

**RAQUEL MARTINS E QUININO**

**Desenvolvimento de um modelo para predição da função renal imediata e função retardada do enxerto após transplante renal com doador falecido utilizando diferentes algoritmos de *machine learning***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Elias David Neto

**São Paulo**

**2021**

**RAQUEL MARTINS E QUININO**

**Desenvolvimento de um modelo para predição da função renal imediata e função retardada do enxerto após transplante renal com doador falecido utilizando diferentes algoritmos de *machine learning***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Elias David Neto

**São Paulo**

**2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Quinino, Raquel Martins e  
Desenvolvimento de um modelo para predição da  
função renal imediata e função retardada do enxerto  
após transplante renal com doador falecido  
utilizando diferentes algoritmos de machine  
learning / Raquel Martins e Quinino. -- São Paulo,  
2021.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientador: Elias David Neto.

Descritores: 1.Transplante de rim 2.Função  
retardada do enxerto 3.Função renal imediata  
4.Fatores de risco 5.Modelo preditivo 6.Aprendizado  
de máquina 7.Inteligência artificial

USP/FM/DBD-425/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Aos meus pais Alice e Voltaire, por toda uma vida dedicada aos filhos. Não há palavras para exprimir todo o meu amor e gratidão.*

*Ao meu filho Heitor, que me ensina e me faz mais forte a cada dia, estimulando-me continuamente a persistir na busca dos meus objetivos.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que permitiu que tudo isso se tornasse possível, abriu caminhos e me guiou até aqui.

Aos meus pais Alice e Voltaire, por terem me ensinado desde a infância a importância do conhecimento, da ética e da responsabilidade em todas as minhas atitudes e por terem me dado sempre o apoio e força necessários para perseguir todos os meus objetivos e superar todas as dificuldades, inclusive ajudando nos cuidados com meu filho.

Ao meu amor José, pelo companheirismo, apoio nos momentos difíceis e constante incentivo ao meu crescimento profissional.

Ao meu irmão Reynaldo, pelo carinho, apoio, orientações e exemplo como médico e pesquisador.

À minha tia Hildete, pela ajuda discreta, porém firme e decisiva em todos os momentos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Elias David Neto, por ter aceitado ser meu orientador, dando-me assim a oportunidade de retornar a essa casa; por ter me estimulado, apoiado e ensinado todos os princípios da pesquisa clínica para que eu desenvolvesse meu trabalho; e principalmente, por ser uma grande inspiração, referência de conhecimento em nossa área, um exemplo como médico, professor e pesquisador.

Ao Prof. Dr. Alexandre Chiavegatto, diretor do Laboratório de Big Data e Análise Preditiva em Saúde (LABDAPS), por ter compreendido a importância deste estudo e tornado possível essa parceria científica tão relevante para o transplante.

À Mariane Furtado, pesquisadora do LABDAPS, pelo desenvolvimento do modelo de *machine learning*.

À Dra. Fabiana Avena, pesquisadora dedicada desse serviço, pelo apoio, suporte, ensinamentos e disponibilidade sempre que solicitada.

À Dra. Francine Brambate Carvalhinho Lemos, pela amizade, contribuições e orientações na elaboração do projeto do mestrado.

À Joana Cabrera, secretária da pesquisa clínica, pelo apoio nos trâmites burocráticos.

À Fátima Libânio, responsável pela informática, por todo o suporte necessário com a compilação de dados do prontuário eletrônico, tornando possível a realização desse trabalho retrospectivo.

Aos amigos e colegas nefrologistas, Dr. David Machado e Dra. Patrícia Souza, pela amizade, estímulo, sugestões e orientações.

E a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para que a conclusão deste trabalho fosse possível.

## Agradecimentos Especiais

Ao **Laboratório de Big Data e Análise Preditiva em Saúde (LABDAPS)**, por meio do seu diretor, Prof. Dr. Alexandre Chiavegatto, e da pesquisadora Mariane Furtado, pelo desenvolvimento do modelo de *machine learning*.

*“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.”*

*Cora Coralina*



Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO .....	22
1.1 Definições .....	22
1.2 Incidência .....	25
1.3 Fisiopatologia.....	26
1.4 Fatores de risco .....	27
1.5 Desfechos associados .....	32
1.6 Modelos preditivos .....	35
2 OBJETIVOS .....	43
2.1 Objetivo primário .....	43
2.2 Objetivos secundários .....	43
3 MÉTODOS .....	45
3.1 Tipo de estudo .....	45
3.2 Critérios de inclusão e exclusão .....	45
3.2.1 Critérios de inclusão.....	45
3.2.2 Critérios de exclusão .....	45
3.3 Aspectos éticos .....	46
3.4 Definições .....	46
3.5 Desenho do estudo .....	47
3.5.1 Variáveis relacionadas ao receptor .....	47
3.5.2 Variáveis relacionadas ao doador .....	48
3.5.3 Variáveis relacionadas à captação e preservação do órgão .....	48
3.5.4 Variáveis relacionadas à imunologia .....	48

