



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE MODELOS PREDITIVOS DE FUNÇÃO  
TARDIA DO ENXERTO RENAL E CONSTRUÇÃO DE UM NOVO MODELO**

**SILVANA DAHER COSTA**

**Fortaleza**

**2020**

# **AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE MODELOS PREDITIVOS DE FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO RENAL E CONSTRUÇÃO DE UM NOVO MODELO**

Tese apresentada à Coordenação do Curso de Doutorado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito para obtenção do título de Doutor

Área de concentração: Medicina

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Tainá Veras de Sandes Freitas

Co-orientadora : Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth De Francesco Daher

**Fortaleza**

**2020**

SILVANA DAHER COSTA

AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE MODELOS PREDITIVOS DE FUNÇÃO  
TARDIA DO ENXERTO RENAL E CONSTRUÇÃO DE UM NOVO MODELO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: medicina.

Orientador: Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas.

Aprovada em: 18 /03 / 2020

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Profa. Dr. Cláudia Maria Costa de Oliveira  
Universidade Unichristus

---

Prof. Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes  
Universidade Estadual do Ceará – UECE

---

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório  
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

---

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior  
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

C875a Costa, Silvana.

AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE MODELOS PREDITIVOS DE FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO RENAL E CONSTRUÇÃO DE UM NOVO MODELO / Silvana Costa. – 2020.  
94 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freita.

Coorientação: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher.

1. transplante renal. 2. função tardia do enxerto. 3. modelos preditivos. I. Título.

CDD 610

---

## AGRADECIMENTOS

A meu pai (*in memorian*), minha mãe e Mário Henrique (*in memorian*), pelo amor, carinho e confiança a mim oferecidos.

À professora doutora Tainá Veras de Sandes Freitas, pela sua orientação nesse projeto, sempre disposta e entusiasmada com a pesquisa clínica. Por sua amizade, carinho.

Ao professor doutor Luís Gustavo Modelli de Andrade, pelo apoio deveras fundamental na análise dos dados desta pesquisa.

Aos Doutores Sônia Leite da Silva, Cláudia Maria Costa de Oliveira e Luís Gustavo Modelli de Andrade pela disponibilidade, questionamentos e sugestões que ajudaram na elaboração dessa tese.

À minha prima Elizabeth de Francesco Daher pelo exemplo que sempre me inspirou.

Ao professor doutor Reinaldo Barreto Oria (Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas), e às secretárias do doutorado em Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela ajuda, carinho e atenção no cumprimento dos créditos e assuntos burocráticos relacionados ao curso de doutorado.

Ao Dr. Ronaldo de Matos Esmeraldo, chefe do serviço de transplante renal do Hospital Geral de Fortaleza, que autorizou a realização de nosso projeto.

À Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes, chefe do setor urinário do complexo hospitalar HUWC da Universidade Federal do Ceará que autorizou a realização de nosso projeto.

À Dra. Eliana Régia Barbosa de Almeida, coordenadora da central estadual de transplantes do Ceará e equipe, pela disponibilidade em colaborar com a coleta dos dados.

Aos profissionais dos serviços de transplante renal do Hospital Geral de Fortaleza e Hospital Universitário Walter Cantídio pelo apoio e incentivo à realização dessa pesquisa.

## RESUMO

**Introdução:** Os estudos brasileiros reportam incidências de função tardia do enxerto (FTE) entre 54 e 82%, o que representa 2-3 vezes as incidências descritas por coortes americanas e europeias. Não há validação em nossa população dos modelos preditivos de FTE disponíveis, elaborados a partir de outras realidades clínicas.

**Objetivos:** Avaliar a incidência e os fatores de risco para FTE em uma coorte de transplantes renais (TxR) com doador falecido (DF) realizados em uma região brasileira onde predominam os doadores de critério padrão. Avaliar a acurácia dos modelos preditivos disponíveis e, desde que nenhum dos modelos disponíveis tenha boa acurácia, construir um modelo de predição local.

**Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva incluindo todos os TxR DF realizados entre Jan 2014 a Dez 2017 em dois centros de transplante de Fortaleza: Hospital Geral de Fortaleza e Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram excluídos os transplantes duplos, preemptivos, com uso de máquina de perfusão pulsátil e perdas ou óbitos na primeira semana pós TxR. Os modelos preditivos de FTE testados foram os descritos por Irish e cols, Jeldres e cols, Chapal e cols e Zaza e cols. Para construção do modelo preditivo, foi utilizada a ferramenta estatística de aprendizagem de máquina, incluindo modelos não lineares, além da regressão logística. Na construção do modelo preditivo, foram utilizados os três métodos de melhor desempenho.

**Resultados:** Foram incluídos 443 pacientes na análise, os quais eram predominantemente homens (56,7%), adultos jovens ( $44,2 \pm 14,7$  anos), pardos (84,4%), com doença renal crônica de etiologia indeterminada (30,2%), os quais permaneceram  $46,8 \pm 45,2$  meses em diálise (mediana 34 meses). Os doadores tinham idade média de  $31 \pm 12,9$  anos, a maioria faleceu por trauma (70,3%), 5,1% eram hipertensos (HAS), 0,6% diabéticos e a creatinina final foi de  $1,2 \pm 0,6$  mg/dL. Apenas 4,8% eram doadores de critério expandido. Do total, 83,1% dos enxertos foram perfundidos com Custodiol e o tempo de isquemia fria (TIF) médio foi de  $20,9 \pm 4$  horas. A incidência de FTE na amostra foi de 53%. Em análise multivariada por regressão logística, as variáveis independentemente associadas a FTE foram: antecedente de diabetes (OR 1,922, IC 95% 1,119-3,302,  $p=0,018$ ), tempo em diálise em meses (OR 1,009, IC 95% 1,004-1,014,  $p<0,001$ ), doador com HAS (OR 2,331, IC 95% 1,247-4,355,  $p=0,008$ ), creatinina

final do doador (OR 1,947, IC 95% 1,320-2,872,  $p=0,001$ ) e TIF em horas (OR 1,115, IC 95% 1,058-1,175,  $p<0,001$ ). Os modelos preditivos de FTE disponíveis apresentaram poder discriminativo insignificante ou ruim: Irish (AUC-ROC 0,686), Chapal (AUC-ROC 0,621), Jeldres (AUC-ROC 0,613), Zaza (AUC-ROC 0,593). Na análise utilizando a ferramenta de aprendizagem de máquina, os três modelos com melhor desempenho foram árvore de decisão (AUC-ROC = 0,791), redes neurais (AUC-ROC = 0,886) e suporte de vetor de máquinas (SVM) (AUC-ROC = 0,784). Na árvore de decisão as principais variáveis consideradas foram: idade do doador, índice de massa corpórea (IMC) do receptor, PA média do doador, tempo em diálise, óbito do doador por AVC, DVA em dose elevada, glicemia do doador, creatinina final, diurese doador e TIF. No modelo de redes neurais: idade do doador, TIF, tempo em diálise, IMC doador, creatinina final, óbito do doador por AVC, IMC do receptor, diurese do doador, pressão arterial média do doador e DVA em dose elevada e finalmente, na análise por SVM as variáveis consideradas foram: TIF, óbito por AVC, idade e diurese do doador, glicemia do doador, DVA dose elevada, PA média do doador, IMC do receptor, tempo em diálise e IMC do doador. O modelo final, que inclui todas as variáveis dos três modelos de melhor desempenho, apresentou em excelente poder discriminante (AUC-ROC 0,922).

**Conclusão:** a incidência de FTE na amostra foi elevada, apesar da predominância de doadores de critério padrão. Além das variáveis clássicas associadas a FTE apontadas pela regressão logística, variáveis relacionadas à manutenção do doador foram apontadas nas metodologias estatísticas não-lineares. Os modelos preditivos disponíveis tiveram pobre acurácia em prever FTE na nossa população. O modelo desenvolvido apresentou excelente desempenho.

## ABSTRACT

**Introduction:** Brazilian studies have been reported incidences of delayed graft function (DGF) varying between 54 and 82%, 2-3 fold the incidences described by American and European cohorts. The available predictive models of FTE, based on distinct clinical realities, are not validated in our population.

**Objectives:** To evaluate the incidence and risk factors for DGF in a cohort of deceased donor (DD) kidney transplants (KT) performed in a Brazilian region where standard criteria donors are predominant. To evaluate the accuracy of the available predictive models and, since none of these models present good accuracy, to construct a local prediction model.

**Methods:** Retrospective cohort study including all DD KT performed between Jan 2014 and Dec 2017 in two transplant centers: Hospital Geral de Fortaleza and Hospital Universitário Walter Cantídeo. We excluded: combined transplants, preemptive transplants, KT using pulsatile machine perfusion, and graft losses or deaths in the first week after KT. The predictive DGF models tested were those described by Irish et al., Jeldres et al., Chapal et al., and Zaza et al. For the construction of the new predictive model, machine learning was used, including non-linear models besides logistic regression, and the three methods with the best performance were used.

**Results:** 443 patients were included. Patients were predominantly men (56.7%), young adults ( $44.2 \pm 14.7$  years), mixed race (84.4%), with chronic renal disease of unknown etiology (30.2%), who remained  $46.8 \pm 45.2$  months on dialysis. Donors had a mean age of  $31 \pm 12.9$  years, most of them died from trauma (70.3%), 5.1% were hypertensive (HA), 0.6% were diabetic, and the final creatinine was  $1.2 \pm 0.6$  mg/dL. Only 4.8% were expanded criteria donors. 83.1% of the grafts were perfused with HTK and the mean cold ischemia time (CIT) was  $20.9 \pm 4$  hours. The incidence of DGF in this sample was 53%. In the multivariate logistic regression analysis, the variables independently associated with DGF were antecedents of diabetes (OR 1.922, 95% CI 1.119-3.302,  $p=0.018$ ), time on dialysis (OR 1.009, 95% CI 1.004-1.014,  $p<0.001$ ), donor with a history of HA (OR 2.331, 95% CI 1.247-4.355,  $p=0.008$ ), donor final creatinine (OR 1.947, 95% CI 1.320-2.872,  $p=0.001$ ) and CIT (OR 1.115, 95% CI 1.058-1.175,  $p<0.001$ ). The predictive models of DGF available presented regular or poor discriminant power: Irish (AUC 0.686), Chapal (AUC 0.638), Jeldres (AUC 0.613), Zaza (AUC 0.591).



The three models with the best performance were decision tree (AUC-ROC = 0,791), neural networks (AUC-ROC = 0,886) and support vector machine (SVM) (AUC-ROC = 0,784). In the decision tree, the variables considered were: donor age, recipient body mass index (BMI), donor blood pressure, time on dialysis, cause of donor death (cerebrovascular), high dose of vasoactive drugs, donor glucose, final donor creatinine, donor diuresis and CIT. In the neural network model: donor age, CIT, time on dialysis, donor BMI, final donor creatinine, cause of donor death (cerebrovascular), recipient BMI, donor diuresis, donor blood pressure and high dose of vasoactive drugs. In the SVM model: CIT, cause of donor death (cerebrovascular), donor age, donor diuresis, donor glucose, high dose of vasoactive drugs, donor blood pressure, recipient BMI, time on dialysis, and donor BMI. The final model showed excellent discriminant power (AUC 0.922).

**Conclusion:** the incidence of DGF in the sample was high, despite the predominance of standard criteria donors. In addition to variables classically associated with DGF, identified by logistic regression, variables related to donor maintenance were pointed out in non-linear statistical methodologies. The available predictive models had poor accuracy in predicting DGF in our population. The developed model presented excellent performance.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatórios não hormonais
ATG	Globulina antitimócito
AUC	Área sob a curva
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueadores do receptor de angiotensina
CDC	Citotoxicidade dependente de complemento
CPK	Creatinínofosfoquinase
Cr	Creatinina sérica
D	Dia
DCE	Doador de critério expandido
DCP	Doador com coração parado
DF	Doador falecido
DIVAT	<i>Données Informatisées et Validées em Transplantation</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
DRPA	Doença renal policística do adulto
DSA	Anticorpo anti-HLA específico contra o doador
DVA	Droga vasoativa
EUA	Estados Unidos da América
FAMERP	Faculdade de medicina de São Jose do Rio Preto
FIAT	Fibrose intersticial e atrofia tubular
FiO2	Índice de O2
FTE	Função tardia do enxerto
GNC	Glomerulonefrite crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hemodiálise
HVC	Vírus da hepatite C
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HLA	Antígeno leucocitário humano
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio

IC	Intervalo de confiança
ICAM	Molécula de adesão intercelular
ICN	Inibidor de calcineurina
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IJF	Instituto Dr. José Frota
IMC	Índice de massa corpórea
imTOR	Inibidores da <i>mammalian target of rapamicina</i>
ISS	Imunossupressor
IVIG	Imunoglobulina humana
KAS	<i>Kidney Allocation System</i>
KDPI	<i>Kidney Donor Profile Index</i>
KDRI	<i>Kidney Donor Risk Index</i>
LIR	Lesão de isquemia-reperfusão
LRA	Lesão renal aguda
ME	Morte encefálica
MFI	<i>mean fluorescence intensity</i>
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
MM	<i>Mismatch</i>
MPA	Derivados do ácido micofenólico (micofenolato sódico e mofetil)
MPP	Máquina de perfusão pulsátil
Na <sup>+</sup>	Sódio sérico
ND	Não disponível
NO	Óxido nítrico
NS	Não significativa
NTA	Necrose tubular aguda
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation network</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Parada cardiorrespiratória
POI	Pós-operatório imediato
PF	Plasmaferese
PRA	Painel reativo contra anticorpos

PVC	Pressão venosa central
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RS	Rio Grande do Sul
SRTR	<i>Scientific Registry of Transplant Recipients</i>
SVM	Suporte de vetores de máquinas
TAV	Tempo de anastomose vascular
TCE	Traumatismo crânio encefálico
TIF	Tempo de isquemia fria
TIQ	Tempo de isquemia quente
TxR	Transplante renal
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFRS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VS	Versus
$\Delta$ Cr	diferença entre creatinina final e inicial

## LISTA DE FIGURAS

1. Nomograma para predição de função tardia do enxerto proposto por Jeldres e colaboradores.....	44
2. Nomograma para predição de função tardia do enxerto proposto por Irish e colaboradores.....	45
3. Nomograma para predição de função tardia do enxerto proposto por Chapal e colaboradores.....	44
4. Representação esquemática de uma árvore de decisão.....	50
5. Representação gráfica de rede neural.....	51
6. Representação gráfica do método de suporte de vetores de máquinas. A: conjunto de dados original. B: dados com separador incluído. C: dados transformados.....	52
7. Definição da amostra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.....	53
8. Distribuição da amostra de acordo com faixas de <i>kidney Donor Profile Index</i> (KDPI) em 313 doadores de enxerto renal.....	56
9. Curvas ROC dos 4 modelos preditivos utilizados no estudo.....	67
10. A. Área sobre a curva do desempenho no teste. B. Importância de cada preditor na análise de árvore de decisão C5..	68
11. A. Área sobre a curva do desempenho no teste. B. Importância de cada preditor na análise de rede neural.....	68
12. A. Área sobre a curva do desempenho no teste. B. Importância de cada preditor na análise de suporte de vetores de máquina.....	69
13. Acurácia preditiva dos modelos para função tardia do enxerto.....	71

## LISTA DE QUADROS

1. Acurácia das definições de função tardia do enxerto.....	22
2. Parâmetros de manutenção do doador.....	27
3. Fármacos testados para minimizar a lesão de isquemia e reperfusão.....	30
4. Função tardia do enxerto em alguns centros do mundo.....	33
5. Modelos preditivos de função tardia do enxerto.....	38
6. Poder discriminante do modelo de acordo com a AUC-ROC.....	48

## LISTA DE TABELAS

1. Características demográficas dos receptores de enxerto renal.....	54
2. Características demográficas e clínicas dos 313 doadores de enxerto renal.....	55
3. Características demográficas e clínicas dos doadores de enxerto renal considerando o número total de transplantes.....	58
4. Características demográficas e clínicas relacionadas ao transplante renal.....	59
5. Características demográficas dos receptores de transplante renal, segundo a presença ou ausência de função tardia do enxerto.....	61
6. Características demográficas e clínicas dos doadores de enxerto renal, segundo a presença ou ausência de função tardia do enxerto.....	62
7. Características demográficas e clínicas relacionadas ao transplante renal segundo a ocorrência de função tardia do enxerto.....	63
8. Análise multivariada dos fatores de risco para função tardia do enxerto segundo o tempo de isquemia fria.....	65
9. Análise do poder discriminante dos modelos preditivos de função tardia do enxerto utilizando a área sob a curva ROC.....	66
10. Desempenho dos modelos preditivos de função tardia do enxerto renal na população em estudo .....	70
11. Desempenho dos preditores existentes e do novo preditor.....	71

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
2.1 Definição de função tardia do enxerto.....	21
2.2 Significado clínico da função tardia do enxerto .....	22
2.3 Fisiopatogenia da função tardia do enxerto.....	23
2.4 Diagnóstico diferencial da função tardia do enxerto.....	24
2.5 Fatores de risco da função tardia do enxerto.....	25
2.6 Prevenção da função tardia do enxerto.....	26
2.6.1 Manutenção do doador.....	26
2.6.2 Tempo de isquemia fria.....	27
2.6.3 Preservação do órgão.....	27
2.6.4 Tempo de anastomose vascular.....	28
2.6.5 Manejo do receptor.....	29
2.6.6 Estratégias baseadas em fármacos.....	29
2.7 Manuseio da função tardia do enxerto instalada.....	31
2.8 Incidência de função tardia do enxerto no Brasil e no mundo....	32
2.9 Modelos preditivos de função tardia do enxerto.....	35
<b>PERGUNTAS DE PARTIDA.....</b>	<b>39</b>
<b>HIPÓTESES.....</b>	<b>39</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
3.1 Objetivo geral.....	40
3.2 Objetivos específicos.....	40
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>41</b>
4.1 Tipo do Estudo.....	41
4.2 Local do Estudo.....	41
4.3 Definição da População do Estudo.....	41
4.3.1 Critérios de inclusão.....	41
4.3.2 Critérios de exclusão.....	41
4.3.3 Cálculo do tamanho da amostra.....	41
4.3.4 Aspectos éticos.....	42
4.4 Coleta de dados.....	42



4.5 Cálculo dos modelos preditivos.....	43
4.6 Definições.....	47
4.7 Análise estatística.....	47
4.7.1 Estatística descritiva e comparações entre grupos.....	47
4.7.2 Análise multivariada.....	48
4.7.3 Avaliação da acurácia preditiva dos modelos disponíveis.....	48
4.7.4 Construção do modelo preditivo.....	48
5. RESULTADOS.....	53
5.1 Amostra do estudo.....	53
5.2 Características demográficas e clínicas dos receptores em estudo.....	53
5.3 Características demográficas e clínicas dos doadores .....	54
5.4 Características demográficas e clínicas relacionadas ao transplante renal.....	59
5.5 Incidência e duração da função tardia do enxerto.....	60
5.6 Fatores de risco para função tardia do enxerto.....	60
5.7 Avaliação da acurácia dos modelos preditivos de FTE disponíveis na literatura .....	66
5.8 Construção de modelo preditivo de função tardia do enxerto na população em estudo.....	67
5.8.1 Modelos de Previsão do Desfecho FTE utilizando <i>machine learning</i> .....	67
5.8.1.1 Árvore de decisão C5.....	67
5.8.1.2 Rede neural.....	68
5.8.1.3 Suporte de vetores de máquina utilizando a função de separação polinomial.....	69
5.8.1.4 Regressão Logística.....	69
5.8.2 Desempenho dos algoritmos utilizados na construção do modelo preditivo.....	70
6. DISCUSSÃO.....	72
7. CONCLUSÕES.....	78
8. REFERÊNCIAS.....	79

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante renal (TxR) é considerado a melhor opção terapêutica para o paciente com doença renal crônica (DRC) estágio 5, por proporcionar melhor qualidade de vida e maior expectativa de vida quando comparado com a diálise <sup>1</sup>. O amadurecimento das equipes clínicas e cirúrgicas, a melhoria das técnicas cirúrgicas, a diminuição do tempo de anastomose vascular, o desenvolvimento de novos fármacos imunossupressores, o aprimoramento da avaliação imunológica e a maior compreensão quanto aos fatores que impactam nos desfechos acarretaram, nas últimas décadas, um aumento nas sobrevidas do paciente e do enxerto renal. Este incremento na sobrevida foi bem mais notável em curto e médio prazo, com melhora bem menos significativa na sobrevida em longo prazo <sup>2</sup>.

Diversos fatores impactam na sobrevida do enxerto, incluindo variáveis oriundas do doador e agressões de natureza imune e não imune que ocorrem após o transplante. Dentre as variáveis oriundas do doador, podemos citar aquelas que impactam na estrutura do parênquima renal, como idade avançada, hipertensão arterial e diabetes <sup>3; 4</sup>. Algumas das agressões não imunes mais comuns, que ocorrem após o transplante, são a nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina, pielonefrite, nefropatia por poliomavírus, glomerulopatia recorrente ou *de novo*. As agressões imunes são, por sua vez, aquelas de maior relevância na perda crônica do enxerto renal, incluindo as rejeições agudas e crônicas, mediadas por células ou por anticorpos <sup>5; 6; 7</sup>.

Um outro evento com incidência significativa e com conhecido impacto na sobrevida do enxerto é a função tardia do enxerto (FTE). A FTE é a representação clínica da lesão de isquemia e reperfusão (LIR) e impacta nos desfechos do transplante por mecanismos imunes e não imunes <sup>8</sup>. Além de comprometer a sobrevida do enxerto, a FTE está associada a pior sobrevida do paciente, pior função renal, além de aumentar significativamente os custos do transplante <sup>9; 10; 11; 12</sup>.

Estudos brasileiros reportam incidências de FTE que variam entre 50-82% <sup>8; 13; 14; 15</sup>. Isto representa 2-3 vezes as incidências descritas em coortes europeias e americanas. Na Europa, mesmo com um sólido programa de transplante com doadores idosos (*Eurotransplant Senior Program*) e com alguns centros realizando transplantes com doadores em morte circulatória, a incidência de FTE está em torno de 30% <sup>16</sup>. Os Estados Unidos da América (EUA) vivenciaram, recentemente, uma modificação no modelo de alocação, com a

implementação de um novo sistema (*Kidney Allocation System, KAS*), que resultou em aumento no número de transplantes em pacientes hipersensibilizados e com longo período em diálise, além de aumento do tempo de isquemia fria. Com tudo isso, a incidência de FTE nos EUA não atinge 30%<sup>17</sup>.

