,00	raro
B15B46	0	0,00	0,00	raro
B18B56	0	0,00	0,00	raro
B18B82	0	0,00	0,00	raro
B27B47	0	0,00	0,00	raro
B27B56	0	0,00	0,00	raro
B27B82	0	0,00	0,00	raro
B27B46	0	0,00	0,00	raro
B35B54	0	0,00	0,00	raro
B35B59	0	0,00	0,00	raro
B35B82	0	0,00	0,00	raro
B37B42	0	0,00	0,00	raro
B37B47	0	0,00	0,00	raro

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B37B50	0	0,00	0,00	raro
B37B56	0	0,00	0,00	raro
B37B81	0	0,00	0,00	raro
B37B54	0	0,00	0,00	raro
B38B52	0	0,00	0,00	raro
B38B78	0	0,00	0,00	raro
B38B73	0	0,00	0,00	raro
B38B46	0	0,00	0,00	raro
B39B47	0	0,00	0,00	raro
B39B78	0	0,00	0,00	raro
B39B54	0	0,00	0,00	raro
B39B59	0	0,00	0,00	raro
B39B46	0	0,00	0,00	raro
B40B47	0	0,00	0,00	raro
B40B78	0	0,00	0,00	raro
B40B59	0	0,00	0,00	raro
B40B67	0	0,00	0,00	raro
B40B73	0	0,00	0,00	raro
B40B46	0	0,00	0,00	raro
B41B47	0	0,00	0,00	raro
B41B55	0	0,00	0,00	raro
B41B56	0	0,00	0,00	raro
B41B78	0	0,00	0,00	raro
B41B73	0	0,00	0,00	raro
B42B56	0	0,00	0,00	raro
B42B81	0	0,00	0,00	raro
B44B78	0	0,00	0,00	raro
B44B59	0	0,00	0,00	raro
B44B73	0	0,00	0,00	raro
B44B46	0	0,00	0,00	raro
B45B47	0	0,00	0,00	raro
B45B78	0	0,00	0,00	raro
B45B82	0	0,00	0,00	raro
B47B49	0	0,00	0,00	raro
B47B52	0	0,00	0,00	raro
B47B57	0	0,00	0,00	raro
B47B81	0	0,00	0,00	raro
B48B55	0	0,00	0,00	raro
B48B58	0	0,00	0,00	raro
B48B78	0	0,00	0,00	raro
B48B81	0	0,00	0,00	raro
B48B54	0	0,00	0,00	raro
B49B56	0	0,00	0,00	raro

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
B49B73	0	0,00	0,00	raro
B49B82	0	0,00	0,00	raro
B49B46	0	0,00	0,00	raro
B50B56	0	0,00	0,00	raro
B50B54	0	0,00	0,00	raro
B50B73	0	0,00	0,00	raro
B50B82	0	0,00	0,00	raro
B50B46	0	0,00	0,00	raro
B51B54	0	0,00	0,00	raro
B51B67	0	0,00	0,00	raro
B51B82	0	0,00	0,00	raro
B51B46	0	0,00	0,00	raro
B52B78	0	0,00	0,00	raro
B52B54	0	0,00	0,00	raro
B52B67	0	0,00	0,00	raro
B52B73	0	0,00	0,00	raro
B52B46	0	0,00	0,00	raro
B53B78	0	0,00	0,00	raro
B55B81	0	0,00	0,00	raro
B55B54	0	0,00	0,00	raro
B55B59	0	0,00	0,00	raro
B56B57	0	0,00	0,00	raro
B56B7	0	0,00	0,00	raro
B56B81	0	0,00	0,00	raro
B56B46	0	0,00	0,00	raro
B57B59	0	0,00	0,00	raro
B58B59	0	0,00	0,00	raro
B58B82	0	0,00	0,00	raro
B7B59	0	0,00	0,00	raro
B7B73	0	0,00	0,00	raro
B7B82	0	0,00	0,00	raro
B7B46	0	0,00	0,00	raro
B78B8	0	0,00	0,00	raro
B8B73	0	0,00	0,00	raro
B54B59	0	0,00	0,00	raro
B54B67	0	0,00	0,00	raro
B59B46	0	0,00	0,00	raro
B67B46	0	0,00	0,00	raro

Tabela B3 – Frequências e respectivas categorias dos 91 genótipos HLA-DR no grupo de doadores falecidos adultos