3.6 Estatística .....	48
3.7 Desenvolvimento do modelo .....	49
4 RESULTADOS .....	52
4.1 Características da população em estudo .....	53
4.2 Desempenho dos algoritmos para predição da FRI .....	57
4.3 Análise das variáveis preditoras para FRI .....	62
4.4 Desempenho dos algoritmos para predição da FRE .....	63
5. DISCUSSÃO .....	68
6. CONCLUSÃO .....	77
7. REFERÊNCIAS .....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Antígeno
ATG	<i>Anti-Thymocyte Globulin</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
AUC- ROC	<i>Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CD	Células Dendíticas
Cr	Creatinina
DCE	Doador de Critério Expandido
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
EC	Euro-Collins
EPM	Escola Paulista de Medicina
EUA	Estados Unidos da América
FLE	Função Lenta do Enxerto
FRE	Função Retardada do Enxerto
FRI	Função Renal Imediata
GNC	Glomerulonefrite Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-FMUSP	Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemodiálise
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HTK	<i>Histidine Tryptophan Ketoglutarate</i>
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
KDRI	<i>Kidney Donor Risk Index</i>
ML	<i>Machine Learning</i>
MP	Máquina de Perfusão
OPO	Organização de Procura de Órgãos
UNOS /OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network/ United National Organ Sharing</i>
PAM	Pressão Arterial Média
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PE	Preservação Estática
PO	Pós-Operatório
PRA	Painel Reativo de Anticorpos
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RL	Regressão Logística
RRC	Razão de Redução da Creatinina
SRTR	<i>Scientific Registry of Transplant Recipients</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIF	Tempo de Isquemia Fria
Tx	Transplante
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

UW  
VPN  
VPP

Universidade de Wisconsin  
Valor Preditivo Negativo  
Valor Preditivo Positivo

## LISTA DE SÍMBOLOS

>	Maior que
<	Menor que
%	Por cento
dl	Decilitro
h	Hora
Kg/m <sup>2</sup>	Kilograma por metro quadrado
l	Litro
mg	Miligrama
mg/dl	Miligrama por decilitro
ml	Mililitro
ml/min	Mililitro por minuto

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b>	Definições de acordo com a recuperação da função renal .....	24
<b>Tabela 2-</b>	Fatores de risco para FRE .....	31
<b>Tabela 3-</b>	Comparação entre modelos preditivos clássicos para FRE .....	37
<b>Tabela 4-</b>	Modelos preditivos para FRE desenvolvidos por <i>machine learning</i> .....	40
<b>Tabela 5-</b>	Características dos receptores, doadores, imunologia e relacionadas à captação e preservação do enxerto .....	54
<b>Tabela 6-</b>	Desempenho preditivo dos modelos para FRI. Análise com todas as variáveis do conjunto de dados .....	58
<b>Tabela 7-</b>	Desempenho preditivo dos modelos para FRI. Análise sem as variáveis ausentes do conjunto de dados .....	59
<b>Tabela 8-</b>	Desempenho preditivo dos modelos para FRI. Análise com o algoritmo de seleção de variáveis Boruta .....	59
<b>Tabela 9-</b>	Desempenho preditivo dos modelos para FRI. Análise com o algoritmo de seleção de variáveis Boruta, incluindo áreas verde e azul.....	60
<b>Tabela 10-</b>	Desempenho preditivo dos modelos para FRE. Análise com todas as variáveis do conjunto de dados .....	64
<b>Tabela 11-</b>	Desempenho preditivo dos modelos para FRE. Análise sem as variáveis ausentes do conjunto de dados .....	65
<b>Tabela 12-</b>	Desempenho preditivo dos modelos para FRE. Análise com o algoritmo de seleção de variáveis Boruta .....	65
<b>Tabela 13-</b>	Desempenho preditivo dos modelos para FRE. Análise com o algoritmo de seleção de variáveis Boruta, incluindo áreas verde e azul.....	66

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b>	Fluxograma .....	53
<b>Figura 2-</b>	Comparação dos diferentes algoritmos de <i>machine learning</i> no conjunto de teste .....	61
<b>Figura 3-</b>	Distribuições de densidade de probabilidade para predição da FRI.....	62
<b>Figura 4-</b>	Principais variáveis preditoras para a FRI de acordo com o algoritmo XGBoost .....	63



## RESUMO

Quinino RM. *Desenvolvimento de um modelo para predição da função renal imediata e função retardada do enxerto após transplante renal com doador falecido utilizando diferentes algoritmos de machine learning*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**Introdução:** O transplante renal é considerado o melhor tratamento para a doença renal crônica em estadio 5 e a maior parte deles é realizada com rins de doadores falecidos. Após o transplante esses rins evoluem de diferentes formas: desde excelente função renal imediata (FRI) até função retardada do enxerto (FRE), com necessidade de diálise. Pacientes que não evoluem com FRI apresentam piores desfechos relacionados à sobrevida do enxerto, incidência de rejeição aguda, permanência hospitalar e custos. Existem vários modelos descritos na literatura para predição da função retardada do enxerto (FRE) por estatística convencional e *machine learning* (ML), porém não há nenhuma referência a modelos preditivos para FRI. Este estudo se propõe a avaliar diferentes tipos de algoritmos por ML para predição da FRI e FRE. **Métodos:** foram analisados retrospectivamente dados de pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido no Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019. Definiram-se três grupos de acordo com a recuperação da função renal: Função Renal Imediata (FRI) - redução da creatinina sérica  $\geq 10\%$  em dois dias consecutivos; Função Lenta do Enxerto (FLE)- redução da creatinina sérica  $< 10\%$  em dois dias consecutivos, mas sem necessidade de diálise na primeira semana; e Função