Não há evidência que demonstre os motivos que expliquem essa disparidade na incidência de FTE entre o Brasil e os centros europeus e americanos e nós hipotetizamos que isto ocorra em virtude das más condições hemodinâmicas em que o doador é mantido no Brasil. De fato, um estudo nacional que incluiu 1298 transplantes renais com doador falecido entre 1998 e 2008, mostrou que 90% dos doadores receberam alguma droga vasoativa, 15% apresentaram um episódio de parada cardiocirculatória revertida, 35% apresentavam creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL, 70% tinham sódio sérico (Na<sup>+</sup>) superior a 145 mEq/L e 67% tinham creatinofosfoquinase (CPK) acima de 250 U/L. Nesta coorte, a incidência de FTE foi de 60,6%<sup>18</sup>.

Estudos prévios avaliaram os fatores de risco para FTE em populações brasileiras<sup>8; 10; 19</sup>, mas nenhum deles explorou de forma detalhada as variáveis associadas à manutenção do doador. Assim, este estudo teve como um dos objetivos avaliar os fatores de risco para FTE em uma coorte brasileira, incluindo todas as variáveis disponíveis nos registros, que refletissem a manutenção do doador. Além disso, considerando as peculiaridades do programa de transplante local (alto desempenho em obter doadores efetivos e lista de espera relativamente pequena), a população local é composta predominantemente por transplantes com doadores de critério padrão<sup>20</sup>, o que favorece a análise do impacto de fatores não estruturais do doador.

Dado o relevante impacto da FTE nos desfechos, seria de grande valia conseguirmos prever este evento antes do transplante. Isto nos possibilitaria implementar uma série de medidas para minimização da FTE e melhor manejo da FTE instalada.

Diversas tentativas de prever a ocorrência de FTE foram e vem sendo desenvolvidas, incluindo variáveis clínicas e laboratoriais do binômio doador-receptor e biomarcadores disponíveis obtidos do sangue e da urina do doador e receptor. Existem 4 modelos preditivos baseados em variáveis clínicas e laboratoriais do doador e receptor<sup>21; 22; 23; 24; 25</sup> entretanto, nenhum destes preditores foi testado e validado na população brasileira, que tem marcantes

diferenças demográficas e clínicas de outras populações. Assim, este estudo também objetivou testar a acurácia dos modelos preditivos de FTE disponíveis na literatura. A nossa hipótese é de que os preditores atualmente disponíveis e desenvolvidos em outras populações tem baixa acurácia em prever FTE, quando aplicados em uma coorte brasileira. Se esta hipótese for verdadeira, construiremos um modelo preditivo a partir do presente estudo.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Definição de função tardia do enxerto

Após o transplante, o enxerto renal pode assumir um espectro de comportamentos que varia de função imediata, com diurese abundante e queda rápida dos níveis séricos de creatinina, até ausência definitiva de função (não função primária, *primary non function*). Formas intermediárias de apresentação são a função lenta do enxerto (*slow graft function*), quando ocorre diurese abundante desde o início, mas com queda lenta da creatinina e sem necessidade de diálise, e função tardia do enxerto (FTE, *delayed graft function*) caracterizada por oligúria, níveis elevados de escórias nitrogenadas e necessidade de diálise <sup>26; 27</sup>.

Existem diversas definições descritas para FTE, baseadas na diurese, na creatinina sérica ou na necessidade de diálise após o transplante. A definição mais utilizada em todo o mundo, por sua simplicidade e boa acurácia, é a que considera a necessidade de diálise na primeira semana após o TxR <sup>28</sup>. No quadro 1 estão resumidas as principais definições de FTE e suas respectivas acurácias.

**Quadro 1. Acurácia das definições de função tardia do enxerto.**

<b>Definição</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>Acurácia (%)</b>
Diálise na 1ª semana	71,4	62,2	63,4
Diálise na 1ª semana, excluindo o POI	64,3	69,9	70,0
≥ 2 sessões diálise na primeira semana	50,0	77,6	76,1
Diálise nos primeiros 10 dias	42,9	54,1	54,0
Ausência de ↓ 10% Cr por 3 dias na 1ª semana	50,0	69,4	67,6
Cr D7 > 2,5 mg/dL	78,6	50,3	52,8
Cr D10 > 2,5 mg/dL	71,4	60,2	61,5
$\frac{\text{Cr D1}-\text{Cr D2}}{\text{Cr D1}} * 100 < 30\%$	100,0	32,1	37,6
Diálise na 1ª semana ou Cr não ↓ nas primeiras 24h	92,9	43,9	47,9
Diálise na 1ª sem ou Cr D7 > 2,5 mg/dL	78,6	50,0	52,6

POI: pós-operatório imediato; Cr: creatinina; D1: primeiro dia após o transplante; D2: segundo dia após o transplante; D7: sétimo dia após o transplante.

Adaptado de Mallon D. et al. Transplantation 2013; 96 (10): 885 <sup>28</sup>

## 2.2 Significado clínico da função tardia do enxerto

Pacientes que evoluem com FTE apresentam tempo de internação mais prolongado e, conseqüentemente, os riscos implicados com isto. Além disso, são significativos os custos associados com a internação e com o manejo da FTE, que inclui exames laboratoriais e de imagem, biópsias e imunossupressores de alta eficácia. A FTE também é um empecilho para a gestão da unidade de internação, que passa a lidar com menor rotatividade dos leitos e alta imprevisível <sup>12</sup>.

A LIR está associada ao aumento da expressão de moléculas coestimulatórias de adesão, além do aumento da expressão de moléculas do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) de classe I e II, acentuando a resposta aloimune resultando em maior risco de episódios de rejeição aguda,

além de rejeição crônica. Os eventos aloimunes explicam, em parte, o comprometimento da sobrevida de enxertos que apresentaram FTE. Além disso, a regeneração celular incompleta das células renais após o dano da LIR e, conseqüente, necrose tubular aguda (NTA) isquêmica, pode resultar em perda da massa de néfrons e ser um gatilho para o dano crônico <sup>29; 30; 31</sup>. Estes mecanismos de lesão renal imune e não imune resultam em comprometimento da sobrevida do enxerto e da função renal em longo prazo <sup>8; 9; 10; 13; 28; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42</sup>. Evidências interessantes apontam que biópsias protocolares de pacientes que evoluíram com FTE demonstram mais fibrose intersticial e atrofia tubular (FIAT) do que enxertos que apresentaram função imediata, incluindo FIAT com inflamação em áreas atróficas <sup>43</sup>.

Além de comprometer a função renal e a sobrevida do enxerto, há evidências sugerindo que FTE está associada a pior sobrevida do paciente <sup>9; 10; 44</sup>. Apesar de não haver uniformidade quanto a este achado nos diversos estudos avaliando o impacto da FTE <sup>36</sup>, parece razoável concluir que internação prolongada, imunossupressão de alta eficácia, função renal insatisfatória e tratamento de rejeição resultem em maior risco de infecções e eventos cardiovasculares.

Há ainda evidências que apontam que, quanto mais grave a expressão clínica da LIR, mais grave serão os desfechos. Isso é demonstrado em estudos que demonstram que enxertos que evoluem com função imediata têm melhor prognóstico que aqueles que evoluem com função lenta ou com FTE <sup>8; 45</sup>. Além disso, estudos mostram que, quanto mais prolongada a FTE, piores são os desfechos <sup>10</sup>.

### **2.3 Fisiopatogenia da função tardia do enxerto**

A FTE é a expressão clínica da injúria da LIR. A lesão de isquemia pode ter início antes mesmo da interrupção do fluxo sanguíneo que ocorre ao clampeamento da aorta na extração do rim. O trauma ou a doença aguda, que levaram o paciente à morte, podem provocar instabilidade hemodinâmica, com conseqüente hipoperfusão renal. Episódios de parada circulatória revertida também são causas de hipoperfusão renal. Em seguida, a morte cerebral induz um estado inflamatório com intensa liberação de catecolaminas e mediadores inflamatórios, intensificando a lesão isquêmica <sup>46</sup>.

A isquemia causa redução na oferta de oxigênio para as células, suspensão da oxidação de glicose e ácidos graxos, glicólise anaeróbia e alterações no metabolismo dos nucleotídeos, acarretando rápida diminuição no ATP intracelular e aumento no ácido láctico, com edema celular e acidose. Sem ATP, a bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase não funciona, levando ao aumento intracelular de potássio e extracelular de sódio. As células tubulares proximais têm capacidade glicolítica reduzida e são mais susceptíveis à privação de ATP. Ocorre dano epitelial e endotelial causados por oclusão tubular, hipoperfusão e respostas inflamatórias e imunológicas variadas <sup>47; 48; 49</sup>.

A redução da oferta de oxigênio também leva ao aumento das espécies reativas de oxigênio molecular, que são capazes de causar danos celulares e, possivelmente, de modificar a estrutura de moléculas próprias, tornando-as antigênicas. Durante a fase da isquemia, ocorre redução das reservas de adenina, que servem para a ressíntese de nucleotídeos durante a reperfusão. <sup>49; 50</sup>.

Com o reestabelecimento do fluxo sanguíneo para o enxerto, durante o desclampe das anastomoses vasculares, ocorre a lesão de reperfusão. Nesta fase, as células tubulares proximais secretam citocinas pró inflamatórias e quimiocinas. Ocorre ativação do complemento, liberação de espécies reativas de oxigênio molecular, aumento na expressão de moléculas de adesão, proliferação de células intersticiais locais e os macrófagos estimulam a ativação dos linfócitos T e recrutam células imunes, levando a uma intensa resposta inflamatória com injúria celular e tissular, caracterizada por necrose tubular aguda e infiltrado celular <sup>27; 47; 48; 50</sup>.

## **2.4 Diagnóstico diferencial da função tardia do enxerto**

Dado que o substrato fisiopatológico da FTE é a LIR, a necrose tubular aguda (NTA) isquêmica é o achado histológico mais provável em pacientes com FTE. No entanto, outras entidades podem resultar em lesão renal aguda (LRA) e necessidade de diálise após o transplante <sup>51</sup>.

Contração volumétrica e hipotensão moderada a grave podem levar à hipoperfusão renal. O uso precoce de altas doses de inibidores de calcineurina pode levar à vasoconstrição da arteríola aferente, reduzindo o fluxo sanguíneo renal e, conseqüentemente, a taxa de filtração glomerular. Outros fármacos que



interferem com a hemodinâmica glomerular, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) e anti-inflamatórios não hormonais (AINE) podem levar à LRA. Outras causas de LRA após o transplante são as complicações vasculares, como a trombose de veia ou artéria renal, além da estenose de artéria renal <sup>12; 27; 46; 51; 52</sup>.

Dentre as causas intrínsecas, devem ser consideradas: NTA tóxica, nefrite intersticial aguda por fármacos, rejeição acelerada, rejeição aguda grave, microangiopatia trombótica ou recorrência de doença glomerular primária <sup>53; 54; 55</sup>.

A LRA após o TxR também pode ocorrer por fatores pós-renais. Interrupção do fluxo urinário por obstrução da sonda vesical, hipertrofia prostática ou estenose de uretra podem se manifestar com anúria após o transplante. Bexiga neurogênica pode ocasionar incapacidade de esvaziar a bexiga. Também podem ocorrer obstrução ureteral por coágulos, acotovelamento ou necrose de ureter, fístula urinária, linfocele ou hematomas levando à compressão do enxerto <sup>56</sup>.

## **2.5 Fatores de risco da função tardia do enxerto**

Inúmeros fatores influenciam a incidência e duração da FTE. Podem ser relacionados ao doador, à preservação do órgão, ao receptor ou ao transplante.

- **Fatores relacionados ao doador**

Rins de doadores renais falecidos, com óbito por doença cerebrovascular, menores de 10 anos ou maiores de 50 anos, hipertensos, diabéticos, obesos, com doenças vasculares, instabilidade hemodinâmica, em uso prolongado de drogas vasopressoras ou em uso de drogas nefrotóxicas, que apresentem quadro de lesão renal aguda ou doadores com coração parado apresentam maior risco de FTE. Quando ocorre hipotensão antes do clampeamento da aorta ou tração de estruturas vasculares na hora da retirada do órgão, o risco de FTE também aumenta <sup>3; 4; 8; 10; 13; 27; 36; 37; 38; 44; 46; 57</sup>.

- **Fatores relacionados ao receptor**

Em crianças pequenas, devido ao pequeno calibre dos vasos, e em idosos, pela presença de placas ateromatosas, pode haver dificuldade técnica e diminuição da vascularização do enxerto. Raça negra, presença de anticorpos anti-HLA pré-formados, mais de 3 incompatibilidades HLA entre doador e receptor, transplante prévio, doença vascular periférica, obesidade, diabetes, estados de hipercoagulabilidade, instabilidade hemodinâmica intra e/ou pós-operatória, uso precoce de inibidores de calcineurina ou sirolimo em doses elevadas e desidratação estão associados com maior risco de FTE. Tempo prolongado em diálise antes do transplante e realização de sessão de hemodiálise imediatamente antes do implante são também fatores de risco <sup>8; 10; 13; 27; 36; 37; 38; 44; 46; 57; 58; 59; 60</sup>.

- **Fatores relacionados à preservação do órgão e ao transplante**

Controle inadequado de temperatura durante a preservação, tempos de isquemia fria, isquemia quente e anastomose prolongados e uso de determinadas soluções de preservação, como Eurocollins, aumentam o risco de FTE. Além disso, o tipo de preservação também influencia na incidência de FTE. Evidências apontam que o uso de perfusão dinâmica em máquina reduz a incidência de FTE, quando comparada à perfusão estática <sup>8; 10; 13; 27; 36; 37; 38; 44; 46; 57; 61</sup>.

## **2.6 Prevenção da função tardia do enxerto**

A prevenção da FTE se baseia na minimização dos fatores de risco passíveis de modificação. Alguns desses fatores serão discutidos a seguir.

### **2.6.1 Manutenção do doador**

O manuseio adequado do potencial doador de órgãos é essencial e influencia na qualidade dos órgãos a serem transplantados e nos desfechos <sup>62</sup>. Malinoski e cols demonstraram que a adesão a um conjunto de medidas para manutenção hemodinâmica do doador protegeu do evento FTE (Quadro 2). Neste estudo, pacientes que apresentavam 7 das 9 medidas no momento do aceite da doação, 12-18 horas após e no momento da retirada dos órgãos era considerado aderente ao *bundle*. Digno de nota, apenas 14% dos pacientes deste estudo norte-americano atingiram a meta de adesão no momento da

abertura do protocolo. Estar aderente ao *bundle* de cuidados com o doador foi fator de proteção para FTE (OR 0,507; IC 95% 1,120-1,666,  $p=0,015$ )<sup>63</sup>.

## Quadro 2. Parâmetros de manutenção do doador

Parâmetros	Meta
Pressão arterial média	60 – 100 mmHg
PVC	4 – 10 mmHg
Fração de ejeção	≥ 50 %
Vasopressores	≤ 1 e em baixa dose
pH em gasometria arterial	7,3 – 7,5
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 300
Sódio sérico	< 155 mEq/L
Glicemia	≤ 150 mg/dL
Diurese	> 0,5 ml/kg/h

PVC: pressão venosa central; FiO<sub>2</sub>: índice de O<sub>2</sub>.

Fonte: Adaptado de Malinoski DJ. et al. AJT 2013; 13: 993<sup>62</sup>.

### 2.6.2 Tempo de isquemia fria

O tempo de isquemia fria (TIF) está relacionado com a ocorrência de FTE, tanto em doadores padrão como em doadores com critério expandido. Quanto maior o TIF, maior a chance de FTE<sup>35; 41; 61; 64; 65; 66</sup>. Estudo demonstrou um aumento de 23% na incidência de FTE para cada 6 horas de TIF<sup>35</sup>. Os rins com comprometimento estrutural parecem ainda mais susceptíveis aos danos provocados pelo TIF prolongado. Evidências apontam que, para doadores com KDPI ≥ 85 %, um TIF > 12 horas está associado a maior incidência de FTE<sup>64</sup>. Tempo de isquemia fria é fator de risco independente mesmo quando a máquina de perfusão pulsátil é utilizada para preservação do órgão<sup>67</sup>.

### 2.6.3 Preservação do órgão

Além de uma boa manutenção do doador, a adequada manipulação e preservação do órgão após a extração é essencial. Cuidados para evitar tração de estruturas vasculares no momento da retirada são importantes. Soluções de

preservação são utilizadas na perfusão e reperfusão do órgão extraído e essenciais na manutenção da integridade celular e conservação das concentrações intra e extracelulares de eletrólitos <sup>68</sup>. Diversas soluções estão disponíveis e as mais utilizadas são: Eurocollins, Custodiol (HTK), Celsior e Belzer. Uma metanálise de 15 estudos avaliando as soluções de preservação demonstrou que as soluções Belzer e Custodiol se mostraram superiores (menor risco de FTE) à solução Eurocollins; Belzer foi semelhante ao Custodiol e ao Celsior <sup>69</sup>. Por outro lado, Opelz e cols demonstraram, em estudo incluindo 91.674 pacientes do banco de dados do *Collaborative Transplant Study*, que o uso de solução Belzer está associado a melhor sobrevida do enxerto, quando comparada às demais soluções e esta superioridade é mais marcante quanto maior o TIF <sup>70</sup>.

O método de preservação pode ser estático ou dinâmico com uso de máquina de perfusão pulsátil (MPP). O uso de MPP mantém um fluxo pulsátil, com pressão de perfusão, fluxo e resistência controlados. Isto resulta em preservação do endotélio e evita o acúmulo de catabólitos, radicais livres, citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão, reduz a apoptose e inibe a expressão gênica relacionada à hipóxia <sup>71; 72; 73</sup>. Além disso, pode ser uma ferramenta adicional para decisão sobre aceitação de um órgão, baseado nos parâmetros hemodinâmicos (fluxo e resistência) e dos biomarcadores obtidos do efluente. O uso da MPP está associado a redução da incidência e duração de FTE, do tempo de internação e dos custos <sup>74; 75</sup>.

Outras estratégias aparentemente promissoras para minimização da LIR e, conseqüente, prevenção da FTE, mas que não se tornaram realidade na prática clínica até o momento, são a perfusão normotérmica *ex-vivo* e o pré-condicionamento isquêmico remoto <sup>76; 77</sup>.

#### **2.6.4 Tempo de anastomose vascular**

Tempo de anastomose vascular (TAV) prolongado está relacionado com a ocorrência de FTE <sup>21</sup>. Estudo prévio demonstrou que TAV superior a 45 min em transplantes renais com doador vivo esteve associado a um risco 3 vezes maior de perda do enxerto <sup>78</sup>. Em outro estudo com transplantes renais doador falecido, TAV superior a 29 minutos esteve associado com maior necessidade

de diálise no pós transplante, maior tempo de internação e maior nível de creatinina no sétimo dia pós transplante <sup>79</sup>. Os tempos de anastomose venosas e arteriais durante a cirurgia do transplante estão diretamente relacionados ao grau de complexidade anatômica dos vasos do doador e receptor e à experiência das equipes cirúrgicas.

### **2.6.5 Manejo do receptor**

O manejo do receptor visando redução da incidência de FTE se inicia nos cuidados pré-operatórios e se estende ao período pós-operatório precoce. Hemodiálise pode ser necessária antes do TxR com o intuito de corrigir acidose, hipercalemia ou hipovolemia. No entanto, hipovolemia deve ser evitada. Evidências apontam que realização de sessão de hemodiálise pré-operatória está associada a ocorrência de FTE <sup>27; 80</sup>. A volemia deve ser adequadamente avaliada e mantida com o uso de soluções cristalóides ou colóides. Alguns estudos sugerem o uso de manitol no intra-operatório com o intuito de induzir diurese osmótica <sup>27; 46; 81; 82; 83</sup>.

Caso diálise seja necessária no pós-operatório imediato, esta deve ser muito cautelosa, evitando hipovolemia e episódios de hipotensão, que podem resultar em hipoperfusão renal. Quanto ao tipo de membrana do capilar de hemodiálise, há controvérsias quanto ao benefício da utilização de membranas biocompatíveis, como a polissulfona, em ajudar na recuperação da função renal <sup>80; 84; 85</sup>.

### **2.6.6 Estratégias baseadas em fármacos**

Diversos fármacos foram e vem sendo desenvolvidos com o intuito de bloquear os principais mecanismos da LIR, incluindo anti-inflamatórios, anticoagulantes, vasodilatadores e antioxidantes. No entanto, até o momento, nenhum destes fármacos se transpôs para a prática clínica <sup>46</sup>. O quadro 3 resume alguns destes fármacos já avaliados para prevenção de FTE e que falharam quando à eficácia ou à segurança.

### Quadro 3. Fármacos testados para minimizar a lesão de isquemia e reperfusão.

Vasodilatadores	Bloqueadores canais de cálcio Prostaciclina Peptídeo natriurético atrial Antagonistas do receptor de endotelina e adenosina
Antioxidantes	N-acetilcisteína Propionil-L-carnitina Inibidores da NO sintase induzível Alopurinol
Anticoagulantes	Inibidores de trombina
Hormônios	Esteroides Vasopressina Levotiroxina Eritropoetina
Anti-inflamatórios	Inibidores do complemento: C1, C5 Estatinas Inibidores de citocinas/ interleucinas Imunossuppressores Bloquead. P-selectina ou ICAM Inibidores de apoptose: p53

NO: óxido nítrico; ICAM: molécula de adesão intercelular

Fonte: Adaptado de Perico N et al. Lancet 2004; 364: 1814. <sup>27</sup>

Quanto aos fármacos imunossuppressores, não há uma estratégia ideal na prevenção da FTE. A terapia de indução com anticorpos anti-timócito (ATG) reduz a expressão de moléculas de adesão, potencialmente minimizando a LIR. Baseado neste racional fisiopatológico, muitos centros utilizam indução com ATG iniciada antes do desclampe das anastomoses. No entanto, os resultados dos estudos e da prática clínica são conflitantes quanto a este benefício. Goggins e cols demonstraram redução na incidência de FTE de 35,5% para 14,8% em estudo comparando o uso de ATG no intra-operatório com o uso no pós-operatório <sup>86</sup>. Trata-se de um estudo com pequena amostra, unicêntrico e tais resultados não se reproduziram em outros estudos <sup>86; 87</sup>.