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
DR7DR7	92	0,21	8,36	homozigoto
DR4DR4	80	0,18	7,27	homozigoto
DR13DR13	75	0,17	6,82	homozigoto
DR11DR11	68	0,16	6,18	homozigoto
DR15DR15	62	0,14	5,64	homozigoto
DR3DR3	59	0,13	5,36	homozigoto
DR1DR1	41	0,09	3,73	homozigoto
DR8DR8	24	0,05	2,18	homozigoto
DR14DR14	9	0,02	0,82	homozigoto
DR16DR16	7	0,02	0,64	homozigoto
DR9DR9	6	0,01	0,55	homozigoto
DR10DR10	5	0,01	0,45	homozigoto
DR12DR12	2	0,00	0,18	homozigoto
DR13DR7	178	0,41	16,18	frequente
DR13DR4	162	0,37	14,73	frequente
DR11DR13	161	0,37	14,64	frequente
DR13DR15	149	0,34	13,55	frequente
DR4DR7	138	0,32	12,55	frequente
DR11DR4	136	0,31	12,36	frequente
DR11DR15	135	0,31	12,27	frequente
DR11DR7	132	0,30	12,00	frequente
DR13DR3	129	0,30	11,73	frequente
DR3DR4	124	0,28	11,27	frequente
DR3DR7	119	0,27	10,82	frequente
DR1DR4	115	0,26	10,45	frequente
DR1DR7	110	0,25	10,00	frequente
DR1DR13	109	0,25	9,91	frequente
DR15DR4	109	0,25	9,91	frequente
DR1DR11	105	0,24	9,55	frequente
DR11DR3	104	0,24	9,45	frequente
DR15DR7	104	0,24	9,45	frequente
DR15DR3	98	0,22	8,91	frequente
DR1DR15	94	0,22	8,55	intermediário
DR1DR3	94	0,22	8,55	intermediário
DR15DR8	77	0,18	7,00	intermediário
DR1DR8	70	0,16	6,36	intermediário
DR7DR8	70	0,16	6,36	intermediário
DR4DR8	67	0,15	6,09	intermediário
DR3DR8	64	0,15	5,82	intermediário
DR13DR8	62	0,14	5,64	intermediário
DR11DR8	61	0,14	5,55	intermediário

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIAS POR ANO	CATEGORIA
DR11DR14	57	0,13	5,18	intermediário
DR13DR14	53	0,12	4,82	intermediário
DR16DR4	51	0,12	4,64	intermediário
DR1DR14	47	0,11	4,27	intermediário
DR11DR16	47	0,11	4,27	intermediário
DR16DR7	47	0,11	4,27	intermediário
DR14DR4	46	0,11	4,18	intermediário
DR16DR3	43	0,10	3,91	intermediário
DR13DR16	41	0,09	3,73	intermediário
DR14DR3	39	0,09	3,55	intermediário
DR14DR7	35	0,08	3,18	intermediário
DR15DR16	33	0,08	3,00	intermediário
DR1DR16	32	0,07	2,91	intermediário
DR10DR13	32	0,07	2,91	intermediário
DR14DR15	31	0,07	2,82	intermediário
DR12DR7	27	0,06	2,45	intermediário
DR13DR9	27	0,06	2,45	intermediário
DR4DR9	27	0,06	2,45	intermediário
DR10DR11	26	0,06	2,36	intermediário
DR16DR8	26	0,06	2,36	intermediário
DR12DR4	23	0,05	2,09	intermediário
DR14DR8	23	0,05	2,09	intermediário
DR11DR12	22	0,05	2,00	intermediário
DR12DR15	22	0,05	2,00	intermediário
DR1DR10	21	0,05	1,91	intermediário
DR1DR9	21	0,05	1,91	intermediário
DR12DR13	21	0,05	1,91	intermediário
DR15DR9	21	0,05	1,91	intermediário
DR10DR15	20	0,05	1,82	raro
DR10DR7	20	0,05	1,82	raro
DR3DR9	20	0,05	1,82	raro
DR7DR9	20	0,05	1,82	raro
DR1DR12	19	0,04	1,73	raro
DR11DR9	19	0,04	1,73	raro
DR10DR4	18	0,04	1,64	raro
DR8DR9	16	0,04	1,45	raro
DR10DR3	14	0,03	1,27	raro
DR10DR8	14	0,03	1,27	raro
DR12DR3	14	0,03	1,27	raro
DR14DR16	10	0,02	0,91	raro
DR14DR9	10	0,02	0,91	raro
DR10DR14	9	0,02	0,82	raro
DR10DR16	9	0,02	0,82	raro

GENÓTIPO	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA	OCORRÊNCIA POR ANO	CATEGORIA
DR12DR16	6	0,01	0,55	raro
DR12DR8	6	0,01	0,55	raro
DR16DR9	5	0,01	0,45	raro
DR10DR12	4	0,01	0,36	raro
DR10DR9	3	0,01	0,27	raro
DR12DR9	3	0,01	0,27	raro
DR12DR14	2	0,00	0,18	raro