Retardada do Enxerto (FRE): necessidade de diálise na primeira semana após o transplante renal. O conjunto de treino correspondeu a 70% dos pacientes e teste 30%. Seis algoritmos foram utilizados: *Extreme Gradient Boosting* (XGBoost), *Light Gradient Boosting Machine* (LightGBM), *Gradient Boosting Classifier*(GBC), *CatBoost Classifier*, *AdaBoost Classifier* e *Random Forest Classifier*. A análise de desempenho no conjunto de teste foi realizada utilizando a AUC-ROC, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e F1 score. **Resultados:** Foram analisados 859 pacientes, sendo 186 (21,65%) FRI, 248 (28,87%) FLE e 425 (49,48%) FRE. Para a predição da FRI o algoritmo que obteve o melhor desempenho foi o XGBoost, com AUC-ROC- 0,76 (IC 95%: 0,69 - 0,82), sensibilidade de 0,75, especificidade de 0,64, VPP de 0,37 e VPN de 0,90. As variáveis preditoras para o evento FRI em ordem decrescente de relevância foram creatinina final, idade e pressão arterial média do doador, KDRI e diurese do doador. O resultado preditivo obtido para a FRE não foi satisfatório. **Conclusões:** utilizando técnicas de ML, foram comparados seis algoritmos e obteve-se um bom modelo preditivo para FRI, porém as variáveis estudadas não foram capazes de predizer de forma satisfatória o evento FRE. O algoritmo de melhor desempenho para a predição da FRI foi o XGBoost e as variáveis preditoras de maior importância são relacionadas ao doador. O modelo preditivo apresentado neste estudo pode auxiliar na quantificação de risco para ensaios clínicos, identificando os pacientes com melhor prognóstico para a recuperação da função renal após o transplante.

**Descritores:** Transplante renal; Função retardada do enxerto; Função renal imediata; Fatores de risco; Modelo preditivo; Aprendizado de máquina; Inteligência artificial

## ABSTRACT

Quinino RM. *Development of a model to predict immediate kidney function and delayed graft function after kidney transplantation with deceased donor using different machine learning algorithms*. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**Introduction:** Kidney transplantation is considered the best treatment for stage 5 chronic kidney disease and most of them are performed with kidneys from deceased donors. After transplants these kidneys evolve in different ways: from excellent immediate graft function (IGF) to delayed graft function (DGF) requiring dialysis. Patients who do not develop IGF have worse outcomes related to graft survival, incidence of acute rejection, hospital stay and costs. There are several models to predict DGF described in the literature developed by conventional statistics and machine learning (ML), but there is no reference to predictive models for IGF. This study aims to evaluate different types of ML algorithms for IGF and DGF prediction. **Methods:** Data from patients submitted kidney transplantation with deceased donors in the Renal Transplant Service of the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo (HC-FMUSP) between January 1, 2010 and December 31, 2019 were analyzed retrospectively. Three groups were defined according to the recovery of renal function: Immediate Graft Function (IGF) - reduction in serum creatinine  $\geq 10\%$  on two consecutive days; Slow Graft Function (SGF) - reduction in serum creatinine  $< 10\%$  on two consecutive days, but no need for dialysis in the first week and Delayed Graft Function (DGF): need for dialysis in the first week after kidney transplantation. The

training set corresponded to 70% of patients and test 30%. Six algorithms were used: Extreme Gradient Boosting (XGBoost), Light Gradient Boosting Machine (LightGBM), Gradient Boosting Classifier (GBC), CatBoost Classifier, AdaBoost Classifier e Random Forest Classifier. Performance analysis on the test dataset was performed using AUC-ROC, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (VPN) and F1 score (F1). **Results:** 859 patients were analyzed, of which 186 (21.65%) in the IGF group, 248 (28.87%) SGF group and 425 (49.48%) DGF group. For the prediction of IGF, the algorithm that obtained the best performance was (XGBoost), with AUC-ROC of 0.76 (95% CI: 0.69 - 0.82), sensitivity of 0.75, specificity of 0.64, VPP of 0.37 and VPN of 0.90. The predictor variables for the IGF event in decreasing order of relevance were donor final creatinine, donor age, donor mean arterial pressure, KDRI and donor urine output. The predictive result obtained for DGF was not satisfactory. **Conclusions:** Using ML techniques, we compared six algorithms and obtained a good predictive model for IGF, but the analyzed variables were not able to satisfactorily predict the DGF event. The best performing algorithm for IGF prediction was XGBoost and the most important predictor variables are related to the donor. Our predictive model can help quantify risk for clinical trials, identifying patients with the best prognosis for recovery of graft function after transplantation.