Os inibidores de calcineurina (ICN) induzem vasoconstrição renal podendo exacerbar a lesão da isquemia, principalmente quando as concentrações sanguíneas estão elevadas. Baseado neste racional, alguns

centros optam por início tardio dos ICN (regime sequencial), com baixas doses ou mesmo evitam ICN em pacientes em FTE. No entanto, os resultados desta estratégia são conflitantes<sup>88; 89</sup>. Além disso, pacientes em FTE sub expostos aos ICN estão sob maior risco de apresentar episódios de rejeição aguda<sup>90; 91</sup>.

Os inibidores da *mammalian target of rapamicina* (imTOR) são fármacos imunossupressores com potente efeito anti proliferativo. A mTOR é uma molécula ubíqua, estando presente em vários tipos celulares, incluindo células tubulares renais. Assim, o uso de imTOR precocemente após o TxR e em doses elevadas está associado à ocorrência de FTE e ao prolongamento do tempo até a recuperação da função renal<sup>92; 93</sup>. Estudos mais recentes, no entanto, utilizando imTOR precocemente após o transplante, mas com doses menores e sem dose de ataque, não evidenciaram maior risco de FTE<sup>94</sup>.

## **2.7 Manuseio da função tardia do enxerto instalada**

O manejo da FTE instalada inclui a exclusão inicial de causas de LRA pré-renais, incluindo as vasculares, e as pós-renais. Isto inclui avaliação da volemia e realização de ultrassonografia renal com *doppler* de vasos renais. O próximo passo é a realização de biópsia do enxerto renal. A biópsia auxilia não apenas na avaliação de causas de disfunção renal, como pielonefrite, nefrite intersticial aguda, microangiopatia trombótica, dentre outras, mas, fundamentalmente, as biópsias periódicas de vigilância, durante o período de FTE, objetivam flagrar episódios de rejeição aguda, dado que há risco aumentado e não há um biomarcador adequado para monitorar e prever este evento<sup>95</sup>. O diagnóstico histológico mais frequente em um paciente com FTE é a necrose tubular aguda (NTA) isquêmica e não há tratamento específico. Em pacientes anúricos ou oligúricos, diálise é necessária a depender do quadro clínico e laboratorial e, assim, como na diálise peri-operatória, hipotensão e hipovolemia devem ser evitadas. Pacientes em diálise peritoneal prévia podem ser mantidos nessa modalidade se, durante o transplante, o peritônio não tiver sido lesado. Digno de nota, um regime eficaz na prevenção de rejeição aguda deve ser utilizado<sup>86</sup> e fármacos nefrotóxicos devem ser evitados<sup>27; 46</sup>.

## 2.8 Incidência de função tardia do enxerto no Brasil e no mundo

A incidência de FTE varia bastante entre os diversos centros do mundo, a depender da definição utilizada, das características demográficas e sociais locais, das políticas de alocação, da política local de aceitação de rins limítrofes, da realização de transplante com doadores com coração parado, do tipo de preservação empregado, incluindo uso de máquina de perfusão portátil e tipo de solução de preservação e da extensão territorial, dentre outros fatores <sup>8; 15; 36; 44; 96; 97</sup>.

A incidência de FTE nos EUA, antes da implantação do novo modelo de alocação KAS em dezembro de 2014, era em torno de 25% <sup>21</sup>. Após a implementação do KAS, houve aumento no número de transplantes em pacientes hipersensibilizados e, conseqüentemente, com longo período em diálise. Além disso, houve prolongamento do TIF. Isto resultou em aumento (possivelmente temporário, até que o efeito *bolus*, decorrente do desacúmulo de doadores sensibilizados, se resolva) na incidência de FTE, a qual está atualmente em torno de 30% <sup>98</sup>. Digno de nota, os EUA vem realizando transplantes com doadores com coração parado. De acordo com o OPTN/SRTR (*Organ procurement and transplantation network /Scientific Registry of Transplant Recipients*) 2018 Annual Data Report, 21,7% dos transplantes foram com este tipo de doador.<sup>99</sup>

Os centros europeus, por sua vez, reportam incidências em torno de 30-35% <sup>96; 97</sup>. Além de também realizar transplantes com doador de morte circulatória, a Europa tem um sólido programa de transplantes com doadores idosos, através do *Eurotransplant Senior Program*.

No Brasil, as incidências reportadas pelos diversos estudos variam de 50-82% <sup>8; 10; 13; 14; 19; 37; 100; 101</sup>. Um único estudo multicêntrico brasileiro, publicado em 2005, reportou uma incidência de 55,6% <sup>102</sup>.

O quadro 4 resume as incidências de FTE reportadas por estudos americanos, europeus e brasileiros.



**Quadro 4. Função tardia do enxerto em alguns centros do mundo.**

	<b>N</b>	<b>FTE (%)</b>	<b>Idade doador (média, anos)</b>	<b>Cr final (média, mg/dL)</b>	<b>DCE (%)</b>	<b>TIF (média, horas)</b>	<b>DCP (%)</b>
<b>EUA pré- KAS</b> <sup>21</sup> Multicêntrico 2009-2010	20.179	24,3	39,1	ND	14,2	<21h em 73%	15,3
<b>EUA pós -KAS</b> <sup>98</sup> Multicêntrico 2014-2015	38.016	28,0	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Espanha</b> <sup>96</sup> Unicêntrico - Valencia 1996-2010	507	36,8	49,6	ND	ND	19,1	ND
<b>Portugal</b> <sup>97</sup> Unicêntrico - Porto 1983-2012	1.281	30,0	37,7	ND	13	22,8	0
<b>Brasil</b> <sup>10</sup> Unicêntrico Hospital do Rim – São Paulo 1998-2008	1.412	54,2	36,8	1,4	16,5	23,2	0
<b>Brasil</b> <sup>102</sup> Multicêntrico 2000-2002	612	55,6	ND	ND	ND	ND	0
<b>Brasil</b> <sup>19</sup> Unicêntrico - UFRS 2008-2013	517	65,6	43,7	1,6	29,0	21,9	0

<b>Brasil</b> <sup>13</sup> Unicêntrico - Minas 2008-2016	236	54,2	ND	ND	22	ND	0
<b>Brasil</b> <sup>100</sup> Unicêntrico – Ceará 2011-2013	255	63,5	ND	ND	9,4%	ND	0
<b>Brasil</b> <sup>101</sup> Unicêntrico – FAMERP-SP 2006-2017	106	82%	42	2,1	30%	25	0
<b>Brasil</b> <sup>37</sup> Unicêntrico – RS 2011-2013	150	55,3	43,3	ND	18,6%	ND	0

FTE: função tardia do enxerto; Cr: creatinina sérica; DCE: doador de critério expandido; TIF: tempo de isquemia fria; DCP: doador com coração parado; KAS: *Kidney Allocation System*; UFRS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ND: não disponível; RS: Rio Grande do Sul; FAMERP: faculdade de medicina de São Jose do Rio Preto.

Não há evidências que justifiquem de forma definitiva a diferença entre a incidência de FTE do Brasil e dos centros europeus e americanos. Como demonstrado no quadro 4, a demografia do nosso doador é semelhante e possivelmente, até mais favorável do que a destes centros. A lei Brasileira não permite realização de transplantes com doador em morte cardíaca. No entanto, percebemos que, aparentemente, há um maior TIF e doadores com maior valor de creatinina final<sup>10; 19</sup>.

Dado o crescente número de transplantes com doadores expandidos no nosso meio<sup>19</sup>, é provável que um percentual destes pacientes com creatinina final elevada tenha lesão renal como consequência do dano estrutural resultante da idade e de patologias vasculares. Acreditamos, no entanto, que a maioria dos casos de comprometimento da função renal seja decorrente de LRA. A elevada incidência de LRA entre doadores foi demonstrada por Klein e cols em estudo brasileiro incluindo 1518 doadores falecidos<sup>15</sup>. Nesta coorte, 30% dos doadores apresentava creatinina final superior a 1,5 mg/dL. Isto representou 45% dos

doadores de critério expandido e 28% dos doadores de critério padrão <sup>15</sup>. Mais uma evidência corroborando nossa hipótese é um outro estudo brasileiro que mostra um elevado percentual de uso de drogas vasoativas, episódios revertidos de parada cardiocirculatória, concentrações elevadas de sódio sérico e LRA entre doadores <sup>18</sup>. Estas evidências ratificam a hipótese de que a inadequada manutenção hemodinâmica do doador é um dos principais motivos para a elevada incidência de FTE no nosso meio.

No Brasil, alguns fatores contribuem para a um tempo de isquemia fria elevado: a grande extensão territorial do nosso país, o que implica em maior tempo para deslocamento do paciente e dos órgãos; o modelo de alocação baseado predominantemente na compatibilidade HLA, tornando imprevisível o momento do transplante; a falta de políticas de alocação específica para DCE, o que resulta em maior tempo até aceitação do órgão; a realização de prova cruzada pela metodologia de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em detrimento da prova cruzada virtual; e realização de prova cruzada com linfócitos de baço e linfonodos obtidos apenas no momento da extração dos órgãos.

Não temos, no momento, informações a respeito do tipo de solução de preservação predominantemente utilizado no país, nem do percentual de utilização da MPP. Um estudo multicêntrico brasileiro está em andamento e nos trará algumas respostas.

## **2.9 Modelos preditivos de função tardia do enxerto**

Alguns biomarcadores têm sido utilizados como ferramentas de predição de FTE. Classicamente, o biomarcador mais utilizado é a creatinina sérica do doador no momento da cirurgia de extração dos órgãos (creatinina final). De fato, a presença da LRA no doador é fator de risco conhecido para FTE. Apesar disto, a creatinina final do doador não tem bom valor preditivo para desfechos tardios, como sobrevida do enxerto <sup>15</sup>. Além disso, a creatinina sérica é um marcador tardio de lesão renal.

Mais recentemente, biomarcadores de lesão tubular, inflamação e lesão endotelial (lipocalina associada a gelatinase neutrófilos - NGAL, Molécula de Injúria Renal -1 - KIM-1, interleucina 18 - IL-18, proteína ligadora de ácidos graxos tipo-hepática - L-FABP, Sindecam-1, dentre outros) foram avaliados para

diagnóstico e predição de FTE. No entanto, até o momento, os resultados não são uniformes e nenhum deles se transpôs da bancada para a prática clínica <sup>25</sup>.

Uma ferramenta que tem sido utilizada em alguns centros do mundo são os modelos preditivos baseados em variáveis clínicas e laboratoriais. Atualmente existem quatro modelos disponíveis <sup>21; 22; 23; 24</sup>.

O modelo preditivo utilizando população canadense foi desenvolvido por Jeldres e cols em um estudo unicêntrico de Montreal, publicado em 2009 que incluiu 532 pacientes adultos, receptores de rim isolado, submetidos a TxR entre 1979 e 2004. Esse modelo incluiu também os transplantes preemptivos. O modelo é bastante simples e fácil de aplicar e o nomograma está disponível no artigo. Inclui as 6 variáveis que seguem: idade e peso do receptor, número de *mismatches* no *locus* DR, painel de reatividade de anticorpos (PRA), idade do doador e TIF. Neste estudo, a incidência de FTE foi de 19,4% e o modelo apresentou regular acurácia na predição do evento, medida pela área sob a curva ROC (AUC-ROC) (0,74). Vale ressaltar que o estudo incluiu transplantes realizados desde 1979 <sup>23</sup>.

Em 2003, Irish e cols desenvolveram um modelo para quantificar o risco de FTE em uma população norte americana submetida a TxR entre 1995 e 1998. No entanto, algumas críticas foram feitas quanto a este modelo, pois incluiu transplante de múltiplos órgãos, transplantes preemptivos e rins submetidos a perfusão pulsátil, e não incluiu variáveis importantes, como tempo de isquemia quente, tempo em diálise antes do transplante, peso do doador e índice de massa corpórea (IMC) do receptor <sup>103</sup>. Assim, os autores decidiram rever e aprimorar este modelo. Desta forma, utilizaram uma amostra de 24.654 pacientes do banco norte americano do *United Network for Organ Sharing / Organ Procurement and Transplantation (UNOS/OPTN)*, incluindo apenas indivíduos a partir de 16 anos, receptores de rim isolado, que receberam rins submetidos a perfusão estática, transplantados entre 2003 e 2006 <sup>21</sup>. Este nomograma considerou as 18 variáveis que seguem na composição do modelo: raça, sexo e IMC do receptor; antecedente de transplante prévio, diabetes ou transfusões; tempo em diálise; painel de reatividade de anticorpos (PRA); *mismatches* HLA; idade, peso, creatinina final, história de hipertensão arterial e causa de morte do doador; tipo de doador (morte cardíaca ou cerebral); TIF; e tempo de isquemia quente. A incidência de FTE na coorte foi de 25,7% e a AUC-ROC foi de 0,70. É um modelo complexo por envolver um número considerável

de variáveis, mas seu uso foi facilitado através da calculadora *on-line* disponível no endereço eletrônico [www.transplantcalculator.com](http://www.transplantcalculator.com). (Atualmente indisponível).

Em 2014, Chapal e cols publicaram um artigo apresentando um modelo preditivo de FTE utilizando 1.238 pacientes do banco de dados francês *Données Informatisées et Validées em Transplantation* (DIVAT) transplantados entre 2007 e 2012. Foram incluídos apenas indivíduos adultos, em tratamento dialítico, que receberam rim isolado, submetido a perfusão estática. O modelo inclui 5 variáveis: IMC do receptor, idade e creatinina do doador, TIF e uso de ATG. A incidência de FTE na coorte foi de 25,4% e a AUC-ROC foi de 0,73. É o único que considera o uso de ATG como uma das variáveis. À semelhança do modelo de Irish, esse modelo disponibiliza calculadora *online*, a qual pode ser acessada no endereço [www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs](http://www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs) <sup>22</sup>.

Por fim, em 2015, Zaza e cols publicaram um modelo construído em uma população italiana. Trata-se de um estudo multicêntrico italiano que incluiu 2.755 pacientes adultos, com PRA < 20 %, IMC < 30Kg/m<sup>2</sup>, em tratamento dialítico antes do transplante, receptores de rim isolado transplantados entre 1984 e 2012. É um modelo bastante simples, mas que considera apenas variáveis do receptor: idade, peso, história de transplante prévio, modalidade de tratamento dialítico e duração da diálise. A incidência de FTE na coorte foi de 28% e a AUC-ROC 0,63 <sup>24</sup>.

Alguns estudos já foram realizados para validação desses modelos preditivos. Em estudo realizado em um centro na Espanha, o modelo de Irish apresentou boa capacidade de predição <sup>104</sup>. Em estudos realizados na Holanda e Bélgica comparando os quatro modelos preditivos, o nomograma de Irish foi o que apresentou melhor acurácia, com AUC-ROC de 0,76 e 0,78 respectivamente <sup>105; 106</sup>. Em outro estudo belga, os modelos de Irish, Jeldres e Chapal foram testados, mas nenhum apresentou boa acurácia <sup>107</sup>. O quadro 5 resume os modelos disponíveis para predição de FTE. Não há modelos preditivos desenvolvidos na população brasileira e os modelos disponíveis nunca foram validados em nossa população.

**Quadro 5. Modelos preditivos de função tardia do enxerto.**

<b>Publicação</b>	<b>Jeldres et al. Can Urol Assoc J 2009 23</b>	<b>Irish et al. Am J Transp 2010 21</b>	<b>Chapal et al Kidney Int 2014 22</b>	<b>Zaza et al. Int Emer Med 2015 24</b>
<b>Acesso</b>	Nomograma disponível no paper	www.transplantcalculator.com/DGF	www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs	Variáveis e pesos disponíveis no paper
<b>Amostra</b>	N = 532 Unicêntrico Montreal	N = 24.653 UNOS/SRTR (EUA)	N = 1238 França (DIVAT)	N = 2.755 4 centros italianos
<b>Número de variáveis</b>	6	18	5	5
<b>Variáveis</b>	Idade e peso do receptor, idade do doador, TIF, PRA, MM HLA-DR	<b>Doador:</b> idade, peso, Cr final, HAS, doação coração parado, causa do óbito <b>Receptor:</b> gênero, raça, IMC, DM, transfusão e transplante prévios, duração da diálise, PRA, MM-HLA <b>Transplante:</b> TIF, TIQ	Idade e creatinina do doador, TIF, IMC do receptor, uso de ATG	Idade e peso do receptor, transplante prévio, tipo e duração da diálise
<b>AUC-ROC</b>	0,74	0,70	0,73	0,63
<b>Incidência de FTE</b>	19,4%	25,7%	25,4%	28%

TIF: tempo de isquemia fria; PRA: painel reativo de anticorpos; Cr: creatinina sérica; HAS: hipertensão arterial; IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes mellitus; TIQ: tempo de isquemia quente; ATG: globulina anti tímócito; MM HLA-DR: mismatch no locus DR do HLA; DIVAT: *Données Informatisées et Validées em Transplantation*; UNOS: *United Network for Organ Sharing*; SRTR: *Scientific Registry of Transplant Recipients*; EUA: Estados Unidos da América.

## **PERGUNTAS DE PARTIDA**

- Qual a incidência de FTE em nossa população?
- Quais os fatores de risco para FTE em nossa população?
- As variáveis que refletem a manutenção do doador são fatores de risco para FTE?
- Os modelos preditivos de FTE atualmente disponíveis na literatura tem boa acurácia quando aplicados à nossa população?

## **HIPÓTESES**

- A incidência de FTE em nossa população é elevada, a despeito do uso predominante de doadores de critério padrão.
- Além dos fatores de risco tradicionais, as variáveis que refletem a manutenção do doador estão associadas à FTE.
- Os modelos de predição de FTE disponíveis na literatura tem baixa acurácia quando aplicados à nossa população.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Avaliar a acurácia de quatro modelos preditivos disponíveis na literatura quando aplicados em uma coorte de transplantes renais com doador falecido realizados no Brasil, e desde que nenhum dos modelos disponíveis tenha boa acurácia nesta população, construir um modelo de predição local.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar a demografia do doador e receptor, detalhando variáveis relacionadas à manutenção do doador;
- Conhecer a incidência de FTE na amostra.
- Analisar os fatores de risco para FTE nesta coorte.
- Investigar a influência de variáveis relacionadas à manutenção do doador como fatores de risco para FTE.



## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de Estudo**

Estudo observacional de coorte retrospectivo.

### **4.2 Local do Estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC), ambos na cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil.

### **4.3 Definição da População do Estudo**

Pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido no HGF e no HUWC no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017.

#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

Todos os receptores de transplante renal com doador falecido com idade igual ou superior a 16 anos, transplantados nos centros citados acima.

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

- a) Receptores em tratamento conservador para DRC (Transplante preemptivo);
- b) Transplante de múltiplos órgãos;
- c) Transplante com rins preservados em máquina de perfusão pulsátil;
- d) Perda do enxerto ou óbito dentro de 7 dias após o TxR, impedindo a avaliação do desfecho FTE.

#### **4.3.3 Cálculo do tamanho da amostra**

Para estimativa da incidência de FTE, a amostra desejada seria de 95 pacientes, considerando: 55% como a proporção do evento na população, 10% de precisão absoluta e 5% de significância.

No entanto, para análise dos fatores de risco e para validação de modelos preditivos, optamos por considerar a maior amostra disponível. Assim, a amostra final foi definida pelo número total de transplantes renais realizados no HUWC e no HGF durante o período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2017 e que preencheram os critérios de inclusão e exclusão.

#### 4.3.4 Aspectos éticos

O estudo atendeu aos critérios estabelecidos pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (parecer consubstanciado nº. 2.004.286), assim como pelos Comitês de Ética dos centros coparticipantes, HGF (parecer consubstanciado nº. 3.719.906), HUWC (parecer consubstanciado nº. 2.183.661), e Instituto Dr. José Frota (IJF) (parecer consubstanciado nº. 2.131.790) (Anexos 1, 2, 3 e 4). A consulta aos prontuários apenas foi iniciada após as aprovações regulatórias e éticas devidas e foi garantida a integridade dos documentos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado pelos comitês de ética dos centros.

#### 4.4 Coleta de dados

Os dados dos doadores foram obtidos dos prontuários multiprofissionais impressos e eletrônicos dos doadores e receptores. Os dados dos receptores foram obtidos dos prontuários multiprofissionais impressos e eletrônicos. As informações foram armazenadas em uma planilha de *Microsoft Excel*® versão 2013.

As variáveis coletadas foram as que seguem:

**Características clínicas do doador:** idade, peso (kg), altura (cm), cor, história de hipertensão arterial e/ou diabetes, causa do óbito, ocorrência de parada cardiocirculatória antes da retirada dos órgãos, uso de drogas vasoativas (DVA) durante internação (incluindo doses), volume urinário nas últimas 24 horas, pressão arterial sistólica e diastólica (menores valores), data da internação hospitalar, data do diagnóstico de morte encefálica (ME), data da cirurgia de retirada dos órgãos.

**Exames laboratoriais do doador:** creatininas inicial e final, sódio sérico (maior valor), creatinofosfoquinase (CPK) (maior valor), glicemia (maior valor), Ph (menor valor), sorologia para hepatite C (HCV).

A partir dos dados do doador obtidos acima, foi realizado o cálculo dos índices *Kidney Donor Risk Index* (KDRI) e *Kidney Donor Profile Index* (KDPI), que são estimativas do risco de perda do enxerto baseados em variáveis do

doador <sup>108</sup>. Os cálculos dos índices foram realizados através da calculadora disponível no site <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdqi-calculator/>.

**Características demográficas do receptor:** idade, sexo, cor, peso (kg) e altura (cm), etiologia da doença renal, história de diabetes, tempo em diálise (meses), modalidade da diálise, transfusões sanguíneas prévias, transplantes prévios.