**Descriptors:** Kidney transplantation; Delayed graft function; Immediate graft function; Risk factors; Predictive model; Machine learning; Artificial intelligence

## **INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante (Tx) renal é considerado o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com doença renal crônica (DRC) em estadio 5, com melhora da sobrevida e qualidade de vida quando comparado à diálise, sendo utilizados rins de doadores padrão ou de critério expandido<sup>1-3</sup>. A melhor sobrevida associada ao Tx renal é evidente mesmo em pacientes com mortalidade mais baixa na lista de espera para Tx<sup>4,5</sup>.

O Brasil é o segundo país no mundo em número absoluto de Tx renais, sendo realizado um total de 56.659 transplantes no período de 2011 a 2021, de acordo com dados do Registro Brasileiro de Transplantes<sup>6</sup>. No entanto, esse número de transplantes ainda é inferior à demanda, de forma que em junho de 2021 havia um número de 26.230 pacientes em lista de espera para Tx renal no Brasil<sup>7</sup>. Com a crescente demanda por Tx renais, a oferta limitada de órgãos, e o uso cada vez maior de rins de doador falecido e com critérios expandidos, as taxas de função retardada do enxerto (FRE) se mantêm elevadas, tornando relevante o seu estudo<sup>8,9</sup>.

### 1.1 DEFINIÇÕES

Após o Tx renal o enxerto pode evoluir de formas distintas, desde uma excelente função imediata até a total ausência de função, havendo a necessidade de diálise. Raramente o enxerto nunca funciona (não função renal primária)<sup>10-12</sup>.

Várias formas de definir a função do enxerto após o Tx são descritas. Parte dos autores classifica em três grupos, função renal imediata (FRI), função lenta do enxerto (FLE) e função retardada do enxerto (FRE), embora a maioria prefira a definição que utiliza apenas o critério binário de função normal e FRE.

Humar et al., em publicação de 1997, já definiam três grupos de acordo com a função inicial do enxerto após o Tx: FRI - nível de creatinina (Cr) sérica  $< 3$  mg/dl no 5º dia pós-operatório(PO); FLE - Cr sérica  $> 3$  mg/dl no 5º PO, mas sem necessidade de diálise; e FRE - necessidade de diálise na primeira semana pós-Tx<sup>13,14</sup>. Essa mesma definição foi utilizada por Rodrigo et al. em 2005<sup>15</sup>. Nel et al. também utilizaram como critério a Cr no 5º PO, mas com valores distintos para a Cr, sendo considerado FRI (Cr  $< 1,7$  mg/dl), FLE (Cr  $> 1,7$  mg/dl e  $< 5,0$  mg/dl) e FRE (Cr  $> 5,0$  mg/dl ou diálise na primeira semana)<sup>16</sup>.

Outros autores utilizaram a razão de redução da creatinina (RRC), como Johnston et al. que consideraram a RRC entre o PO imediato e o 7º PO (RRC7), sendo FRI a RRC7  $< 70\%$ , FLE a RRC7  $> 70\%$  sem necessidade de diálise e FRE a RRC7  $> 70\%$  com necessidade de diálise<sup>17</sup>. Rodrigo et al., em estudo publicado em 2004, utilizaram a RRC no 2º dia PO (RRC2), sendo FRI se RRC2  $> 30\%$ , função retardada do enxerto sem diálise (ND-FRE) quando RRC2  $< 30\%$  e função retardada do enxerto com diálise (D-FRE), quando houvesse necessidade de diálise<sup>18</sup>. Esse tipo de classificação considerando a RRC também foi utilizada por Vilar et al.<sup>19</sup>.

A Tabela 1 mostra um resumo das definições da recuperação da função do enxerto dividido em três grupos.

**Tabela 1 - Definições de acordo com a recuperação da função renal**

<b>Autor/ano</b>	<b>FRI</b>	<b>FLE</b>	<b>FRE</b>
Humar et al., 1997	Cr < 3 mg / dl no 5º PO	Cr > 3 mg / dl no 5º PO (sem diálise)	Diálise na primeira semana
Rodrigo et al., 2005	Cr < 3 mg / dl no 5º PO	Cr > 3 mg / dl no 5º PO (sem diálise)	Diálise na primeira semana
Nel et al., 2012	Cr < 1,7 mg/dl no 5º PO	Cr > 1,7 mg/dl e < 5,0 mg/dl no 5º PO	Cr > 5,0 mg/dl no 5º PO ou diálise na primeira semana
Johnston et al., 2006	RRC > 70 % no 7º PO	RRC < 70 % no 7º PO, sem diálise	RRC < 70 % no 7º PO, com necessidade de diálise
Rodrigo et al., 2004	RRC > 30 % no 2º PO	RRC < 30 % no 2º PO	Diálise na primeira semana
Vilar et al., 2010	RRC > 30 % no 2º PO	RRC < 30 % no 2º PO	Diálise na primeira semana

FRI - função renal imediata; FLE - função lenta do enxerto; FRE - função retardada do enxerto; Cr - creatinina; PO - pós-operatório; RRC - razão de redução da creatinina.

Por outro lado, a maioria dos autores classifica de forma mais objetiva a recuperação da função renal, considerando os pacientes como FRE ou não. Nesse formato binário são descritas várias definições para FRE, sendo a mais utilizada a necessidade de diálise na primeira semana após o Tx<sup>20</sup>. No entanto, essa definição traz várias desvantagens: o critério para indicação de diálise é clínico e pode variar entre os nefrologistas; pacientes podem precisar de diálise por hipercalemia ou hipervolemia no pós-operatório imediato, apesar de boa função do enxerto; e pacientes submetidos a Tx preemptivo ou com diurese residual podem não precisar de diálise na primeira semana e ter o diagnóstico de FRE atrasado<sup>12, 21-23</sup>. Além disso, o uso de definições diferentes de FRE dificulta a comparação entre estudos que apresentam a FRE como desfecho.



Estudos usaram definições de FRE com base no tempo para atingir uma depuração de Cr > 10 ml/min calculado pela fórmula de Cockcroft –Gault<sup>24</sup>, o nível da Cr sérica no 5º PO<sup>13</sup>, a necessidade de diálise 72h após o Tx<sup>25</sup>, evolução da Cr sérica na primeira semana<sup>26</sup>, débito urinário com 6h de PO<sup>27</sup> e débito urinário superior a 1l nas primeiras 24h<sup>12</sup>. Yarlagadda et al., em uma revisão sistemática, identificaram 18 definições para FRE utilizadas na literatura médica e concluíram que não há uma definição aceita uniformemente, sendo ainda necessária uma definição unificada<sup>21</sup>. No entanto, Mallon et al. compararam a incidência de FRE de acordo com 10 definições mais amplamente utilizadas, baseadas na necessidade de diálise, Cr sérica ou ambos os critérios, avaliaram a relação da FRE com a função e sobrevida do enxerto e concluíram que nenhuma das definições é superior, sugerindo o uso da definição mais amplamente usada e mais facilmente calculada, que é a necessidade de diálise na primeira semana após o Tx<sup>20</sup>.

## 1.2 INCIDÊNCIA

A incidência de FRE varia muito de acordo com a definição utilizada, dos critérios de alocação e distribuição de órgãos e de características regionais, sendo bem maior no Brasil quando comparada com taxas descritas nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa. No Brasil, a incidência varia desde taxas em torno de 29,9 até 87,7%, dependendo da série descrita<sup>8, 28-35</sup>. Nos EUA, a incidência média relatada varia entre 22% e 30%<sup>9, 36-39</sup> e na Europa está em torno de 30 a 35%<sup>40-42</sup>. Estudo multicêntrico realizado em 18 centros brasileiros de três regiões que representam a maior parte da

população brasileira apresentou uma incidência média de 54%, com taxas bastante divergentes entre os centros, variando entre 29,9 e 87,7%<sup>35</sup>.

A incidência de FRI também é variável e inversamente proporcional à incidência de FRE, de forma que os artigos que classificam os pacientes em 3 grupos descrevem taxas de FRI de 30 a 68,7%<sup>13,15-17,19,43</sup>.

### 1.3 FISIOPATOLOGIA

A FRE é causada principalmente pela lesão de isquemia e reperfusão. Após a captação do órgão para o Tx, o rim é armazenado em solução fria para preservar a viabilidade de suas células. No entanto, o resfriamento pode atenuar, mas não prevenir completamente a lesão celular. Em resposta à hipóxia, as mitocôndrias aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio. Como o oxigênio é necessário para gerar trifosfato de adenosina (ATP, do inglês *adenosine triphosphate*), as células isquêmicas tendem a fornecer ATP pela glicólise, com subsequente produção de ácido láctico, levando à acidose intracelular. Por causa da geração deficiente de ATP, a atividade da bomba sódio-potássio ATPase é desarranjada. Isso perturba o equilíbrio entre os íons de potássio intracelular e íons de sódio extracelulares necessários para prevenir o edema celular. Essas mudanças podem causar danos a todos os componentes celulares até a interrupção do ciclo e morte celular. A reperfusão de um rim isquêmico pode resultar em inflamação e dano oxidativo, um fenômeno paradoxal denominado lesão de isquemia-reperfusão. A lesão microvascular causada pela isquemia aumenta a filtração de fluidos e a obstrução de leucócitos nos capilares e nas vênulas pós-capilares. As células endoteliais danificadas secretam espécies reativas de oxigênio adicionais e favorecem a liberação de mediadores inflamatórios e enzimas proteolíticas. Além das

células endoteliais, as células epiteliais tubulares proximais são particularmente vulneráveis aos efeitos tóxicos da reperfusão e tendem a sofrer mais necrose em comparação com os segmentos menos sensíveis. Além desses efeitos, a lesão de isquemia-reperfusão pode causar a liberação de proteínas citosólicas ou intranucleares de células mortas. Os padrões moleculares dessas substâncias são reconhecidos como sinais de perigo pelos receptores do sistema imunológico inato que ativam células e mediadores inflamatórios. A inflamação pode piorar o dano ao tecido e estimular as células dendríticas (CD) a se tornarem maduras. As CD maduras interceptam o antígeno tecidual e migram para o sistema linfático, onde apresentam o antígeno (Ag) às células T, ativando o sistema imunológico adaptativo e favorecendo o aumento da reatividade contra o rim transplantado<sup>11,44,45</sup>.