**Imunologia:** incompatibilidades HLA entre doador e receptor, PRA classe I e II, presença de DSA, imunossupressão de indução e manutenção utilizados.

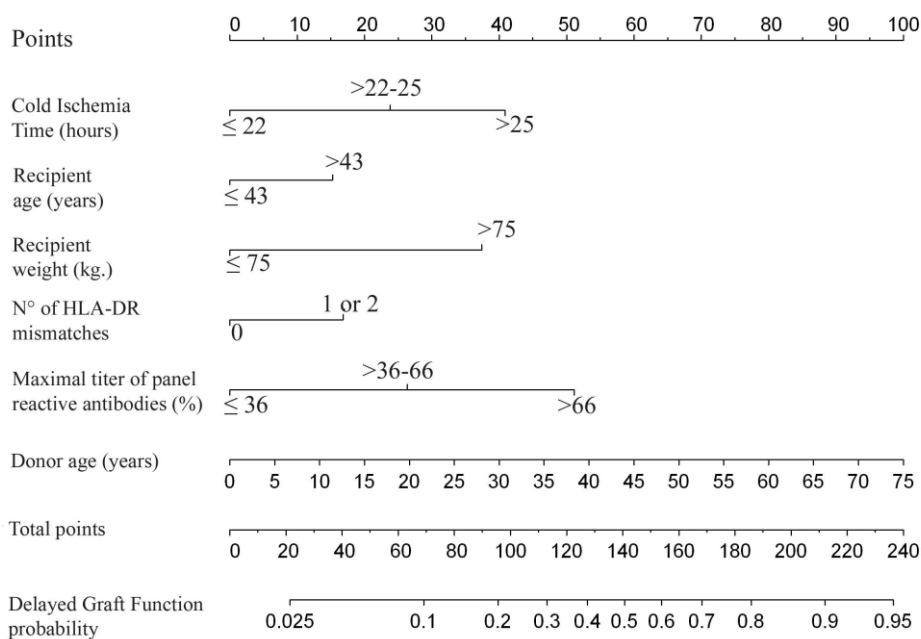
**Preservação e transplante:** tempo de isquemia fria, tempo de anastomose vascular (arterial e venosa), solução de perfusão.

**Desfechos do transplante:** ocorrência de FTE e sua duração (medida através do número de diálises após o transplante e da data da última sessão de diálise após o transplante), duração da internação da cirurgia do implante.

**Imunossupressão:** terapia de indução, tratamento de dessensibilização pós-transplante, imunossupressão de manutenção.

#### 4.5 Cálculo dos modelos preditivos

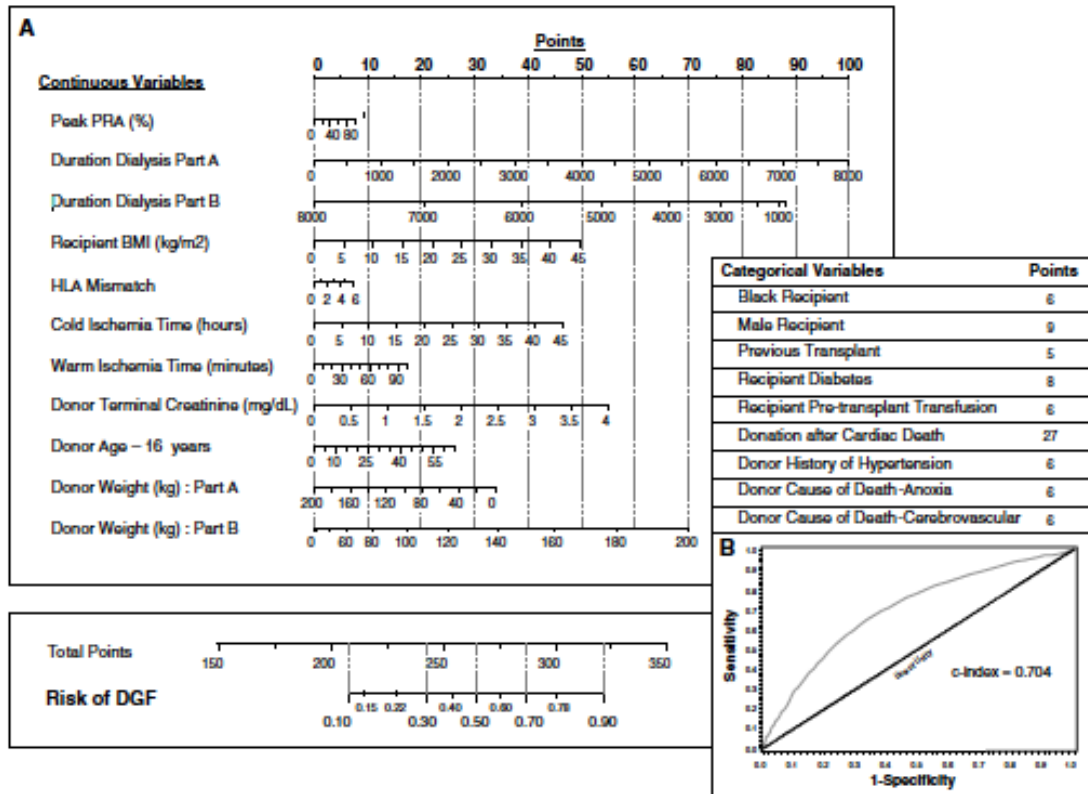
Para obtenção do modelo preditivo de Jeldres e cols <sup>23</sup>, foi utilizado o nomograma disponível na publicação (Figura 1).



**Figura 1. Nomograma para predição de função tardia do enxerto proposto por Jeldres e colaboradores.**

Fonte: Jeldres et al. Can Urol Assoc J, 2009 <sup>23</sup>.

O percentual preditor de FTE de acordo com o nomograma de Irish e cols <sup>21</sup> foi obtido através de calculadora disponível no site [www.transplantcalculator.com/dgf](http://www.transplantcalculator.com/dgf), atualmente não mais disponível. O site disponibilizava o cálculo da predição individual e por grupos de pacientes e utilizava como referência o nomograma disponível na publicação original (Figura 2).



**Figura 2. Nomograma para predição de função tardia do enxerto proposto por Irish e colaboradores.**

Fonte: Irish et al. Am J transplant, 2010 <sup>21</sup>.

Para a obtenção do modelo preditivo de Chapal e cols <sup>22</sup>, foi utilizada a calculadora disponível no site [www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs](http://www.divat.fr/en/online-calculators/dgfs) (Figura 3).

**Figura 3. Nomograma para predição de função tardia do enxerto proposto por Chapal e colaboradores.**

Fonte: Chapal et al. *Kidney int*, 2014 <sup>22</sup>.

O modelo preditivo de Zaza e cols <sup>24</sup>, foi construído a partir dos coeficientes beta da análise multivariada, considerando o *intercept* = 0. Assim, o modelo final ficou como segue:

**Escore Zaza** = (a cada 5 anos de idade \* 0,12) + (a cada 10 kg de peso corporal \* 0,21) + (transplante prévio\* 0,38) + (diálise peritoneal antes do transplante \* - 0,77) + (cada ano de diálise antes do transplante \* 0.04) + 0 (referência ao intercept).

## 4.6 Definições

Função tardia do enxerto foi definida como a necessidade de diálise nos primeiros sete dias após o TxR, independente da indicação da diálise <sup>28</sup>.

A duração da FTE foi medida através do tempo em dias entre a data do transplante e a última sessão de diálise realizada após o TxR.

Utilizamos a definição de doador de critério expandido (DCE) do UNOS: doador com idade  $\geq 60$  anos ou doadores com idade entre 50 e 59 anos e que apresentam dois ou mais dos seguintes critérios: história de HAS, creatinina sérica final  $>1,5$ mg/dL e acidente vascular cerebral (AVC) como causa do óbito <sup>109</sup>.

Os anticorpos anti-HLA específicos contra o doador (DSA) foram considerados significantes quando a intensidade de luminescência (MFI) foi superior a 1.500.

Convencionou-se chamar de “droga vasoativa (DVA) em dose elevada” a necessidade de noradrenalina em doses  $>0,5$   $\mu$ g/Kg/min ou quando houve associação de DVAs para tentar manter níveis pressóricos.

## 4.7 Análise Estatística

### 4.7.1. Estatística descritiva e comparações entre grupos

As variáveis categóricas foram expressas como frequências e percentuais e comparadas utilizando o teste de Qui-Quadrado ou *Fisher*, a depender do número de observações na tabela de contingência 2x2. As variáveis numéricas foram expressas como médias  $\pm$  desvio padrão (medianas expressas entre parênteses quando o desvio padrão foi superior à média) e comparadas utilizando o teste T de *Student* ou o teste de *Mann-Whitney*, a depender da normalidade. A análise da distribuição das variáveis numéricas foi feita utilizando os testes *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov*. Nas análises comparativas, foi considerado significativo um valor de p inferior a 5%.

#### 4.7.2. Análise multivariada

A análise multivariada foi realizada utilizando regressão logística binária, método *Stepwise*. Não entraram no modelo as variáveis colineares. Também não inserimos no modelo as variáveis relativas à imunossupressão, uma vez que a decisão da imunossupressão de manutenção pode ter sido realizada após a observação da presença ou não de diurese. As variáveis com valor de p inferior a 1% entraram no modelo multivariado. No modelo multivariado, foram consideradas significantes as variáveis cujo valor de p foi inferior a 5%.

#### 4.7.3. Avaliação da acurácia preditiva dos modelos disponíveis

A avaliação do desempenho dos modelos preditivos disponíveis foi realizada utilizando a acurácia preditiva através da área sob a curva (AUC-ROC) (*receiver operating characteristic*). A hipótese nula foi de que a AUC-ROC era igual a 0,5, que corresponde a um teste aleatório, sem poder discriminante. Quanto mais próxima de 1, melhor o poder discriminante da AUC-ROC. O quadro 6 detalha a interpretação utilizada para os resultados da AUC-ROC.

**Quadro 6. Poder discriminante do modelo de acordo com a AUC-ROC.**

AUC-ROC	Qualidade do modelo
0,9 - 1,0	Excelente
0,8 - 0,9	Bom
0,7 - 0,8	Regular
0,6 - 0,7	Ruim
0,5 - 0,6	Insignificante

Fonte: Silva, 2004 <sup>110</sup>

Para as análises estatísticas descritas nos itens acima, foi utilizado o software IBM SPSS versão 23.

#### 4.7.4. Construção do modelo preditivo

Para construção do modelo preditivo, utilizamos a técnica estatística de aprendizado de máquinas (*machine learning*) por meio do *software* SPSS Modeler versão 18.1 <sup>111</sup>. Utilizando um modelo supervisionado, foram construídos diversos modelos preditivos para FTE, seguindo as seguintes etapas: aquisição de dados, tratamento dos dados, construção e avaliação do



modelo. Durante a fase de tratamento de dados, foi feito o balanceamento das categorias de desfecho e imputação de dados faltosos. A seleção de variáveis foi feita pelo método da correlação, permanecendo para o treinamento as variáveis com correlação moderada a forte com o desfecho FTE.

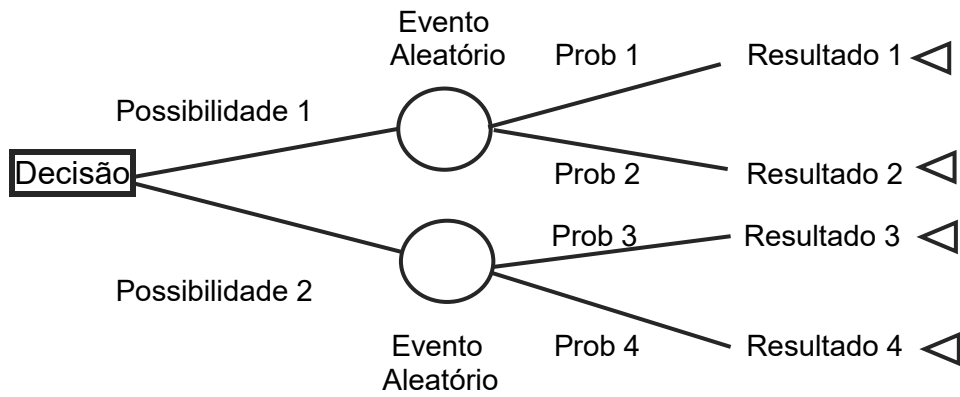
Durante a fase de construção do modelo, foram considerados, além da regressão logística, diversos algoritmos não lineares, como: árvores de decisão CHAID e C5, suporte de vetores de máquina (SVM), redes neurais, rede *bayesiana*, algoritmo do vizinho mais próximo. A soma dos três algoritmos de melhor desempenho foram considerados na construção do modelo final, quais sejam: árvore de decisão C5, rede neural (ambas utilizando reamostragem de *boosting*) e SVM utilizando função polinomial.

Apesar de não ter entrado na construção do modelo final, optamos por expressar o resultado da regressão logística binária, pela maior familiaridade da comunidade científica com este método, além da facilidade de construção de um modelo preditivo a partir do seu resultado.

Para evitar o superaprendizado, os dados foram divididos em treino e teste na proporção de 75 e 25%, respectivamente, de forma aleatória. A avaliação dos modelos se deu pela escolha de algoritmos de desfecho binário que melhor apresentaram AUC-ROC.

- **Árvore de decisão**

Este método considera as observações sobre um item para prever o valor desse item. Neste método, os “nós” representam dados. Cada ramificação contém um conjunto de atributos ou regras de classificação, associado a um determinado rótulo de classe, que pode ser encontrado na extremidade da ramificação. Cada ramo partindo de um “nó” corresponde a um dos valores possíveis dos atributos. Uma instância é classificada inicialmente pelo “nó” raiz, testando o atributo especificado por este “nó”. Em seguida, movendo-se através do ramo correspondendo ao valor do atributo. Este processo é repetido para a sub-árvore originada no novo “nó”. A definição dos valores dos nós é feito automaticamente pelo programa baseado no poder discriminante (Figura 4) <sup>112</sup>.



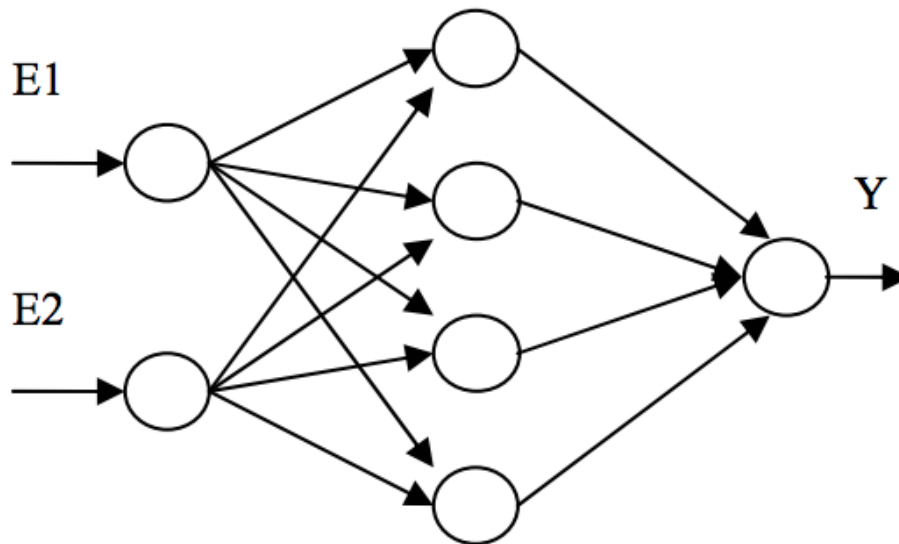
Legenda: Prob: probabilidade.  
 Fonte: Carolina Celles, 2017 <sup>112</sup>

**Figura 4. Representação esquemática de uma árvore de decisão.**

- **Redes neurais**

São modelos computacionais inspirados no cérebro humano, o qual é capaz de processar informações e reconhecer padrões. São apresentadas como sistemas de “neurônios” interconectados, que podem computar valores de entradas, simulando o comportamento de redes neurais biológicas. A rede “aprende” ao examinar os registros individuais, a gerar uma previsão para cada registro e fazer ajustamentos nas ponderações sempre que ela fizer uma previsão incorreta. Esse processo é repetido muitas vezes e a rede continua a melhorar suas previsões até que um ou mais critérios de parada tenham sido atendidos (Figura 5)<sup>113</sup>.

O *output* do *software* SPSS Modeler não traz a representação gráfica em forma de conexões neurais, mas em “importância” da variável para o desfecho, variando de 0 a 1, sendo mais importante quanto mais próximo de 1.



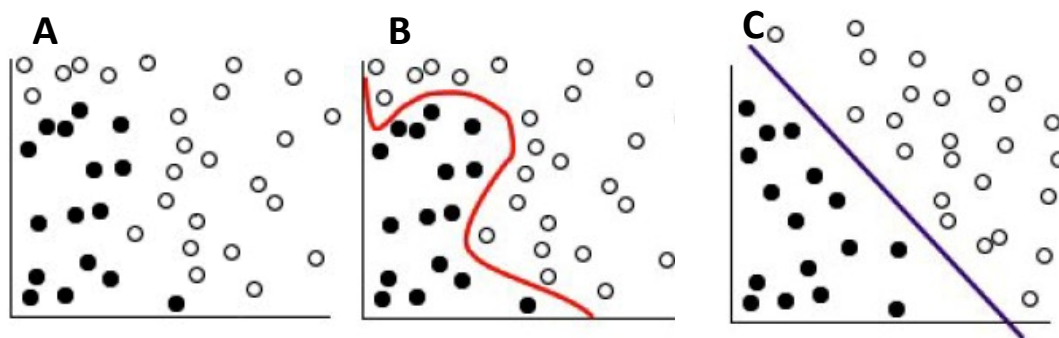
Fonte: Rodrigues, 2004. <sup>113</sup>

**Figura 5. Representação gráfica de rede neural.**

- **Suporte de Vetores de Máquinas (SVM)**

Este modelo preditivo funciona ao tomar como entrada um conjunto de dados e prever, para cada entrada dada, a qual de duas possíveis classes a entrada faz parte. Isso ocorre pelo mapeamento dos dados para um espaço de variável altamente dimensional para que os pontos de dados possam ser categorizados. Após um separador ser localizado entre as categorias, os dados serão transformados, de modo que o separador possa ser desenhado como um hiperplano. Após isso, as características dos novos dados podem ser utilizadas para prever o grupo ao qual um novo registro deve pertencer. A função matemática usada para a transformação é conhecida como a função Kernel, a qual pode ser linear, polinomial, função de base radial ou curva sigmoide (Figura 6).

O *output* do *software* SPSS Modeler não traz a representação gráfica das análises intermediárias do SVM, mas traz uma análise final classificando as variáveis em “importância” para o desfecho, variando de 0 a 1, sendo mais importante quanto mais próximo de 1.



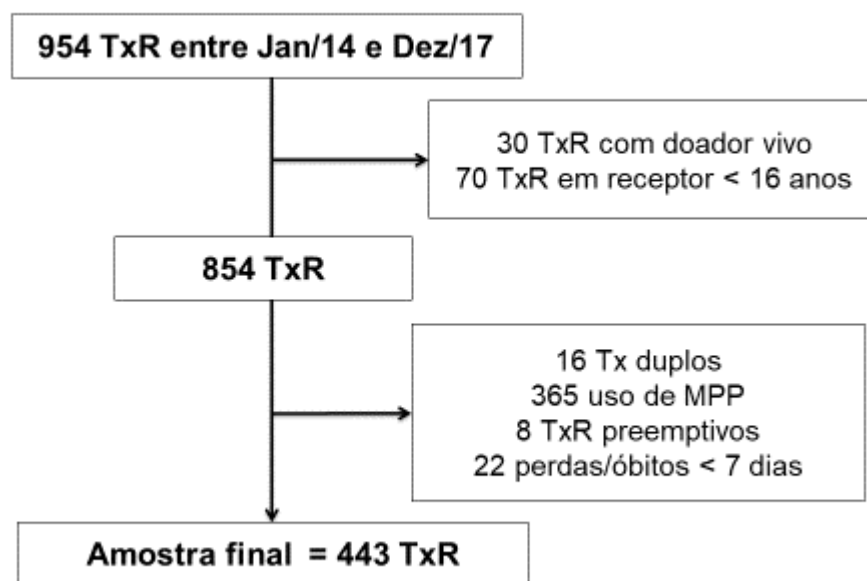
Fonte: Nós de Modelagem do IBM SPSS Modeler 18.1 <sup>111</sup>

**Figura 6. Representação gráfica do método de Suporte de Vetores de Máquinas. A: conjunto de dados original. B: dados com separador incluído. C: dados transformados.**

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Amostra do estudo

No período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017 foram realizados 954 TxR nos hospitais do estudo. Destes, 100 não foram incluídos no estudo por não preencherem o critério de inclusão. Dos 854 restantes, 411 foram excluídos por preencherem algum critério de exclusão. Assim, a amostra final foi de 443 pacientes (Figura 7).



TxR: transplante renal; MPP: máquina de perfusão pulsátil

**Figura 7. Definição da amostra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.**

### 5.2 Características demográficas e clínicas dos receptores em estudo

Os receptores da coorte eram predominantemente do sexo masculino (56,7%), com idade média de  $44,2 \pm 14,7$  anos, pardos (84,4%), com IMC médio de  $24,3 \pm 4,5$  Kg/m<sup>2</sup>, DRC de etiologia indeterminada em 30,2% e com tempo em diálise antes do TxR de  $46,8 \pm 45,2$  meses em diálise (mediana 34 meses), predominantemente hemodiálise (99,5%). Diabetes mellitus estava presente antes do TxR em 17,6% dos pacientes. As médias de PRA de classe I e II foram, respectivamente,  $9,9 \pm 23,4\%$  e  $4,2 \pm 14,4\%$  (mediana 0% para ambos); 8,1% eram retransplantes, 6,1% apresentavam DSA e a média de incompatibilidades HLA com o doador foi de  $3,6 \pm 1,2$  (Tabela 1).