Outras causas de disfunção do enxerto não relacionadas à isquemia-reperfusão incluem rejeição aguda, complicações mecânicas (fístula urinária, obstrução por hematoma e trombose da artéria ou veia renal), necrose/ infarto cortical, toxicidade aguda pelo inibidor de calcineurina, microangiopatia trombótica, nefrite intersticial induzida por drogas e recorrência de doença de base de forma fulminante<sup>12,46,47</sup>.

#### 1.4 FATORES DE RISCO

As descrições sobre fatores de risco fazem referência principalmente à FRE, porém um estudo publicado por Siénko et al. descreve como fatores relacionados à FRI a compatibilidade HLA e ABO, idade mais jovem do doador e menor TIF como os fatores mais importantes<sup>48</sup>.

Fatores de risco para FRE são bem estudados e há várias publicações sobre o assunto. Podem estar relacionados ao doador, receptor, captação e técnicas de preservação do enxerto, além de variáveis imunológicas (Tabela 2).

São fatores de risco para FRE relacionados ao doador: a idade, creatinina, sexo, tipo de doador, causa do óbito, peso e índice de massa corpórea (IMC), história prévia de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e permanência prolongada em UTI<sup>30,31,36,44,49-54</sup>.

Os órgãos transplantados podem ser obtidos de doadores vivos ou falecidos, e os doadores falecidos podem ser por morte encefálica ou coração parado. A incidência de FRE é bem mais baixa em rins de doadores vivos, em torno de 3,5%<sup>9,55</sup>, embora haja taxas mais altas descritas em alguns países, podendo chegar a 18%<sup>56</sup>, mesmo assim inferior às taxas com doadores falecidos. Segundo dados da *Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients* (OPTN/SRTR) estima-se uma taxa média anual de FRE de 27,5% para Tx renais de doadores falecidos e 2,6% para Tx renais de doadores vivos nos EUA<sup>9</sup>. Os doadores falecidos podem ser classificados como doadores padrão ou doadores de critério expandido (DCE). Doadores de critério expandido têm 60 anos ou mais, ou entre 50 e 59 anos com, pelo menos, duas das seguintes características: HAS, Cr sérica > 1,5 mg/dl, ou morte causada por acidente vascular cerebral (AVC). Os enxertos renais de DCE são associados à maior incidência de FRE em comparação a enxertos de doadores padrão<sup>8,9</sup>. Tx realizados com doador com coração parado apresentam maior incidência de FRE, quando comparados com doadores em morte encefálica<sup>57</sup>.

Além desses fatores estabelecidos na literatura, um estudo desenvolvido no Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) por Marques et al. observou que a presença de vasculopatia nas biópsias de enxerto renal pré-implante foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de FRE prolongada<sup>58</sup>.

Fatores de risco para FRE relacionados ao receptor incluem idade, sexo, raça, obesidade, DM, Tx prévio, necessidade de diálise antes do Tx, modalidade e tempo de diálise antes do Tx<sup>30, 31, 36, 44, 47, 51, 53, 54, 59-63</sup>. Pacientes obesos apresentam um risco maior de FRE e há relatos de que o IMC do doador e receptor se correlacionem com a incidência de FRE<sup>64,65</sup>. Estudo realizado no Brasil estudou o efeito da obesidade nos desfechos do Tx renal e demonstrou que a obesidade foi associada com um risco relativo 41% maior de FRE<sup>66</sup>. Todavia, meta-análise conduzida por Hill et al. concluiu que receptores obesos apesar de terem uma probabilidade muito maior de FRE, têm apenas um risco ligeiramente maior de perda do enxerto e sobrevida semelhante a receptores com IMC normal<sup>64</sup>.

São fatores de risco relacionados à manutenção do doador: a diurese, uso de drogas vasoativas e pressão arterial média (PAM)<sup>30,32,34,51</sup>. Costa et al. estudaram o impacto da manutenção do doador na ocorrência de FRE e identificaram fatores de risco como a PAM, uso de vasopressores em altas doses, débito urinário e glicemia<sup>34</sup>.