**Tabela 1. Características demográficas dos receptores de enxerto renal.**

	<b>Total N = 443</b>
<b>Sexo masculino</b>	251 (56,7)
<b>Idade (anos)</b>	44,2 ± 14,7
<b>Cor</b>	
<i>Branca</i>	35 (7,9)
<i>Parda</i>	374 (84,4)
<i>Negra</i>	34 (7,7)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,3 ± 4,5
<b>Etiologia DRC</b>	
<i>Indeterminada</i>	134 (30,2)
<i>GNC</i>	111 (25,1)
<i>DM</i>	73 (16,5)
<i>HAS</i>	54 (12,2)
<i>DRPA</i>	31 (7,0)
<i>Urológico</i>	26 (5,9)
<i>Outras</i>	14 (3,2)
<b>Antecedente de DM</b>	78 (17,6)
<b>Tempo em diálise (meses)</b>	46,8 ± 45,2 (34)
<b>Modalidade da diálise</b>	
<i>DP</i>	2 (0,5)
<i>HD</i>	441 (99,5)
<b>PRA classe I (%)</b>	9,9 ± 23,4 (0)
<b>PRA classe II (%)</b>	4,2 ± 14,4 (0)
<b>PRA total (%)</b>	12,0 ± 25,9 (0)
<b>MM HLA</b>	3,6 ± 1,2
<b>DSA</b>	27 (6,1)
<b>Transfusão prévia</b>	268 (60,5)
<b>Retransplante</b>	36 (8,1)

IMC: índice de massa corpórea; DRC: doença renal crônica; GNC: glomerulonefrite crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DRPA: doença renal policística do adulto; DM: diabetes; HD: hemodiálise; DP: diálise peritoneal; PRA: painel reativo de anticorpos; MM HLA: incompatibilidades no HLA; DSA: anticorpo específico contra o doador.

### **5.3 Características demográficas e clínicas dos doadores**

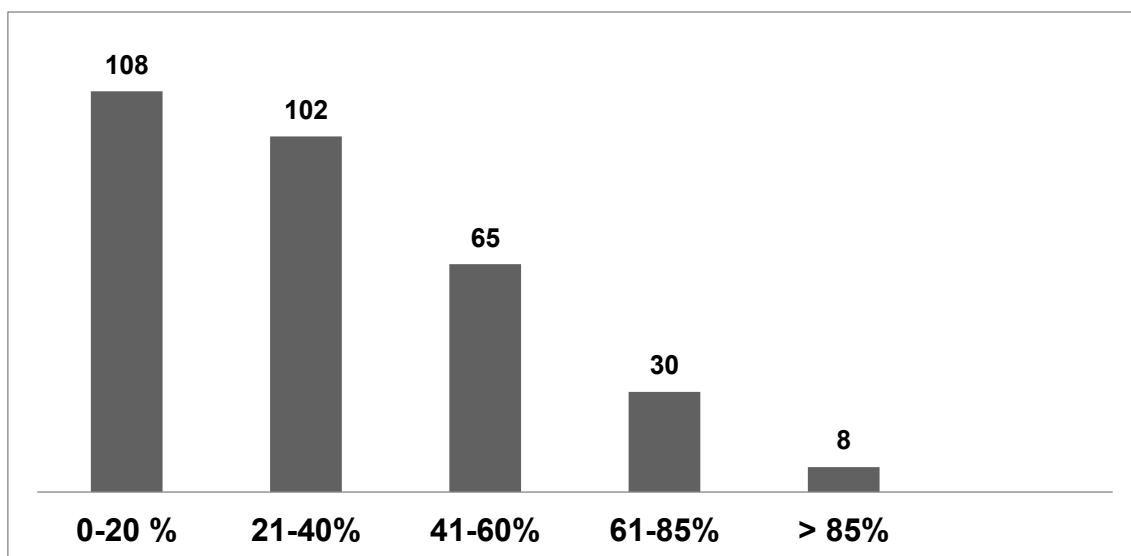
Foram utilizados rins de 313 doadores que eram predominantemente jovens (31,0 ± 12,9 anos), média do IMC de 25,3 ± 3,8 Kg/m<sup>2</sup>, normotensos (90,7%), não diabéticos (99,4%), que faleceram por causa traumática (70,3%). A creatinina final variou de 0,3 a 4,9 mg/dL com média de 1,2 ± 0,6 mg/dL, 58 doadores (18,5%) apresentavam creatinina final > 1,5 mg/dL e apenas 4,8% eram DCE (Tabela 2).

**Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos 313 doadores de enxerto renal.**

	<b>Total N = 313</b>
<b>Idade (anos)</b>	31,0 ± 12,9
<b>Gênero masculino</b>	224 (71,6)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,3 ± 3,8
<b>Cor</b>	
<i>Branca</i>	36(11,5)
<i>Parda</i>	265 (84,7)
<i>Negra</i>	12 (3,8)
<b>HAS</b>	
<i>Sim</i>	16 (5,1)
<i>Não</i>	284 (90,7)
<i>Não informado</i>	13 (4,2)
<b>DM</b>	2 (0,6)
<b>Causa do óbito</b>	
<i>TCE</i>	220 (70,3)
<i>AVC</i>	68 (21,7)
<i>Anoxia</i>	18 (5,8)
<i>Outros</i>	7 (2,2)
<b>PCR</b>	39 (12,5)
<b>Tempo internação-ME (dias)</b>	4,2 ± 4,0 (3)
<b>DCE</b>	15 (4,8)
<b>KDPI (%)</b>	32,7 ± 22,1
<b>KDRI</b>	0,87 ± 0,2
<b>Cr inicial (mg/dL)</b>	1,0 ± 0,4
<b>Cr final (mg/dL)</b>	1,2 ± 0,6
<b>Δ Cr (mg/dL)</b>	0,2 ± 0,7 (0)
<b>pH</b>	7,33 ± 0,08
<b>Na<sup>+</sup> sérico (mEq/L)</b>	160,4 ± 13,9
<b>CPK (IU/L)</b>	2529 ± 4844 (960)
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	192,1 ± 78,1
<b>HVC</b>	0 (0)
<b>Diurese (litros)</b>	3,4 ± 2,1
<b>PAS (mmHg)</b>	112,5 ± 18,6
<b>PAD (mmHg)</b>	68,2 ± 14,1
<b>DVA</b>	301 (96,2)
<b>DVA dose elevada</b>	64 (20,4)

IMC: índice de massa corpórea; HAS hipertensão arterial sistêmica; DM diabetes; TCE traumatismo crânio encefálico; AVC : acidente vascular cerebral; PCR: parada cardiorrespiratória; Tempo internação -ME: tempo entre a internação e o diagnóstico de morte encefálica; DCE: doador critério expandido; KDPI kidney donor profile index; KDRI : kidney donor risk index; Cr: creatinina; Na<sup>+</sup>: sódio; CPK: creatinínofosfoquinase; Δ Cr: diferença entre creatinina final e inicial; HVC: hepatite por vírus C; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DVA: droga vasoativa.

Os valores médios de KDPI e KDRI da amostra foram  $32,7 \pm 22,1\%$  e  $0,87 \pm 0,22$  respectivamente. A figura 5 detalha a distribuição de acordo com o KDPI.



**Figura 8. Distribuição da amostra de acordo com faixas de *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) em 313 doadores de enxerto renal.**

Quanto às variáveis que refletem a manutenção do doador, o maior valor de  $\text{Na}^+$  sérico variou de 125 a 211 mEq/L com média de  $160,4 \pm 13,9$  mEq/L, o maior valor de CPK variou de 14 a 55.781 UI/L com média de  $2.529 \pm 4.844$  UI/L (mediana 960 UI/L), a maior glicemia variou de 72 a 610 mg/dL com média de  $192,1 \pm 78,1$  mg/dL, o menor pH variou de 7,06 a 7,58 com média de  $7,33 \pm 0,08$ . A diurese média nas últimas 24 horas antes da extração dos órgãos variou de 480 a 15.200 ml com média de  $3,4 \pm 2,1$  litros e o menor valor registrado de pressão arterial sistólica e diastólica foram de  $112,5 \pm 18,6$  mmHg e  $68,2 \pm 14,1$  mmHg, respectivamente. DVA foi utilizada em 96,2% dos doadores e 20,4% deles receberam DVA em altas doses. Em 12,5%, ocorreu episódio de PCR revertida antes da doação e os doadores permaneceram em média  $4,2 \pm 4,0$  dias (mediana 3 dias) desde a internação até o diagnóstico de morte encefálica (Tabela 2).

Quando analisado os doadores de enxerto considerando o número de receptores, observamos 443 doadores predominantemente jovens ( $31,0 \pm 12,7$  anos), média do IMC de  $25,3 \pm 3,8$  Kg/m<sup>2</sup>, normotensos (90,8%), não diabéticos (99,3%), que faleceram por causa traumática (70,9%). A creatinina final variou de 0,3 a 4,9 mg/dL com média de  $1,1 \pm 0,6$  mg/dL, 74 doadores (16,7%)



apresentavam creatinina final > 1,5 mg/dL e apenas 4,3% eram DCE. Os valores médios de KDPI e KDRI da amostra foram  $31,9 \pm 21,8\%$  e  $0,86 \pm 0,2$  respectivamente.

Quanto às variáveis que refletem a manutenção do doador, o maior valor de Na<sup>+</sup> sérico variou de 125 a 211 mEq/L com média de  $160,6 \pm 13,8$  mEq/L, o maior valor de CPK variou de 14 a 55.781 UI/L com média de  $2.554 \pm 5.256$  UI/L (mediana 951 UI/L), a maior glicemia variou de 72 a 610 mg/dL com média de  $193,3 \pm 77,7$  mg/dL, o menor pH variou de 7,06 a 7,58 com média de  $7,33 \pm 0,08$ . A diurese média nas últimas 24 horas antes da extração dos órgãos variou de 480 a 15.200 ml com média de  $2,1 \pm 1,6$  litros e o menor valor registrado de pressão arterial sistólica e diastólica foram de  $112,6 \pm 18,4$  mmHg e  $68,1 \pm 13,9$  mmHg, respectivamente. DVA foi utilizada em 95,9% dos doadores e 20,3% deles receberam DVA em altas doses. Em 12,2%, ocorreu episódio de PCR revertida antes da doação e os doadores permaneceram em média  $4,3 \pm 4,2$  dias (mediana 3 dias) desde a internação até o diagnóstico de morte encefálica (Tabela 3).

**Tabela 3. Características demográficas e clínicas dos doadores de enxerto renal considerando o número total de transplantes.**

	<b>Total N = 443</b>
<b>Idade (anos)</b>	31,0 ± 12,7
<b>Gênero masculino</b>	313 (70,7)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,3 ± 3,8
<b>Cor</b>	
<i>Branca</i>	51 (11,5)
<i>Parda</i>	377 (85,1)
<i>Negra</i>	15 (3,4)
<b>HAS</b>	
<i>Sim</i>	24 (5,4)
<i>Não</i>	402 (90,8)
<i>Não informado</i>	17 (3,8)
<b>DM</b>	3 (0,7)
<b>Causa do óbito</b>	
<i>TCE</i>	314 (70,9)
<i>AVC</i>	96 (21,7)
<i>Anoxia</i>	24 (5,4)
<i>Outros</i>	9 (2)
<b>PCR</b>	54 (12,2)
<b>Tempo internação-ME (dias)</b>	4,3 ± 4,2 (3)
<b>DCE</b>	19 (4,3)
<b>KDPI (%)</b>	31,9 ± 21,8
<b>KDRI</b>	0,86 ± 0,2
<b>Cr inicial (mg/dL)</b>	1,0 ± 0,4
<b>Cr final (mg/dL)</b>	1,1 ± 0,6
<b>Δ Cr (mg/dL)</b>	0,2 ± 0,7 (0)
<b>pH</b>	7,33 ± 0,08
<b>Na<sup>+</sup> sérico (mEq/L)</b>	160,6 ± 13,8
<b>CPK (IU/L)</b>	2554 ± 5256 (951)
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	193,3 ± 77,7
<b>HVC</b>	0 (0)
<b>Diurese (litros)</b>	2,1 ± 1,6
<b>PAS (mmHg)</b>	112,6 ± 18,4
<b>PAD (mmHg)</b>	68,1 ± 13,9
<b>DVA</b>	425 (95,9)
<b>DVA dose elevada</b>	90 (20,3)

FTE: função tardia do enxerto; IMC: índice de massa corpórea; HAS hipertensão arterial sistêmica; DM diabetes; TCE traumatismo crânio encefálico; AVC : acidente vascular cerebral; PCR: parada cardiorrespiratória; Tempo internação -ME: tempo entre a internação e o diagnóstico de morte encefálica; DCE: doador critério expandido; KDPI kidney donor profile index; KDRI : kidney donor risk index; Cr: creatinina; Na<sup>+</sup>: sódio; CPK: creatinofosfoquinase; Δ Cr: diferença entre creatinina final e inicial; HVC: hepatite por vírus C; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DVA: droga vasoativa

#### 5.4 Características demográficas e clínicas relacionadas ao transplante renal.

A principal solução de preservação utilizada foi o Custodiol (83,1%) e o tempos de isquemia fria e anastomose vascular médios foram  $20,9 \pm 4,0$  horas e  $36,1 \pm 11,7$  minutos, respectivamente.

Indução com ATG foi utilizada em 434 pacientes (98%); 3,4% foram submetidos a sessões de plasmaferese (PF) e 6,8% receberam imunoglobulina endovenosa (IVIG) após o transplante para prevenção de rejeição mediada por anticorpos, segundo o protocolo de manejo de transplantes em pacientes com DSA. Como regime imunossupressor inicial, 99,5% receberam algum ICN (tacrolimo ou ciclosporina), 67% algum derivado do ácido micofenólico (micofenolato sódico ou mofetil), 33,2% algum inibidor da mTOR (sirolimo ou everolimo) e 39,5% receberam um regime com esteróides de manutenção. O tempo de internamento para o transplante variou de 5 a 82 dias com média de  $18,9 \pm 14,1$  dias (Tabela 4).

**Tabela 4. Características demográficas e clínicas relacionadas ao transplante renal.**

	<b>Total N = 443</b>
<b>Solução de perfusão</b>	
<i>Custodiol</i>	368 (83,1)
<i>SPS1</i>	55 (12,4)
<i>Belzer</i>	03 (0,7)
<i>IGL1</i>	17 (3,8)
<b>TIF (horas)</b>	$20,9 \pm 4$
<b>TAV (min)</b>	$36,1 \pm 11,7$
<b>Indução com ATG</b>	434 (98)
<b>Imunossupressão</b>	
<i>Plasmaferese</i>	15 (3,4)
<i>IVIG</i>	30 (6,8)
<i>Prednisona</i>	175 (39,5)
<i>ICN</i>	441 (99,5)
<i>imTOR</i>	147 (33,2)
<i>MPA</i>	297 (67)
<b>Tempo de internação (dias)</b>	$18,9 \pm 14,1$

TIF: tempo de isquemia fria; TAV tempo de anastomose vascular; ATG: globulina antitímócito; IVIG: imunoglobulina humana; ICN: inibidor de calcineurina; imTOR: Inibidores da *mammalian target of rapamicina*; MPA: Derivados do ácido micofenólico (micofenolato sódico e mofetil)

## **5.5 Incidência e duração da função tardia do enxerto**

A incidência de FTE na amostra foi 53% (n = 235). Ao excluir os pacientes que realizaram apenas uma sessão de diálise no pós-operatório imediato por hipercalemia ou hipervolemia, a despeito de diurese presente, esta incidência foi de 46,7%.

O tempo até a última sessão de diálise após o TxR foi de  $11,8 \pm 15,0$  dias (mediana 7 dias) e o número médio de sessões de hemodiálise foi de  $5,0 \pm 5,1$  sessões (mediana 4 sessões). Todos os pacientes que evoluíram com FTE foram submetidos a hemodiálise como terapia renal substitutiva após o TxR.

## **5.6 Fatores de risco para função tardia do enxerto.**

Em análise univariada, os pacientes que evoluíram com FTE eram mais velhos ( $45,6 \pm 14,4$  anos vs.  $42,6 \pm 15,0$  anos,  $p=0,030$ ), apresentavam uma distribuição da etiologia de DRC distinta ( $p=0,034$ ), provavelmente por predomínio de DRC por diabetes (20% vs. 12,5%), o que é sugerido pela maior prevalência de antecedentes de diabetes (21,3% vs. 13,5%). Os pacientes do grupo FTE também apresentavam maior tempo em diálise antes do transplante ( $52,5 \pm 48,1$  meses vs.  $40,3 \pm 40,9$  meses,  $p=0,001$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5. Características demográficas dos receptores de transplante renal, segundo a presença ou ausência de função tardia do enxerto.**

	Sem FTE (n= 208)	FTE (n=235)	P valor
<b>Sexo masculino</b>	121 (58,2)	130 (55,3)	0,545
<b>Idade (anos)</b>	42,6 ± 15,0	45,6 ± 14,4	0,030
<b>Cor</b>			0,126
<i>Branca</i>	22 (10,6)	13 (5,5)	
<i>Parda</i>	169 (81,2)	205 (87,2)	
<i>Negra</i>	17 (8,2)	17 (7,2)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,9 ± 4,3	24,7 ± 4,6	0,054
<b>Etiologia DRC</b>			0,034
<i>Indeterminada</i>	63 (30,3)	71 (30,2)	
<i>GNC</i>	66 (31,7)	45 (19,1)	
<i>DM</i>	26 (12,5)	47 (20,0)	
<i>HAS</i>	24 (11,5)	30 (12,8)	
<i>DRPA</i>	10 (4,8)	21 (8,9)	
<i>Urológico</i>	12 (5,8)	14 (6,0)	
<i>Outras</i>	7 (3,4)	7 (3,0)	
<b>Antecedente de DM</b>	28 (13,5)	50 (21,3)	0,034
<b>Tempo em diálise (meses)</b>	40,3 ± 40,9 (27)	52,5 ± 48,1 (36)	0,001
<b>Modalidade da diálise</b>			0,182
<i>DP</i>	0 (0)	2 (0,9)	
<i>HD</i>	208 (100)	233 (99,1)	
<b>PRA classe I (%)</b>	9,4 ± 22,6 (0)	10,2 ± 24,0 (0)	0,766
<b>PRA classe II (%)</b>	4,0 ± 14,5 (0)	4,3 ± 14,3 (0)	0,633
<b>PRA total (%)</b>	11 ± 24,9 (0)	12,9 ± 26,7 (0)	0,358
<b>MM HLA</b>	3,5 ± 1,3	3,6 ± 1,2	0,526
<b>DSA</b>	12 (5,8)	15 (6,4)	0,844
<b>Transusão prévia</b>	118 (56,7)	150 (63,8)	0,440
<b>Retransplante</b>	15 (7,2)	21 (8,9)	0,602

FTE: Função tardia do enxerto; IMC: índice de massa corpórea; DRC: doença renal crônica; GNC: glomerulonefrite crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DRPA: doença renal policística do adulto; DM: diabetes; HD: hemodiálise; DP: diálise peritoneal; PRA: painel reativo de anticorpos; MM HLA: incompatibilidades no HLA; DSA: anticorpo específico contra o doador.

No grupo de pacientes que evoluiu com FTE, os doadores eram mais velhos (33,2 ± 12,6 anos vs. 28,5 ± 12,3 anos, p<0,001), tinham mais antecedentes de HAS (7,2% vs. 3,4%, p=0,002), apresentavam maior IMC (25,7 ± 3,5 Kg/m<sup>2</sup> vs. 24,9 ± 4,0 Kg/m<sup>2</sup>, p=0,038), maior KDPI (35,1 ± 23 vs. 28,4 ± 19,7, p= 0,001), maior KDRI (0,89 ± 0,22 vs. 0,82 ± 0,2, p= 0,001), maior creatinina final (1,2 ± 0,7 mg/dL vs. 1,0 ± 0,5, p= 0,001) e menor volume de diurese nas últimas 24 horas antes da extração dos órgãos (1,9 ± 1,1 litros vs. 2,3 ± 1,3 litros, p=0,011) (Tabela 6).

**Tabela 6. Características demográficas e clínicas dos doadores de enxerto renal, segundo a presença ou ausência de função tardia do enxerto.**

	Sem FTE (n= 208)	FTE (n=235)	P valor
<b>Idade (anos)</b>	28,5 ± 12,3	33,2 ± 12,6	< 0,001
<b>Gênero masculino</b>	144 (69,2)	169 (71,9)	0,565
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,9 ± 4	25,7 ± 3,5	0,038
<b>Cor</b>			0,714
<i>Branca</i>	26 (12,5)	25 (10,6)	
<i>Parda</i>	174 ( 83,7)	203 (86,4)	
<i>Negra</i>	8 (3,8)	7 (3)	
<b>HAS</b>			0,002
<i>Sim</i>	7 (3,4)	17 (7,2)	
<i>Não</i>	199 (95,6)	203 (86,4)	
<i>Não informado</i>	2 (1)	15 (6,4)	
<b>DM</b>	0 (0)	3 (1,3)	0,251
<b>Causa do óbito</b>			0,448
<i>TCE</i>	151 (72,6)	163 (69,4)	
<i>AVC</i>	40 (19,2)	56 (23,8)	
<i>Anoxia</i>	11 (5,3)	13 (5,5)	
<i>Outros</i>	6 (2,9)	3 (1,3)	
<b>PCR</b>	30 (14,4)	24 (10,2)	0,192
<b>Tempo internação- ME (dias)</b>	4,3 ± 3,6 (3)	4,2 ± 4,7 (2)	0,219
<b>DCE</b>	5 (2,4)	14 (6)	0,065
<b>KDPI (%)</b>	28,4 ± 19,7	35,1 ± 23,0	0,001
<b>KDRI</b>	0,82 ± 0,2	0,89 ± 0,22	0,001
<b>Cr inicial (mg/dL)</b>	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,4	0,039
<b>Cr final (mg/dL)</b>	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,7	0,001
<b>Δ Cr (mg/dL)</b>	0,1 ± 0,6 (0)	0,2 ± 0,7(0,1)	0,135
<b>pH</b>	7,32 ± 0,08	7,32 ± 0,08	0,210
<b>Na<sup>+</sup> sérico (mEq/L)</b>	159,6 ± 13,3	161,6 ± 14,2	0,127
<b>CPK (IU/L)</b>	2161 ± 4876 (880)	2903 ± 5561 (952)	0,470
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	189,1 ± 81,0	197,1 ± 74,6	0,282
<b>HVC</b>	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Diurese (litros)</b>	2,3 ± 1,3	1,9 ± 1,1	0,011
<b>PAS (mmHg)</b>	111,7 ± 18,7	113,4 ± 18,1	0,341
<b>PAD (mmHg)</b>	67,3 ± 14,4	68,8 ± 13,3	0,266
<b>DVA</b>	202 (97,1)	223 (94,9)	0,335
<b>DVA dose elevada</b>	44 (21,2)	46 (19,6)	0,723

FTE: função tardia do enxerto; IMC: índice de massa corpórea; HAS hipertensão arterial sistêmica; DM diabetes; TCE traumatismo crânio encefálico; AVC : acidente vascular cerebral; PCR: parada cardiorrespiratória; Tempo internação -ME: tempo entre a internação e o diagnóstico de morte encefálica; DCE: doador critério expandido; KDPI *kidney donor profile index*; KDRI : *kidney donor risk index*; Cr: creatinina; Na<sup>+</sup>: sódio; CPK: creatinínofosfoquinase; Δ Cr: diferença entre creatinina final e inicial; HVC: hepatite por vírus C; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DVA: droga vasoativa

O grupo de pacientes que evoluiu com FTE apresentou maior TIF ( $21,7 \pm 3,8$  horas vs.  $20,1 \pm 4,1$  horas,  $p < 0,001$ ). Uma menor proporção dos pacientes do grupo FTE recebeu inibidores da mTOR no regime de manutenção (25, 1% vs. 42,3%,  $p < 0,001$ ) e este grupo apresentou maior prevalência de uso de MPA (75,3% vs. 57,7%,  $p < 0,001$ ). A tabela 7 detalha as informações relacionadas à preservação, ao transplante e à imunossupressão, comparando os pacientes que evoluíram e não evoluíram com FTE.