Os fatores de risco relacionados à captação e preservação do órgão são o tempo de isquemia fria (TIF), tempo de isquemia quente, a solução de perfusão e a forma de preservação do enxerto<sup>36,40,49,50,67-74</sup>. Em estudo clássico de Ojo et al., o TIF foi fortemente associado à FRE, com um aumento de 23% no risco de FRE para cada 6h de isquemia fria<sup>49</sup>. Em estudo realizado por Wong et al., receptores com TIF total maior que 14h apresentaram maior chance de FRE, sendo este efeito mais marcante entre aqueles com doadores mais velhos<sup>67</sup>. Debout et al. observaram um aumento do risco de

FRE de 22% (para TIF entre 6 e 16h) para 40% (para TIF acima de 24h)<sup>75</sup>. Com relação às soluções de perfusão, a solução de Euro-Collins (EC) apresenta um risco maior para FRE que a solução da Universidade de Wisconsin (UW) e a solução histidina-triptofano-cetoglutarato (HTK, do inglês *histidine-tryptophan-ketoglutarate*)<sup>69,76-78</sup>, porém a incidência de FRE é igual entre a UW (ou Belzer) e HTK (ou Custodiol), de acordo com meta-análise publicada por O'Callaghan et al<sup>70</sup>.

Existem duas formas diferentes de preservação de órgãos para enxertos renais de doadores falecidos: a preservação estática (PE) e a máquina de perfusão (MP) hipotérmica. Na PE ou estocagem a frio, o rim é lavado, resfriado com uma das várias soluções de perfusão e transportado em gelo. Na MP, após uma lavagem inicial do sangue, o rim é ligado a um dispositivo de perfusão e uma solução de preservação é bombeada continuamente através da vasculatura renal a temperaturas entre 1 e 10°C. Estudo clássico de Moers et al. publicado em 2009 demonstrou que a perfusão hipotérmica por MP foi associada a um risco reduzido de FRE<sup>72</sup>.

No Brasil, estudo multicêntrico realizado por Tedesco-Silva et al. mostrou que a utilização da MP em comparação com PE diminuiu a incidência de FRE de 61% para 45%, além de melhor função do enxerto em 1 e 12 meses após o transplante<sup>73</sup>. Matos et al., em um estudo que utilizou a perfusão híbrida, definida como PE seguida de MP, constataram que a PE elevou o risco de FRE em 54% em comparação à MP<sup>74</sup>. Outro estudo brasileiro recentemente publicado também utilizou perfusão híbrida e identificou que a utilização de MP, mesmo após longo período de PE, levou à redução da incidência de FRE<sup>79</sup>. Tingle et. al. concluíram que a MP diminui o risco de FRE, tanto em doadores com coração parado como nos doadores em morte encefálica<sup>71</sup>.

Os fatores de risco imunológicos, como incompatibilidades no sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA, do inglês *human leucocyte antigen*) ou Tx anteriores e transfusões prévias, levando à presença de anticorpos anti-HLA pré-formados, também se correlacionam com o risco de FRE<sup>80-82</sup>. Contudo, estudos realizados por Irish et al., em 2003 e 2010, compararam fatores de risco na era moderna com um período anterior e demonstraram que o peso dos fatores imunológicos foi atenuado, enquanto o impacto da Cr final do doador aumentou duas vezes, provavelmente refletindo a melhora da imunossupressão e o uso de mais doadores com critérios expandidos<sup>36,83</sup>.

A Tabela 2 mostra um resumo dos principais fatores de risco para FRE.

**Tabela 2 - Fatores de risco para FRE**

Relacionados ao doador	Relacionados ao receptor	Relacionadas à manutenção do doador	Relacionados à captação e preservação	Relacionados à imunologia
Sexo feminino	Sexo masculino	Diurese do doador	TIF	Incompatibilidades HLA
Aumento da idade	Raça negra	Sódio urinário do doador	Tempo de isquemia quente	Anticorpos HLA pré-formados
IMC elevado	IMC elevado	Uso de drogas vasoativas	Solução de perfusão	
Doador falecido	Transplante prévio	PAM do doador	Preservação por perfusão estática	
DCE				
Doador com coração parado	DM	Tempo de permanência em UTI		
Creatinina elevada	Diálise pré-Tx vs não diálise			

*continua*

**Tabela 2 - Fatores de risco para FRE (conclusão)**

<b>Relacionados ao doador</b>	<b>Relacionados ao receptor</b>	<b>Relacionadas à manutenção do doador</b>	<b>Relacionados à captação e preservação</b>	<b>Relacionados à imunologia</b>
Causa do óbito	Duração e tipo de diálise			
DM	Ausência de diurese residual			
HAS	Transfusão pré-Tx			

TIF-tempo de isquemia fria; IMC - índice de massa corpórea; PAM - pressão arterial média; Tx-transplante; HLA-*human leucocyte antigen*; DM-diabetes mellitus; HAS-hipertensão arterial sistêmica

Adaptado de Nashan et al.

### 1.5 DESFECHOS ASSOCIADOS

Desfechos relacionados à FRE são bem estudados e descritos na literatura, porém há menos dados no que se refere à FRI e FLE.