**Tabela 7. Características demográficas e clínicas relacionadas ao transplante renal segundo a ocorrência de função tardia do enxerto.**

	Sem FTE (n= 208)	FTE (n=235)	P valor
<b>Solução de perfusão</b>			0,238
<i>Custodiol-HTK</i>	168 (80,8)	200 (85,1)	
<i>SPS1</i>	28 (13,5)	27 (11,5)	
<i>Belzer-UW</i>	3 (1,4)	0 (0)	
<i>IGL-1</i>	9 (4,3)	8 (3,4)	
TIF (horas)	$20,1 \pm 4,1$	$21,7 \pm 3,8$	$< 0,001$
TAV (min)	$35,6 \pm 11,1$	$36,5 \pm 12,3$	0,440
Indução com ATG	201 (96,6)	233 (99,1)	0,090
<b>Dessensibilização pós-TxR</b>			
<i>Plasmaferese</i>	7 (3,4)	8 (3,4)	0,982
<i>IVIG</i>	12 (5,8)	18 (7,7)	0,429
<b>ISS de manutenção</b>			
<i>Prednisona</i>	88 (42,3)	87 (37)	0,284
<i>ICN</i>	208 (100)	233 (99,1)	0,501
<i>imTOR</i>	88 (42,3)	59 (25,1)	$< 0,001$
<i>MPA</i>	120 (57,7)	177 (75,3)	$< 0,001$

FTE: função tardia do enxerto; TIF: tempo de isquemia fria; TAV tempo de anastomose vascular; ATG: globulina antitímócito; IVIG: imunoglobulina humana; ISS: imunossupressão; ICN: inibidor de calcineurina; imTOR: Inibidores da *mammalian target of rapamicina*; MPA: Derivados do ácido micofenólico (micofenolato sódico e mofetil).

Os pacientes que evoluíram com FTE apresentaram uma internação mais prolongada após o transplante ( $23,7 \pm 15,3$  dias vs.  $13,4 \pm 10,2$  dias,  $p < 0,001$ ).

Em análise multivariada, por regressão logística, as variáveis independentemente associadas a FTE foram: antecedente de diabetes (OR 1,922, IC 95% 1,119-3,302,  $p=0,018$ ), tempo em diálise (OR 1,009, IC 95% 1,004-1,014,  $p < 0,001$ ), doador com antecedente de HAS (OR 2,331, IC 95% 1,247-4,355,  $p=0,008$ ), creatinina final do doador (OR 1,947, IC 95% 1,320-2,872,  $p=0,001$ ), TIF (OR 1,115, IC 95% 1,058-1,175,  $p < 0,001$ ) e idade do doador (OR 1,016, IC 95% 0,999-1,034,  $p=0,066$ ) (Tabela 8).

Considerando a inequívoca contribuição do TIF na incidência de FTE e na possibilidade de esta variável estar mascarando a contribuição das demais, realizamos nova análise de risco nos subgrupos com TIF maior e menor que a mediana do grupo, 21 horas. Nessa nova análise as variáveis independentemente associadas a FTE no subgrupo com TIF < 21 horas foram: tempo em diálise (OR 1,007, IC 95% 1,001-1,013,  $p < 0,021$ ), doador com antecedente de HAS (OR 2,751, IC 95% 1,215-6,232,  $p = 0,015$ ), diurese do doador (OR 0,639, IC 95% 0,444-0,919,  $p = 0,016$ ), sódio sérico do doador (OR 1,030, IC 95% 1,007-1,053,  $p = 0,010$ ) e TIF (OR 1,205, IC 95% 1,052-1,379,  $p = 0,007$ ). No subgrupo com TIF > 21 horas as variáveis associadas a FTE foram: tempo em diálise (OR 1,012, IC 95% 1,003-1,020,  $p = 0,008$ ), doador com antecedente de HAS (OR 2,588, IC 95% 1,112-6,027,  $p = 0,027$ ), creatinina final do doador (OR 1,803, IC 95% 1,093-2,972,  $p = 0,021$ ) e TIF (OR 1,179, IC 95% 1,037-1,341,  $p = 0,012$ ) (Tabela 8).



**Tabela 8. Análise multivariada dos fatores de risco para função tardia do enxerto segundo o tempo de isquemia fria**

		Total N = 443			TIF < 21h N = 220			TIF ≥ 21h N = 223		
		OR	IC 95%	P valor	OR	IC 95%	P valor	OR	IC 95%	P valor
Demografia receptor	Idade (anos)	0,994	0,979-1,010	0,492	NS			1,009	0,988-1,031	0,404
	Cor negra	1,237	0,726-2,109	0,434	NS			1,623	0,753-3,497	0,216
	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,020	0,970-1,073	0,433	NS			NS		
	DM	<b>1,922</b>	<b>1,119-3,302</b>	<b>0,018</b>	1,471	0,681-3,178	0,327	1,043	0,977-1,113	0,209
	Tempo em diálise (meses)	<b>1,009</b>	<b>1,004-1,014</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,007</b>	<b>1,001-1,013</b>	<b>0,021</b>	<b>1,012</b>	<b>1,003-1,020</b>	<b>0,008</b>
	Retransplante	NS			NS			NS		
	PRA classe I (%)	NS			NS			NS		
	PRA classe II (%)	NS			NS			NS		
	MM HLA	NS			NS			NS		
	DSA	NS			NS			NS		
Demografia doador	Idade (anos)	1,016	0,999-1,034	0,066	1,021	0,995-1,048	0,113	1,010	0,983-1,037	0,486
	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,041	0,979-1,106	0,204	1,030	0,933-1,137	0,561	NS		
	Cor negra	NS			NS			NS		
	HAS	<b>2,331</b>	<b>1,247-4,355</b>	<b>0,008</b>	<b>2,751</b>	<b>1,215-6,232</b>	<b>0,015</b>	<b>2,588</b>	<b>1,112-6,027</b>	<b>0,027</b>
	Óbito AVC	NS			NS			NS		
	Cr final (mg/dL)	<b>1,947</b>	<b>1,320-2,872</b>	<b>0,001</b>	1,714	0,895-3,283	0,104	<b>1,803</b>	<b>1,093-2,972</b>	<b>0,021</b>
Manutenção doador	PCR	NS			NS			NS		
	Diurese (mL/Kg/h)	0,926	0,761-1,126	0,442	<b>0,639</b>	<b>0,444-0,919</b>	<b>0,016</b>	1,054	0,835-1,330	0,660
	Na <sup>+</sup> sérico (mEq/L)	1,011	0,996-1,026	0,155	<b>1,030</b>	<b>1,007-1,053</b>	<b>0,010</b>	NS		
	DVA ≥ 1 ou dose elevada	NS			NS			NS		
	Glicemia (mg/dL)	NS			NS			NS		
	PA média (mmHg)	NS			NS			NS		
	pH	NS			NS			NS		
Outros	Custodiol- HTK	NS			NS			NS		
	TIF (h)	<b>1,115</b>	<b>1,058-1,175</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,205</b>	<b>1,052-1,379</b>	<b>0,007</b>	<b>1,179</b>	<b>1,037-1,341</b>	<b>0,012</b>
	TAV (min)	NS			NS			NS		
	Indução com ATG	3,046	0,536-17,311	0,209	NS			NS		

TIF: tempo de isquemia fria; IC: intervalo de confiança; OR: Odds ratio; DM: diabetes; IMC: índice massa corpórea; PRA: painel reativo de anticorpos; MM HLA: *mismatch* HLA; DSA: anticorpo doador específico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Cr: creatinina; AVC: acidente vascular cerebral; PCR: parada cardio respiratória; DVA: droga vasoativa; Na<sup>+</sup>: sódio sérico; PA: pressão arterial; TAV: tempo de anastomose vascular; ATG: globulina antitímócito; NS: não significante.

## 5.7 Avaliação da acurácia dos modelos preditivos de FTE disponíveis na literatura

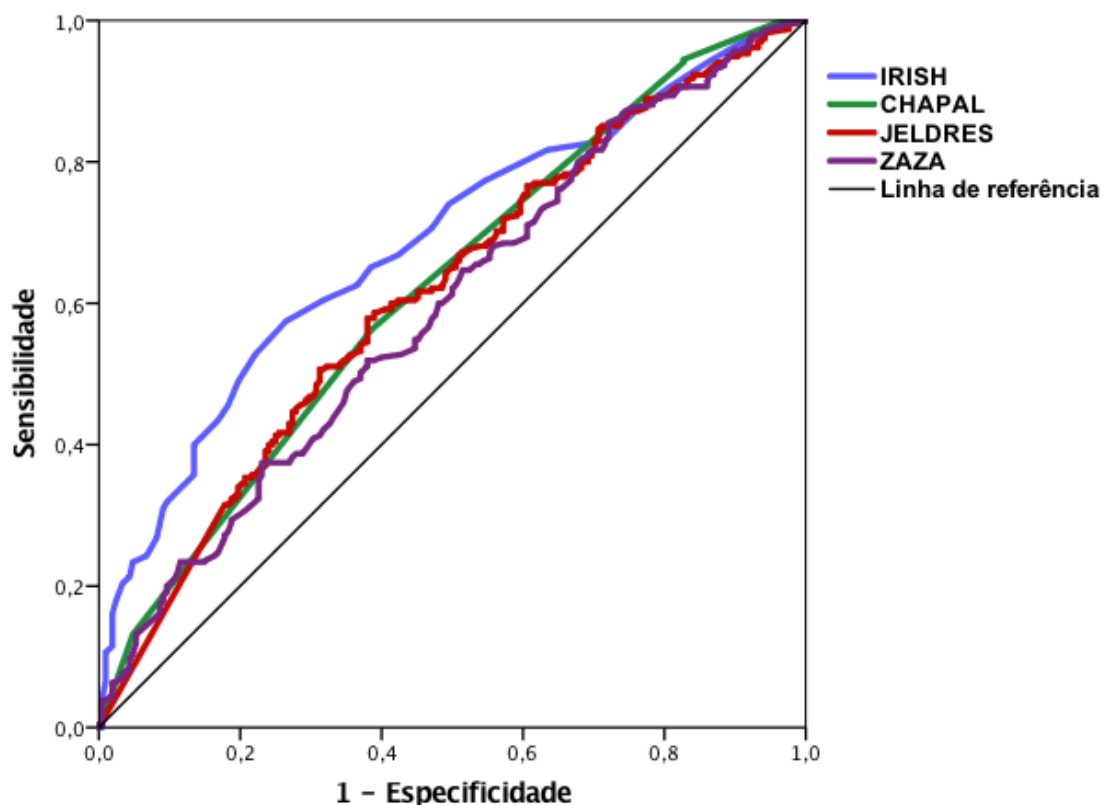
A acurácia dos modelos preditivos de FTE descritos por Jeldres e cols, Irish e cols, Chapal e cols e Zaza e cols está descrita na tabela 9 e na figura 9 <sup>21; 22; 23; 24; 114</sup>. De acordo com estas análises, o modelo com melhor acurácia para prever FTE nesta população foi o desenvolvido por Irish e cols <sup>21</sup>, o qual demonstrou AUC-ROC de 0,686 (IC 95% 0,637-0,735).

De acordo com o nomograma de Irish e cols.<sup>21</sup>, a incidência estimada de FTE nesta população é de  $21 \pm 11\%$  (variando de 4 a 70%), menos da metade da incidência observada. A calculadora disponível no [site www.transplantcalculator.com/dgf](http://www.transplantcalculator.com/dgf) permitia ainda calcular a incidência estimada de FTE na população como um todo, considerando as médias dos valores obtidos na análise demográfica e este valor foi de 19%, mostrando que este modelo preditivo subestima a incidência de FTE no nosso meio.

**Tabela 9. Análise do poder discriminante dos modelos preditivos de função tardia do enxerto utilizando a área sob a curva ROC.**

	<b>AUC-ROC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>P valor</b>
<b>Irish e cols<sup>21</sup> EUA</b>	0,686	0,637 – 0,735	0,025	<0,001
<b>Chapal e cols<sup>22</sup> França</b>	0,621	0,569 – 0,673	0,026	<0,001
<b>Jeldres e cols<sup>23</sup> Canadá</b>	0,613	0,561 – 0,666	0,027	.<0,001
<b>Zaza e cols<sup>24</sup> Itália</b>	0,593	0,540 – 0,645	0,027	0,001

AUC: área sobre a curva; ROC: receiver operating characteristic; IC: intervalo de confiança.



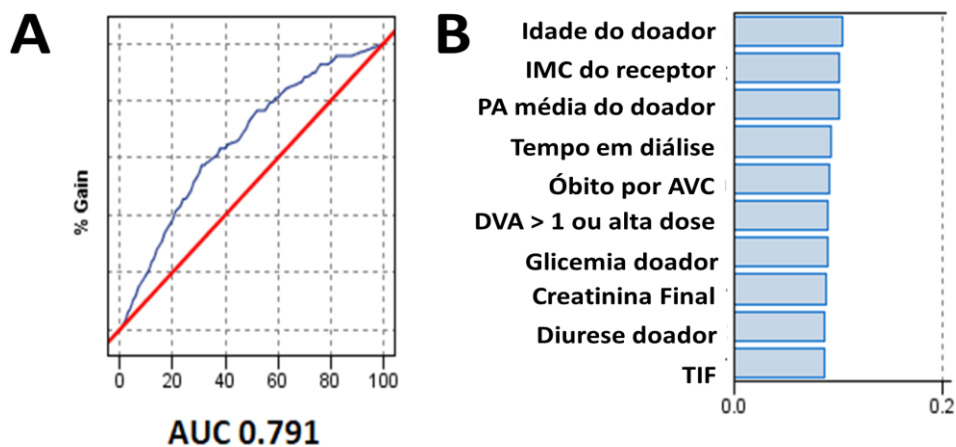
**Figura 9** Curvas ROC dos 4 modelos preditivos utilizados no estudo

## **5.8 Construção de modelo preditivo de função tardia do enxerto na população em estudo**

### **5.8.1 Modelos de Previsão do Desfecho FTE utilizando *machine learning***

#### **5.8.1.1 Árvore de decisão C5**

A árvore de decisão C5 mostrou que o tempo de isquemia fria e a idade do doador foram as variáveis mais importantes. As características de manutenção foram: creatinina final, DVA em dose elevada, glicose e débito urinário. A área sobre a curva (ROC) no treino e teste foi respectivamente: 0,857 e 0,791. (Figura 10).

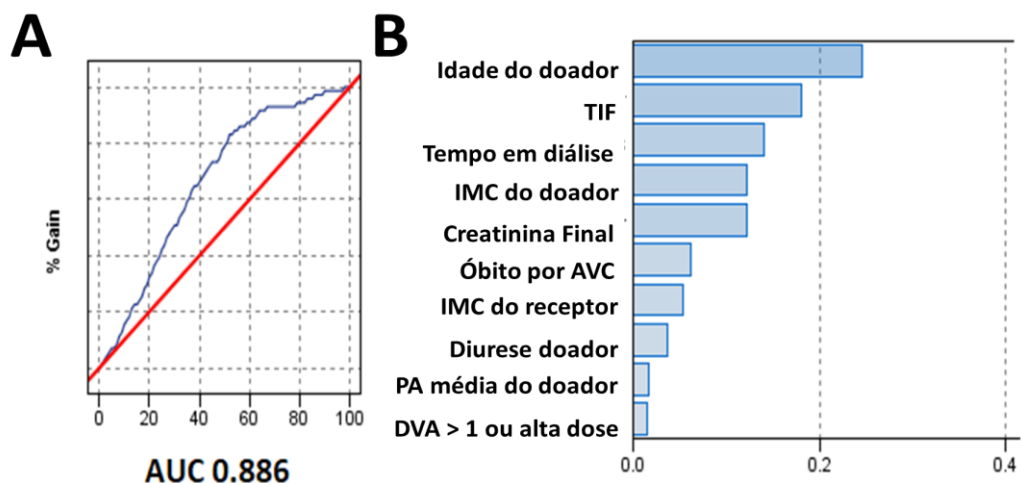


IMC: índice de massa corpórea; PA: pressão arterial; AVC: acidente vascular cerebral; DVA: droga vasoativa; TIF: tempo de isquemia fria

**Figura 10. A. Área sobre a curva do desempenho no teste. B. Importância de cada preditor na análise de árvore de decisão C5.**

### 5.8.1.2 Rede neural

A rede neural mostrou que os preditores mais importantes foram idade do doador, tempo de isquemia fria e tempo de diálise. As características de manutenção foram: creatinina final, débito urinário, pressão arterial média e alta dose de DVA. A área sobre a curva (ROC) no treino e teste foram respectivamente: 0,881 e 0,886 (Figura 11).

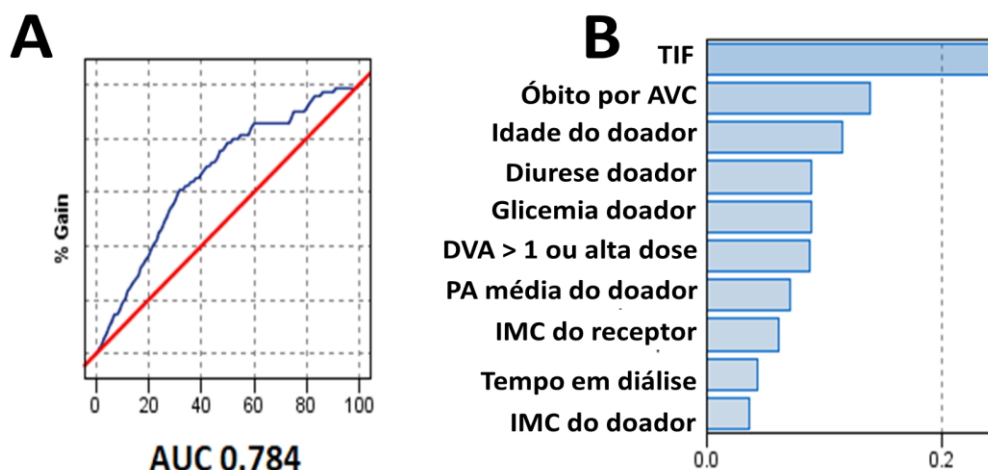


TIF: tempo de isquemia fria; IMC: índice de massa corpórea; AVC: acidente vascular cerebral; PA: pressão arterial; DVA: droga vasoativa.

**Figura 11. A. Área sobre a curva do desempenho no teste. B. Importância de cada preditor na análise de rede neural.**

### 5.8.1.3 Suporte de vetores de máquina utilizando a função de separação polinomial.

O suporte de vetores de máquina mostrou que o tempo de isquemia fria e causa do óbito foram os preditores mais importantes. As características de manutenção foram: débito urinário, glicose, pressão arterial média e DVA elevada. A área sobre a curva (ROC) no treino e teste foi respectivamente: 0,822 e 0,784. (Figura 12 )



TIF: tempo de isquemia fria; AVC: acidente vascular cerebral; DVA: droga vasoativa; PA: pressão arterial; IMC: índice de massa corpórea.

**Figura 12. A. Área sobre a curva do desempenho no teste. B. Importância de cada preditor na análise de suporte de vetores de máquina.**

### 5.8.1.4 Regressão Logística

Na análise de regressão logística realizada, as variáveis com valor preditivo foram: receptor ser diabético, tempo em diálise, idade do doador, HAS no doador, Cr final do doador e TIF. A área sobre a curva (ROC) no treino e teste foi respectivamente: 0,686 e 0,695. A equação resultante de modelo foi:

$$\text{Probabilidade de FTE} = -4,027 + 0,653 * (\text{DM no receptor} = 1) + 0,009 * \text{Tempo em diálise} + 0,16 * \text{idade do doador} + 0,846 * (\text{HAS no doador} = 1) + 0,666 * \text{Cr final doador} + 0,109 * \text{TIF}$$

### 5.8.2 Desempenho dos algoritmos utilizados na construção do modelo preditivo.

A predição de FTE em treino e teste foi feito usando os modelos descritos na tabela 10, a qual descreve os respectivos desempenhos. Como observado, a regressão logística não apresentou bom desempenho e os melhores três modelos foram: rede neural, SVM e árvore de decisão C5.

**Tabela 10. Desempenho dos modelos preditivos de função tardia do enxerto renal na população em estudo.**

Modelo	Treino	Teste
	AUC-ROC	AUC-ROC
<b>Rede Neural com Boost</b>	<b>0,881</b>	<b>0,886</b>
<b>Rede Bayseana</b>	0,743	0,776
<b>Suporte Vetores de Máquina</b>	<b>0,822</b>	<b>0,784</b>
<b>Árvore CHAID</b>	0,676	0,637
<b>Árvore C5 com validação cruzada</b>	<b>0,857</b>	<b>0,791</b>
<b>Regressão Logística Stepwise</b>	0,686	0,695
<b>KMN (Vizinhos próximos)</b>	0,794	0,749

O modelo final foi uma combinação dos três principais algoritmos de melhor desempenho. As variáveis por esse modelo preditivo final foram: TIF; relacionadas ao doador: idade, volume urinário, creatinina final, IMC, glicemia, causa do óbito (AVC), pressão arterial média do doador, uso de droga vasoativa em doses elevadas ou necessidade de mais de uma droga vasoativa; relacionadas ao receptor: tempo em diálise e IMC. A matriz de correlações mostrou uma chance de acerto no treino de 85,59% e 81,82% no teste.

O modelo final apresentou uma AUC-ROC de 0,922 no treino e 0,919 no teste. A Figura 13 e a Tabela 11 demonstram a AUC-ROC do novo modelo, comparando-os aos modelos disponíveis.

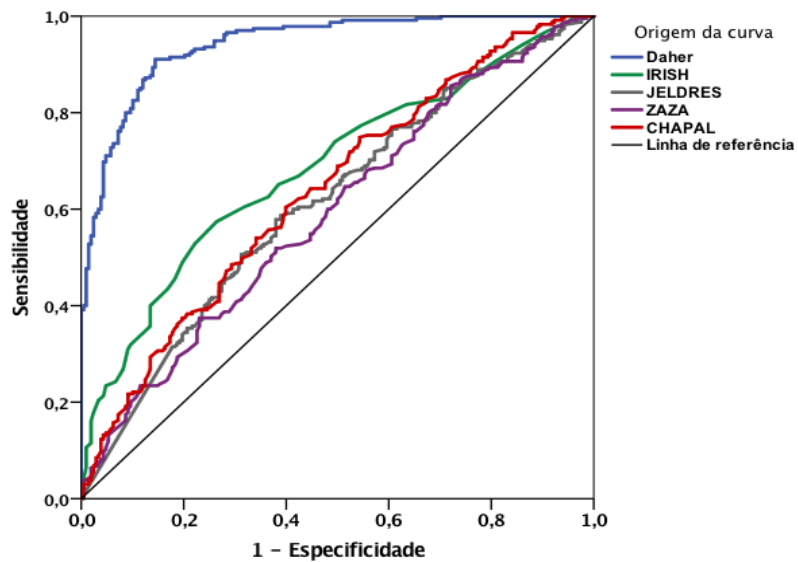


Figura 13. Acurácia preditiva dos modelos para função tardia do enxerto.

Tabela 11. Desempenho dos preditores existentes e do novo preditor.

Modelo	AUC-ROC	Erro padrão	P valor	Intervalo de confiança 95% (limites inferior e superior)	
<b>Daher</b>	0,919	0,010	0,000	0,922	0,962
<b>Irish</b>	0,686	0,025	0,000	0,637	0,735
<b>Chapal</b>	0,621	0,026	0,000	0,569	0,673
<b>Jeldres</b>	0,613	0,027	0,000	0,561	0,666
<b>Zaza</b>	0,593	0,27	0,001	0,540	0,645

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que, a despeito da utilização de rins considerados “ideais”, a incidência de FTE no nosso meio é bastante elevada. Demonstrou ainda que os modelos disponíveis, desenvolvidos em outras populações <sup>21; 22; 23; 24</sup>, têm baixa capacidade preditiva deste evento em nosso meio. Além das clássicas variáveis associadas com FTE, as análises demonstraram o impacto de variáveis que refletem a manutenção do doador.

Os nossos receptores têm em média 44 anos e baixa incidência de diabéticos (17,6%) e retransplantes (8,1%). Estas características são semelhantes às dos demais centros brasileiros, mas diferem de centros americanos e europeus, onde os receptores são mais velhos e há maior incidência de diabéticos e retransplantes <sup>10; 13; 19; 21; 96; 97; 98; 102</sup>.

Quanto aos doadores, à semelhança de estudo prévio realizado no Ceará <sup>115</sup>, os de nossa amostra são mais jovens e possuem menos patologias vasculares de base (HAS, DM e óbito por AVC) do que aqueles dos demais centros brasileiros, americanos e europeus. Isto é um reflexo do elevado desempenho em obter doadores efetivos (23,3 pmp em 2017) e do pequeno número de pacientes ativos em lista de espera no Ceará (621 em dezembro 2017) <sup>116</sup>, o que resulta na baixa taxa de utilização de doadores não ideais ou de critérios expandidos. Esta informação foi corroborada pelo baixo percentual de utilização de doadores com KDPI acima de 85% em estudo prévio brasileiro <sup>20</sup>.

Apesar de doadores “ideais”, os dados mostram que 20% necessitaram de DVA em altas doses, 12% apresentaram um episódio revertido de PCR, a média do Na<sup>+</sup> sérico foi de 160 mEq/L e a mediana de CPK foi de 960 UI/L. Estes dados se assemelham aos demonstrados em outras coortes brasileiras <sup>18</sup> e apontam para condições hemodinâmicas inadequadas, seja durante a fase de manejo do paciente, seja após o diagnóstico de ME.

Chama atenção a creatinina final do doador bem abaixo do descrito nas coortes brasileiras <sup>10; 19</sup> e mais próxima da descrita em coortes de países desenvolvidos <sup>21; 106; 107</sup>. É provável que a ausência de patologias estruturais de base (idade avançada, HAS, DM, aterosclerose) torne o enxerto mais resistente às agressões hemodinâmicas.

À semelhança do que foi observado em outros centros brasileiros, o TIF neste estudo foi acima de 20h <sup>10; 13; 19; 102</sup>. O elevado tempo de isquemia fria



observado nos centros brasileiros é provavelmente consequência da grande extensão territorial do país; do elevado percentual de pacientes residindo longe dos centros transplantadores; da alocação baseada predominantemente em compatibilidade HLA, mesmo para doadores expandidos; da realização de prova cruzada por CDC e utilizando linfonodo ou baço, os quais são retirados apenas durante a cirurgia de extração dos órgãos <sup>117; 118</sup>.

Todos os órgãos da nossa amostra foram perfundidos com soluções de perfusão consideradas “modernas” e associadas às menores incidências de FTE. Nenhum órgão foi perfundido com Eurocollins, impossibilitando avaliar o impacto negativo desta solução na incidência de FTE.

Quase a totalidade dos pacientes foram induzidos com ATG, o que impossibilitou avaliar o impacto desta terapia de indução na incidência de FTE. De fato, este anticorpo policlonal bloqueia a resposta inflamatória da LIR, sendo, portanto, intuitivo concluir que reduza a incidência de FTE. Os dados clínicos, no entanto, são conflitantes. Um único estudo prospectivo e randomizado demonstrou que a infusão de ATG intra operatória está associada a redução significativa na incidência de FTE quando comparado a infusão pós-operatória (14,8% vs. 35,5%). Digno de nota, trata-se de um estudo unicêntrico que incluiu 54 pacientes e que não mais foi reproduzido <sup>86</sup>. Mais recentemente, um estudo unicêntrico retrospectivo canadense envolvendo 477 pacientes também demonstrou redução na incidência de FTE com a infusão pré ou intra operatória quando comparada à infusão pós operatória (20,2% vs. 34%) <sup>119</sup>. Por outro lado, diversos estudos comparando pacientes induzidos com ATG intra operatória com pacientes não induzidos ou induzidos com antagonistas do receptor da IL-2 não demonstraram diferença na incidência de FTE <sup>87; 100; 120</sup>. Vale ressaltar que os estudos são bastante heterogêneos quanto ao risco de FTE, a dose de ATG e a imunossupressão de manutenção. Além disso, não há descrição da dose total infundida até o desclampeamento das anastomoses.

Os resultados do estudo foram conflitantes quanto ao regime imunossupressor de manutenção e a incidência de FTE. Contraditoriamente, uma maior proporção de pacientes que utilizou imTOR não apresentou FTE. Os imTOR apresentam um potente efeito de inibir a proliferação celular (incluindo células tubulares renais e endotélio) e estimular apoptose celular. Estudos experimentais utilizando sirolimo em modelos de LIR demonstraram que este fármaco está associado com NTA <sup>121</sup>. Os estudos clínicos, no entanto, têm

resultados contraditórios. Informações mais consistentes da associação entre imTOR e FTE foram observados em pacientes recebendo sirolimo em elevada exposição (dose de ataque) e em transplantes com alto risco de FTE <sup>92; 93</sup>. Apesar de estudos mais recentes utilizando everolimo em baixa exposição e sem dose de ataque terem demonstrado ausência de associação entre este fármaco e FTE <sup>94</sup>, não seria plausível imaginar um efeito protetor. Assim, optamos por não considerar essa variável na análise de fatores de risco, uma vez que a decisão pelo regime pode ter levado em conta as variáveis da combinação doador-receptor que protegem a ocorrência do evento. Além disso, a decisão da imunossupressão, que ocorre cerca de 24h após a cirurgia, pode ter levado em consideração a presença ou ausência de diurese inicial.

Em linha com os demais estudos nacionais e, a despeito da predominância de doadores de critério padrão, a incidência de FTE foi elevada nesta coorte, correspondendo a cerca de duas vezes a observada em coortes americanas e europeias <sup>96; 97; 98</sup>.

De acordo com os estudos brasileiros já publicados, a incidência de FTE nos centros brasileiros varia de 54 a 82%, a depender das características locais que refletem a combinação doador-receptor, características relativas à preservação e TIF <sup>10; 13; 19; 102</sup>. Como exemplo, o estudo que apontou a maior incidência de FTE (71%), foi de um centro em Porto Alegre, região que realiza um elevado percentual de transplantes renais com doadores aceitos através de oferta nacional (18,6%) <sup>19</sup>. Frequentemente estes doadores tem características que levaram à recusa no centro de origem, como idade avançada e creatinina final elevada. Além disso, o deslocamento do órgão do estado de origem até o Rio Grande do Sul resulta em prolongamento do TIF.

Os fatores de risco para FTE encontrados na análise por regressão logística apontaram para as variáveis clássicas: antecedente de diabetes, tempo em diálise, idade do doador, antecedente de hipertensão do doador, creatinina final do doador e TIF. Nenhuma variável refletindo a manutenção do doador permaneceu na análise multivariada. Acreditamos que isto decorra da “força” das variáveis clássicas, mascarando, neste tipo de análise, variáveis com menor impacto. Reforçando nossa hipótese, ao analisarmos os fatores de risco em transplantes realizados com TIF inferior a 21h, diurese do doador e sódio sérico do doador emergiram como fatores de risco. A nossa hipótese foi ainda corroborada pelo resultado gerado através dos modelos preditivos não lineares

de aprendizagem em máquina. Nesses modelos, variáveis do doador como, diurese, glicemia, PA média, creatinina final e uso de DVA em altas doses foram preditivas de FTE e entraram no modelo final. De fato, estudos prévios já apontaram para o benefício de utilizar outros modelos estatísticos além da regressão logística na construção de modelos preditivos de FTE <sup>106; 122; 123</sup>.

Infelizmente, é um grande desafio demonstrar de forma definitiva a contribuição da inadequada manutenção do doador para a incidência de FTE. Isto porque os insultos isquêmicos renais geralmente se iniciam antes da morte encefálica e, em determinadas situações, antes mesmo da internação hospitalar. Ainda durante a internação, podem ocorrer insultos tóxicos, como nefrotoxicidade por medicamentos e por contraste iodado. O advento da morte encefálica ressalta o insulto isquêmico em virtude do intenso processo inflamatório, o qual é ainda mais intensificado pela lesão de reperfusão, que ocorre após o desclampamento das anastomoses vasculares <sup>50</sup>.

Outra evidência que corrobora a hipótese da manutenção do doador é a elevada incidência de FTE em receptores de transplante simultâneo de pâncreas e rim no Brasil <sup>124</sup>. Nesta modalidade de transplante, o doador é necessariamente jovem e sem comorbidades e o TIF é bastante curto. Enquanto centros americanos reportam incidências de 11% de FTE em transplantes de pâncreas e rim <sup>125</sup>, o Brasil reporta 22,7% <sup>124</sup>.

Conforme hipotetizamos, os modelos preditivos disponíveis na literatura, baseados em outras populações, apresentou baixa acurácia quando aplicado à nossa população. Impactam nisto as diferenças demográficas, a disparidade na incidência de FTE e variáveis não incluídas nos modelos. Dentre os quatro modelos disponíveis, o desenvolvido na população americana, publicado por Irish e cols <sup>21</sup>, é o que tem demonstrado melhor acurácia quando validado em outras coortes. <sup>104; 105; 107; 123; 126</sup>.

Rodrigo e cols demonstraram uma AUC-ROC de 0,710 para o modelo de Irish e cols quando testado em uma população espanhola, cuja incidência de FTE foi de 30,9% <sup>104</sup>. Kers e cols evidenciaram uma AUC-ROC de 0,761 em população holandesa, com incidência de FTE de 37% <sup>105</sup>. No estudo conduzido por Decruyenaere e cols, em receptores de TxR belgas, a AUC-ROC foi de 0,78 e a incidência de FTE 12,5% <sup>123</sup>. Em outra coorte belga avaliada por Michalak e cols, cuja incidência de FTE foi 15,3%, a AUC-ROC foi de 0,69 <sup>107</sup>. Por fim, Zhang

e cols testaram o modelo numa população chinesa com 17,6% de incidência de FTE e a AUC-ROC foi de 0,737<sup>126</sup>.

Também em nossa coorte, o modelo de Irish e cols foi o que demonstrou melhor acurácia, mas com um poder discriminante ruim. Desta forma, optamos por utilizar a ferramenta de *machine learning* para exploração mais ampla das variáveis e construção do modelo preditivo, o qual apresentou excelente poder discriminativo.

Predizer o risco de FTE antes do transplante tem uma série de vantagens, dentre as quais podemos citar: ajudar na escolha da solução de preservação; decidir sobre o uso da MPP; ajudar no processo decisório quanto à alocação do órgão; informar ao candidato a receptor sobre riscos associados; ajudar a decidir sobre terapia de indução e a estratégia imunossupressora de manutenção; prever tempo de internação; e fazer plano terapêutico, incluindo o planejamento de recursos humanos e materiais.

O presente estudo tem limitações que devem ser apontadas: a) trata-se de um estudo retrospectivo, o que limita a obtenção de algumas variáveis, notadamente aquelas do doador. As variáveis de manutenção são dinâmicas e por vezes os registros são imprecisos; b) não foi possível coletar dados relativos ao período peri-operatório, como tipo de indução anestésica e balanço hídrico, os quais podem impactar na incidência de FTE; c) trata-se de um estudo de dois centros localizados na mesma região, portanto um modelo preditivo construído a partir desta amostra pode não ter boa acurácia quando aplicado em outra população; d) as análises atuais por aprendizado de máquinas nem sempre permitem avaliar se os preditores disponíveis super ou subestimam a incidência de FTE no nosso meio; e) não avaliamos o impacto da máquina de perfusão na ocorrência de FTE, uma vez que os preditores disponíveis foram validados em rins preservados apenas em perfusão estática.

Por outro lado, trata-se do primeiro estudo com o objetivo de desenvolver um modelo preditivo de FTE na população brasileira. Também é o primeiro estudo que evidenciou o impacto de variáveis que refletem a manutenção do doador na incidência de FTE. Acreditamos que a população de TxR de Fortaleza é a ideal para avaliar o impacto destas variáveis, porque, até onde temos conhecimento, é a região com maior predominância de transplante com doadores de critério padrão. Em coortes com elevado percentual de DCE, o peso das variáveis demográficas do doador obscurecem as variáveis de manutenção.

Por fim, é o primeiro estudo brasileiro que utilizou aprendizado de máquinas, além da regressão logística para construção do modelo preditivo.

Como perspectivas, pretendemos transformar o modelo desenvolvido em uma fórmula matemática que seja disponível para utilização na prática clínica através de um site ou aplicativo, podendo, inclusive, ser validada em outras populações.

## 7 CONCLUSÕES

- Os receptores tinham características demográficas usuais entre os centros de transplante: na sua maioria do sexo masculino, adultos jovens, pardos, com DRC de etiologia indeterminada e baixo risco imunológico. Os doadores eram predominantemente de critério padrão, mas com características que indicam má manutenção.
- A incidência de FTE na coorte foi elevada (53%) apesar de doador ideal.
- Os fatores de risco independentes para FTE identificados no modelo de regressão logística foram: antecedente de diabetes no receptor, tempo em diálise, idade do doador, doador com antecedente de HAS, creatinina final do doador e tempo de isquemia fria.
- Variáveis relacionadas à manutenção do doador (diurese, PA média, glicemia, creatinina final e uso de DVA em altas doses) foram fatores de risco para FTE, identificados em modelos não-lineares de predição.
- O modelo preditivo de Zaza e cols teve poder discriminativo insignificante quando avaliado pela AUC-ROC. Os demais (Irish e cols, Jeldres e cols e Chapal e cols) tiveram poder discriminativo ruim e o que apresentou melhor acurácia foi o de Irish e cols.
- O modelo preditivo desenvolvido apresentou excelente poder discriminativo para identificação de FTE na população estudada.

## 8 REFERÊNCIAS

- 1 TONELLI, M. et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. **Am J Transplant**, v. 11, n. 10, p. 2093-109, Oct 2011. ISSN 1600-6143 (Electronic) 1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883901> >.
- 2 MEIER-KRIESCHE, H. U. et al. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. **Am J Transplant**, v. 4, n. 3, p. 378-83, Mar 2004. ISSN 1600-6135. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961990> >.
- 3 PESSIONE, F. et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. **Transplantation**, v. 75, n. 3, p. 361-7, Feb 2003. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12589160> >.
- 4 ARSHAD, A. et al. The impact of donor body mass index on outcomes after deceased kidney transplantation - a national population-cohort study. **Transpl Int**, v. 31, n. 10, p. 1099-1109, Oct 2018. ISSN 1432-2277. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665191> >.
- 5 PASCUAL, M. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. **N Engl J Med**, v. 346, n. 8, p. 580-90, Feb 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856798> >.
- 6 GOURISHANKAR, S. et al. Pathological and clinical characterization of the 'troubled transplant': data from the DeKAF study. **Am J Transplant**, v. 10, n. 2, p. 324-30, Feb 2010. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20055809> >.
- 7 EINECKE, G. et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. **Am J Transplant**, v. 9, n. 11, p. 2520-31, Nov 2009. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843030> >.
- 8 HELFER, M. S. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. **Transplant Proc**, v. 46, n. 6, p. 1727-9, 2014 Jul-Aug 2014. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25131022> >.

- 9 BUTALA, N. M. et al. Is Delayed Graft Function Causally Associated With Long-Term Outcomes After Kidney Transplantation? Instrumental Variable Analysis. **Transplantation**, v. 95, n. 8, p. 1008-1014, Apr 2013. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591726> >.
- 10 DE SANDES-FREITAS, T. V. et al. Prolonged Delayed Graft Function Is Associated with Inferior Patient and Kidney Allograft Survivals. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. e0144188, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679933> >.
- 11 YARLAGADDA, S. G.; KLEIN, C. L.; JANI, A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. **Adv Chronic Kidney Dis**, v. 15, n. 3, p. 248-56, Jul 2008. ISSN 1548-5609. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565476> >.
- 12 MANNON, R. B. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. **Nephron**, p. 1-5, Jul 2018. ISSN 2235-3186. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30007955> >.
- 13 QUINTELLA, A. H. D. S. et al. Delayed Graft Function, Predictive Factors, and 7-Year Outcome of Deceased Donor Kidney Transplant Recipients With Different Immunologic Profiles. **Transplant Proc**, v. 50, n. 3, p. 737-742, Apr 2018. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29661426> >.
- 14 BRONZATTO, E. J. et al. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. **Transplant Proc**, v. 41, n. 3, p. 849-51, Apr 2009. ISSN 0041-1345. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376369> >.
- 15 KLEIN, R. et al. Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. **Transplantation**, v. 95, n. 4, p. 611-6, Feb 2013. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274968> >.
- 16 FREI, U. et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. **Am J Transplant**, v. 8, n. 1, p. 50-7, Jan 2008. ISSN 1600-6143 (Electronic) 1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973969> >.
- 17 HART, A. et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Early effects of the new kidney allocation system. **Am J Transplant**, v. 17 Suppl 1, p. 543-564, Jan 2017. ISSN 1600-6143 (Electronic) 1600-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052605> >.



- 18 BAPTISTA, A. P.; SILVA, H. T.; PESTANA, J. O. Influence of deceased donor hemodynamic factors in transplant recipients renal function. **J Bras Nefrol**, v. 35, n. 4, p. 289-98, 2013 Oct-Dec 2013. ISSN 2175-8239. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402109> >.
- 19 HELFER, M. S. et al. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. **J Bras Nefrol**, Oct 2018. ISSN 2175-8239. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300438> >.
- 20 SANDES-FREITAS, T. V. Expanded donor criteria in kidney transplantation: a suitable option to increase the donor pool in Brazil? **J Bras Nefrol**, v. 38, n. 3, p. 273-274, 2016 Jul-Sep 2016. ISSN 2175-8239. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27737381> >.
- 21 IRISH, W. D. et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. **Am J Transplant**, v. 10, n. 10, p. 2279-86, Oct 2010. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883559> >.
- 22 CHAPAL, M. et al. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. **Kidney Int**, v. 86, n. 6, p. 1130-9, Dec 2014. ISSN 1523-1755 (Electronic)
- 0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897036> >.
- 23 JELDRES, C. et al. Prediction of delayed graft function after renal transplantation. **Can Urol Assoc J**, v. 3, n. 5, p. 377-82, Oct 2009. ISSN 1911-6470 (Print)
- 1911-6470 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19829730> >.
- 24 ZAZA, G. et al. Predictive model for delayed graft function based on easily available pre-renal transplant variables. **Intern Emerg Med**, v. 10, n. 2, p. 135-41, Mar 2015. ISSN 1970-9366. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25164408> >.
- 25 MALYSZKO, J. et al. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. **Sci Rep**, v. 5, p. 11684, Jul 15 2015. ISSN 2045-2322 (Electronic)
- 2045-2322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175216> >.

- 26 SCHRÖPPEL, B.; LEGENDRE, C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. **Kidney Int**, v. 86, n. 2, p. 251-8, Aug 2014. ISSN 1523-1755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522494> >.
- 27 PERICO, N. et al. Delayed graft function in kidney transplantation. **Lancet**, v. 364, n. 9447, p. 1814-27, 2004 Nov 13-19 2004. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541456> >.
- 28 MALLON, D. H. et al. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. **Transplantation**, v. 96, n. 10, p. 885-9, Nov 2013. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24056620> >.
- 29 CHAWLA, L. S. et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. **N Engl J Med**, v. 371, n. 1, p. 58-66, Jul 2014. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24988558> >.
- 30 NAKAMURA, M. et al. Acute kidney injury as defined by the RIFLE criteria is a risk factor for kidney transplant graft failure. **Clin Transplant**, v. 26, n. 4, p. 520-8, 2012 Jul-Aug 2012. ISSN 1399-0012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22066756> >.
- 31 MEHROTRA, A. et al. Incidence and consequences of acute kidney injury in kidney transplant recipients. **Am J Kidney Dis**, v. 59, n. 4, p. 558-65, Apr 2012. ISSN 1523-6838 (Electronic) 0272-6386 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226565> >.
- 32 YARLAGADDA, S. G. et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. **Nephrol Dial Transplant**, v. 23, n. 9, p. 2995-3003, Sep 2008. ISSN 1460-2385. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18408075> >.
- 33 PREMASATHIAN, N. et al. Risk factors and outcome of delayed graft function after cadaveric kidney transplantation: a report from the Thai Transplant Registry. **Transplant Proc**, v. 42, n. 10, p. 4017-20, Dec 2010. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168615> >.
- 34 BOOM, H. et al. Delayed graft function influences renal function, but not survival. **Kidney Int**, v. 58, n. 2, p. 859-66, Aug 2000. ISSN 0085-2538 (Print) 0085-2538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10916111> >.

- 35 OJO, A. O. et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. **Transplantation**, v. 63, n. 7, p. 968-74, Apr 1997. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112349> >.
- 36 CHAUMONT, M. et al. Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome. **J Transplant**, v. 2015, p. 163757, 2015. ISSN 2090-0007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448870> >.
- 37 SALAZAR MEIRA, F. et al. Factors Associated With Delayed Graft Function and Their Influence on Outcomes of Kidney Transplantation. **Transplant Proc**, v. 48, n. 7, p. 2267-2271, Sep 2016. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742276> >.
- 38 SEO, C. H. et al. Risk factors and long-term outcomes of delayed graft function in deceased donor renal transplantation. **Ann Surg Treat Res**, v. 89, n. 4, p. 208-14, Oct 2015. ISSN 2288-6575. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446498> >.
- 39 JOHNSTON, O. et al. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function--a comparison of long-term renal allograft survival. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, n. 8, p. 2270-4, Aug 2006. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720598> >.
- 40 LEE, J. et al. The recovery status from delayed graft function can predict long-term outcome after deceased donor kidney transplantation. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 13725, Oct 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29057921> >.
- 41 SERRANO, O. K. et al. The Relationships Between Cold Ischemia Time, Kidney Transplant Length of Stay, and Transplant-Related Costs. **Transplantation**, May 2018. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863580> >.
- 42 WEBER, S. et al. Delayed graft function is associated with an increased rate of renal allograft rejection: A retrospective single center analysis. **PLoS One**, v. 13, n. 6, p. e0199445, 2018. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29928026> >.
- 43 CHERUKURI, A. et al. **Acute Inflammation, Chronic Damage and Renal Dysfunction in Renal Transplant Recipients with Delayed Graft Function (DGF)**. [abstract]. *Am J Transplant*. 2016; 16 (suppl 3).

<https://atcmeetingabstracts.com/abstract/acute-inflammation-chronic-damage-and-renal-dysfunction-in-renal-transplant-recipients-with-delayed-graft-function-dgf/>. Accessed December 10, 2018.

- 44 OUNISSI, M. et al. Risk factors and consequences of delayed graft function. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 24, n. 2, p. 243-6, Mar 2013. ISSN 1319-2442. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538345> >.
- 45 SHIN, J. H. et al. The impact of slow graft function on graft outcome is comparable to delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. **Int Urol Nephrol**, v. 48, n. 3, p. 431-9, Mar 2016. ISSN 1573-2584. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26581566> >.
- 46 SIEDLECKI, A.; IRISH, W.; BRENNAN, D. C. Delayed graft function in the kidney transplant. **Am J Transplant**, v. 11, n. 11, p. 2279-96, Nov 2011. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929642> >.
- 47 MOLITORIS, B. A. Ischemic acute renal failure: exciting times at our fingertips. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 7, n. 4, p. 405-6, Jul 1998. ISSN 1062-4821. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690039> >.
- 48 REQUIÃO-MOURA, L. R. et al. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 13, n. 1, p. 129-35, 2015 Jan-Mar 2015. ISSN 2317-6385. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993079> >.
- 49 ZHAO, H. et al. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. **EBioMedicine**, v. 28, p. 31-42, Feb 2018. ISSN 2352-3964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29398595> >.
- 50 LAND, W. G. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. **Transplantation**, v. 79, n. 5, p. 505-14, Mar 2005. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753838> >.
- 51 COOPER, J. E.; WISEMAN, A. C. Acute kidney injury in kidney transplantation. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 22, n. 6, p. 698-703, Nov 2013. ISSN 1473-6543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076557> >.
- 52 PERICO, N. et al. Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. **Transplantation**, v. 54, n. 1, p. 56-60, Jul 1992. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1631945> >.

- 53 TROPPMANN, C. et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. **Transplantation**, v. 59, n. 7, p. 962-8, Apr 1995. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7709456> >.
- 54 WOO, Y. M. et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. **Kidney Int**, v. 55, n. 2, p. 692-9, Feb 1999. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9987094> >.
- 55 ARTERO, M. et al. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. **Am J Med**, v. 92, n. 4, p. 375-83, Apr 1992. ISSN 0002-9343. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1558084> >.
- 56 AMANTE, A. J.; KAHAN, B. D. Technical complications of renal transplantation. **Surg Clin North Am**, v. 74, n. 5, p. 1117-31, Oct 1994. ISSN 0039-6109. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7940064> >.
- 57 SHARIF, A.; BORROWS, R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective. **Am J Kidney Dis**, v. 62, n. 1, p. 150-8, Jul 2013. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391536> >.
- 58 DOSHI, M. D. et al. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. **Transplantation**, v. 91, n. 6, p. 666-71, Mar 27 2011. ISSN 1534-6080 (Electronic) 0041-1337 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21317839> >.
- 59 MIGLINAS, M. et al. Delayed graft function: risk factors and the effects of early function and graft survival. **Transplant Proc**, v. 45, n. 4, p. 1363-7, May 2013. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726573> >.
- 60 AUFHAUSER, D. D. et al. Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation. **Clin Transplant**, v. 32, n. 6, p. e13260, Jun 2018. ISSN 1399-0012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29656398> >.
- 61 TUGMEN, C. et al. Delayed Graft Function in Kidney Transplantation: Risk Factors and Impact on Early Graft Function. **Prog Transplant**, v. 26, n. 2, p. 172-7, Jun 2016. ISSN 1526-9248. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207406> >.
- 62 MALINOSKI, D. J. et al. The impact of meeting donor management goals on the development of delayed graft function in kidney transplant recipients. **Am J Transplant**, v. 13, n. 4, p. 993-1000, Apr 2013. ISSN

1600-6143. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406284>>.

63 \_\_\_\_\_ . The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per donor: results from the United Network for Organ Sharing Region 5 prospective donor management goals study. **Crit Care Med**, v. 40, n. 10, p. 2773-80, Oct 2012. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846779> >.

64 SAMPAIO, M. S. et al. Impact of cold ischemia time on the outcomes of kidneys with Kidney Donor Profile Index  $\geq 85\%$ : mate kidney analysis - a retrospective study. **Transpl Int**, v. 31, n. 7, p. 729-738, 07 2018. ISSN 1432-2277. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368361> >.

65 KAYLER, L. K. et al. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. **Am J Transplant**, v. 11, n. 12, p. 2647-56, Dec 2011. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906257> >.

66 KAYLER, L. K.; SRINIVAS, T. R.; SCHOLD, J. D. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. **Am J Transplant**, v. 11, n. 12, p. 2657-64, Dec 2011. ISSN 1600-6143. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051325> >.

67 KOX, J. et al. The Benefits of Hypothermic Machine Preservation and Short Cold Ischemia Times in Deceased Donor Kidneys. **Transplantation**, v. 102, n. 8, p. 1344-1350, Aug 2018. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29570164> >.

68 PLOEG, R. J. et al. Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. **Lancet**, v. 340, n. 8812, p. 129-37, Jul 1992. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1352564> >.

69 O'CALLAGHAN, J. M. et al. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. **Am J Transplant**, v. 12, n. 4, p. 896-906, Apr 2012. ISSN 1600-6143 (Electronic)

1600-6135 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221739> >.

70 OPELZ, G.; DÖHLER, B. Multicenter analysis of kidney preservation. **Transplantation**, v. 83, n. 3, p. 247-53, Feb 2007. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17297393> >.

71 WSZOLA, M. et al. Preservation of kidneys by machine perfusion influences gene expression and may limit ischemia/reperfusion injury.

**Prog Transplant**, v. 24, n. 1, p. 19-26, Mar 2014. ISSN 1526-9248.  
Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24598561> >.

- 72 TOZZI, M. et al. Impact of static cold storage VS hypothermic machine preservation on ischemic kidney graft: inflammatory cytokines and adhesion molecules as markers of ischemia/reperfusion tissue damage. Our preliminary results. **Int J Surg**, v. 11 Suppl 1, p. S110-4, 2013. ISSN 1743-9159. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380541> >.
- 73 ZHANG, Y. et al. Hypothermic Machine Perfusion Decreases Renal Cell Apoptosis During Ischemia/Reperfusion Injury via the Ezrin/AKT Pathway. **Artif Organs**, v. 40, n. 2, p. 129-35, Feb 2016. ISSN 1525-1594. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26263023> >.
- 74 GROEN, H. et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. **Am J Transplant**, v. 12, n. 7, p. 1824-30, Jul 2012. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578189> >.
- 75 HELIO TEDESCO SILVA, R. W. E., MEGHAN B. GAVAGHAN, VANESSA C. VAZQUEZ. **A cost effectiveness analysis of organ preservation methods for deceased donor kidneys at high risk for delayed graft function in Brazil**. Transplantation Proceedings: Elsevier Available online 26 June 2018. In press.
- 76 NICHOLSON, M. L.; HOSGOOD, S. A. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. **Am J Transplant**, v. 13, n. 5, p. 1246-52, May 2013. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433047> >.
- 77 KROGSTRUP, N. et al. Remote Ischemic Conditioning on Recipients of Deceased Renal Transplants Does Not Improve Early Graft Function: A Multicenter Randomized, Controlled Clinical Trial. **Am J Transplant.**, v. Apr;17(4), p. 1042-1049, 2017.
- 78 HELLEGERING, J. et al. Deleterious influence of prolonged warm ischemia in living donor kidney transplantation. **Transplant Proc**, v. 44, n. 5, p. 1222-6, Jun 2012. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663989> >.
- 79 MARZOUK, K. et al. The impact of vascular anastomosis time on early kidney transplant outcomes. **Transplant Res**, v. 2, n. 1, p. 8, May 2013. ISSN 2047-1440. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23675703> >.
- 80 VAN LOO, A. A. et al. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. **J Am Soc Nephrol**, v. 9, n. 3, p.

- 473-81, Mar 1998. ISSN 1046-6673. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9513911> >.
- 81 LAUZURICA, R. et al. Hydration and mannitol reduce the need for dialysis in cadaveric kidney transplant recipients treated with CyA. **Transplant Proc**, v. 24, n. 1, p. 46-7, Feb 1992. ISSN 0041-1345. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1539337> >.
- 82 OTHMAN, M. M.; ISMAEL, A. Z.; HAMMOUDA, G. E. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. **Anesth Analg**, v. 110, n. 5, p. 1440-6, May 2010. ISSN 1526-7598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418304> >.
- 83 BACCHI, G. et al. The influence of intraoperative central venous pressure on delayed graft function in renal transplantation: a single-center experience. **Transplant Proc**, v. 42, n. 9, p. 3387-91, Nov 2010. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21094784> >.
- 84 WOO, Y. M. et al. Biocompatible membranes do not promote graft recovery following cadaveric renal transplantation. **Clin Nephrol**, v. 57, n. 1, p. 38-44, Jan 2002. ISSN 0301-0430. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11841067> >.
- 85 VAN BIESEN, W. et al. Peritoneal dialysis favorably influences early graft function after renal transplantation compared to hemodialysis. **Transplantation**, v. 69, n. 4, p. 508-14, Feb 2000. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708103> >.
- 86 GOGGINS, W. C. et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 76, n. 5, p. 798-802, Sep 2003. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501856> >.
- 87 REQUIÃO-MOURA, L. R. et al. Comparison of long-term effect of thymoglobulin treatment in patients with a high risk of delayed graft function. **Transplant Proc**, v. 44, n. 8, p. 2428-33, Oct 2012. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23026612> >.
- 88 KAMAR, N. et al. Impact of early or delayed cyclosporine on delayed graft function in renal transplant recipients: a randomized, multicenter study. **Am J Transplant**, v. 6, n. 5 Pt 1, p. 1042-8, May 2006. ISSN 1600-6135. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611342> >.



- 89 ANDRÉS, A. et al. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. **Transplantation**, v. 88, n. 9, p. 1101-8, Nov 2009. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898206> >.
- 90 DE SANDES-FREITAS, T. V. et al. Basiliximab induction in patients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimens. **Int Urol Nephrol**, v. 45, n. 2, p. 537-46, Apr 2013. ISSN 1573-2584. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054318> >.
- 91 BOROBIA, A. M. et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. **Ther Drug Monit**, v. 31, n. 4, p. 436-42, Aug 2009. ISSN 1536-3694. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494792> >.
- 92 STALLONE, G. et al. Addition of sirolimus to cyclosporine delays the recovery from delayed graft function but does not affect 1-year graft function. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 1, p. 228-33, Jan 2004. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694177> >.
- 93 DURRBACH, A. et al. Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. **Transplantation**, v. 85, n. 3, p. 486-90, Feb 2008. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18301342> >.
- 94 DANTAL, J. et al. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. **Transpl Int**, v. 23, n. 11, p. 1084-93, Nov 2010. ISSN 1432-2277. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500493> >.
- 95 SILVA, D. M. et al. Utility of biopsy in kidney transplants with delayed graft function and acute dysfunction. **Transplant Proc**, v. 39, n. 2, p. 376-7, Mar 2007. ISSN 0041-1345. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362734> >.
- 96 GAVELA MARTÍNEZ, E. et al. Delayed graft function after renal transplantation: an unresolved problem. **Transplant Proc**, v. 43, n. 6, p. 2171-3, 2011 Jul-Aug 2011. ISSN 1873-2623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839224> >.
- 97 FONSECA, I. et al. The effect of delayed graft function on graft and patient survival in kidney transplantation: an approach using competing events analysis. **Transpl Int**, v. 28, n. 6, p. 738-50, Jun 2015. ISSN 1432-2277 (Electronic)

- 0934-0874 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689397> >.
- 98 TABER, D. J. et al. Impact of the New Kidney Allocation System on Perioperative Outcomes and Costs in Kidney Transplantation. **J Am Coll Surg**, v. 224, n. 4, p. 585-592, Apr 2017. ISSN 1879-1190. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159650> >.
- 99 HART, A. et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. **Am J Transplant**, v. 20 Suppl s1, p. 20-130, Jan 2020. ISSN 1600-6143. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31898417> >.
- 100 MOTA, L. S. et al. Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil. **J Bras Nefrol**, v. 38, n. 3, p. 334-343, 2016 Jul-Sep 2016. ISSN 2175-8239. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27737392> >.
- 101 GORAYEB-POLACCHINI, F. S. et al. Factors That Influence Delayed Graft Function in Kidney Transplants: A Single-Center Paired Kidney Analysis. **Transplant Proc**, v. 51, n. 5, p. 1568-1570, Jun 2019. ISSN 1873-2623. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31155194> >.
- 102 AZEVEDO, L. S. et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. **Transplant Proc**, v. 37, n. 6, p. 2746-7, 2005 Jul-Aug 2005. ISSN 0041-1345. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182798> >.
- 103 IRISH, W. D. et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 11, p. 2967-74, Nov 2003. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14569108> >.
- 104 RODRIGO, E. et al. Prediction of delayed graft function by means of a novel web-based calculator: a single-center experience. **Am J Transplant**, v. 12, n. 1, p. 240-4, Jan 2012. ISSN 1600-6143 (Electronic) 1600-6135 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22026730> >.
- 105 KERS, J. et al. Prediction models for delayed graft function: external validation on The Dutch Prospective Renal Transplantation Registry. **Nephrol Dial Transplant**, v. 33, n. 7, p. 1259-1268, Jul 1 2018. ISSN 1460-2385 (Electronic)
- 0931-0509 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29462353> >.

- 106 DECRUYENAERE, A. et al. Validation in a Single-Center Cohort of Existing Predictive Models for Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. **Ann Transplant**, v. 20, p. 544-52, Sep 15 2015. ISSN 2329-0358 (Electronic)  
1425-9524 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387917> >.
- 107 MICHALAK, M. et al. Prediction of delayed graft function using different scoring algorithms: A single-center experience. **World J Transplant**, v. 7, n. 5, p. 260-268, Oct 24 2017. ISSN 2220-3230 (Print)  
2220-3230 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104860> >.
- 108 RAO, P. S. et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. **Transplantation**, v. 88, n. 2, p. 231-6, Jul 2009. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19623019> >.
- 109 PORT, F. K. et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. **Transplantation**, v. 74, n. 9, p. 1281-6, Nov 2002. ISSN 0041-1337. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12451266> >.
- 110 SILVA; CORREIA, A. **Algoritmos para Diagnóstico Assistido de Nódulos Pulmonares Solitários em Imagens de Tomografia Computadorizada/ Aristófanés Corrêa Silva; orientador: Marcelo Gattass; co-orientador: Paulo Cezar PintoCarvalho. — Rio de Janeiro : PUC-Rio, Departamento de Informática, 2004.v., 140 f: il.30 cm**
- 111 IBM. **IBM SPSS Modeler 18.0 User's Guide**, disponível em : <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id>.
- 112 CELLES, C. Disponível em : <https://uvagpclass.wordpress.com/author/carolcelles/>
- Acessado em 18 de novembro de 2018. .**
- 113 C RODRIGUES, M. M., ANDRÉ & ARAÚJO, FÁBIO. **Controle Neuro-Fuzzy com Treinamento em Tempo Real Aplicado a um Sistema Ball and Beam**. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/228953210>. Acessado em 18 de novembro de 2018.

- 114 CHAPAL, M. et al. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. **Kidney Int**, v. 86, n. 6, p. 1130-9, Dec 2014. ISSN 1523-1755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897036> >.
- 115 SILVA, S. F. et al. Profile of organ donors in Ceara, northeastern Brazil, from 1998 to 2012. **Transplant Proc**, v. 46, n. 6, p. 1692-4, Jul-Aug 2014. ISSN 1873-2623 (Electronic)
- 0041-1345 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25131014> >.
- 116 ABTO. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado 2010-2017.**
- 117 SHRESTHA, S. et al. Logistical Factors Influencing Cold Ischemia Times in Deceased Donor Kidney Transplants. **Transplantation**, v. 100, n. 2, p. 422-8, Feb 2016. ISSN 1534-6080. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262505> >.
- 118 SANDES-FREITAS, T. **The scenario of delayed graft function in Brazil.**: Brazilian Journal of Nephrology Submitted 2018.
- 119 HARRISON, J. J. et al. Timing of rabbit antithymocyte globulin induction therapy in kidney transplantation: an observational cohort study. **Transplant Res**, v. 3, n. 1, p. 1, Jan 2014. ISSN 2047-1440. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387192> >.
- 120 LIBORIO, A. B. et al. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin. **Int Immunopharmacol**, v. 11, n. 11, p. 1832-6, Nov 2011. ISSN 1878-1705 (Electronic)
- 1567-5769 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835269> >.
- 121 LUI, S. L. et al. Effect of rapamycin on renal ischemia-reperfusion injury in mice. **Transpl Int**, v. 19, n. 10, p. 834-9, Oct 2006. ISSN 0934-0874. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961776> >.
- 122 SANTORI, G.; FONTANA, I.; VALENTE, U. Application of an artificial neural network model to predict delayed decrease of serum creatinine in pediatric patients after kidney transplantation. **Transplant Proc**, v. 39, n. 6, p. 1813-9, 2007 Jul-Aug 2007. ISSN 0041-1345. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692620> >.

- 123 DECRUYENAERE, A. et al. Prediction of delayed graft function after kidney transplantation: comparison between logistic regression and machine learning methods. **BMC Med Inform Decis Mak**, v. 15, p. 83, Oct 2015. ISSN 1472-6947. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26466993> >.
- 124 RANGEL, E. B. et al. Delayed kidney allograft function after simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Transplant Proc**, v. 42, n. 9, p. 3655-9, Nov 2010. ISSN 1873-2623. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21094834> >.
- 125 BUNNAPRADIST, S. et al. Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 1, p. 208-13, Jan 2003. ISSN 1046-6673 (Print)  
1046-6673 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506153> >.
- 126 ZHANG, H. et al. Evaluation of predictive models for delayed graft function of deceased kidney transplantation. **Oncotarget**, v. 9, n. 2, p. 1735-1744, Jan 2018. ISSN 1949-2553. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29416727> >.



parecer consubstanciado DGF-UFC.pdf



parecer consubstanciado DGF-HUWC.pdf



parecer consubstanciado DGF-IJF.pdf



parecer consubstanciado DGF-HGF.pdf