Os efeitos precoces da FRE incluem internação hospitalar prolongada, necessidade de maior número de exames de imagem, biópsias adicionais e maior consumo de imunossupressores durante a permanência hospitalar, levando ao aumento dos custos<sup>39, 84-86</sup>. Kim et al. demonstraram que a ocorrência de FRE leva ao aumento de permanência hospitalar, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e custos<sup>39</sup>, resultado corroborado pelos achados de estudo realizado por nosso grupo<sup>85</sup>.

Considerando o impacto da FRE nos desfechos clínicos para enxerto e paciente, o efeito do FRE na sobrevida do paciente permanece controverso, mas existe praticamente um consenso a respeito da associação com a sobrevida inferior do enxerto.



Embora no passado Boom et al. tenham relatado que a FRE não estaria independentemente associada a uma taxa elevada de perda do enxerto, posteriormente outros autores demonstraram dados diferentes<sup>26</sup>. Em uma meta-análise publicada por Yarlagadda et al., a FRE foi associada a um risco 40% maior de perda de enxerto, pior função renal em 3,5 anos e aumento do risco de rejeição aguda<sup>87</sup>. Butala et al. mostraram, além da associação entre FRE e perda do enxerto, também maior mortalidade em 5 anos<sup>88</sup>. Gill et.al, analisando pares de receptores do mesmo doador em que apenas um deles evoluiu com FRE, demonstraram que o risco de perda do enxerto associado à FRE foi maior no primeiro ano pós-transplante e em pacientes com rejeição aguda concomitante<sup>89</sup>. Lim et al. mostraram uma associação linear entre a duração da FRE e a perda do enxerto e Montagud-Marrahi et. al, utilizando uma definição funcional de FRE, mostraram piores desfechos em 3 anos<sup>42,90</sup>.

A associação da FRE com rejeição aguda também é relatada por diversos autores<sup>35,87,90-93</sup>. As razões para o aumento do risco para rejeição aguda podem ser multifatoriais, com ativação indireta da imunidade inata e adaptativa por meio da lesão de isquemia-reperfusão, pelo fato de que essa lesão pode causar aumento da expressão do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) de classes I e II<sup>49,68,92</sup>. Estudo realizado em uma coorte contemporânea mostrou que a FRE continua sendo um fator de risco importante para rejeição aguda<sup>91</sup>, consistente com os achados da meta-análise publicada por Yarlagadda et al.<sup>87</sup>.

Existem também evidências de que duração da FRE interfira nos desfechos, visto que a FRE prolongada está associada a um risco aumentado de episódios de rejeição aguda e menor sobrevida do enxerto<sup>33,35,54,90,94</sup>. Helfer et al. observaram que a duração da

FRE superior a 14 dias teve um efeito prejudicial na sobrevida do enxerto, resultados semelhantes a estudo de Sandes-Freitas et al., que também relataram acentuada piora da função do enxerto em pacientes com FRE por mais de 15 dias<sup>33,54</sup>. Lim et al. mostraram uma associação linear entre a duração da FRE e a perda do enxerto, de modo que a FRE superior a 7 dias foi associada a um risco maior que 40% de perda do enxerto<sup>90</sup>. Lee et al. estudaram a associação da recuperação da FRE ao final do primeiro mês pós-Tx com o resultado a longo prazo e concluíram que pacientes com FRE recuperada incompletamente ( $\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) após um mês do Tx apresentam função renal e sobrevida do enxerto em 5 anos inferior em comparação com pacientes sem FRE e pacientes com FRE totalmente recuperada ( $\text{TFG} > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) no final do primeiro mês<sup>95</sup>. Por fim, estudo multicêntrico brasileiro com uma grande amostra e representação nacional demonstrou que a duração da FRE quando superior a 4 dias foi associada à função renal inferior e quando superior a 14 dias houve maior incidência de rejeição aguda, perda do enxerto e morte<sup>35</sup>.

Quando se analisam os desfechos considerando três grupos (FRI, FLE e FRE), algumas publicações comparam os grupos e os resultados sugerem que o grupo FLE se assemelha ao grupo FRE, com desfechos inferiores ao grupo FRI. Humar et al. demonstraram que em pacientes com FLE ou FRE a rejeição aguda tem um efeito prejudicial maior na sobrevida do enxerto em longo prazo do que no grupo FRI<sup>13</sup>. Rodrigo e al. constataram que pacientes com uma lenta recuperação da função do enxerto que não requerem diálise (ND-FRE) tiveram resultados semelhantes aos de pacientes que necessitaram de diálise (D-FRE)<sup>15</sup> e piores que os de pacientes com FRI. NEL et al. também concluem que o grupo FLE não está relacionado ao FRI, mas sim ao FRE<sup>16</sup>. Johnston et al. mostraram que os níveis de Cr sérica foram significativamente

diferentes entre os três grupos aos 3 e 6 meses, 1, 2 e 5 anos. A sobrevida do enxerto em 5 anos para os pacientes com FRE foi de 48,5%, 60,5% para FLE e 75% para FRI, com meia-vida do enxerto de 4,9 anos para FRE, 8,7 anos para FLE e 10,5 anos para FRI<sup>17</sup>. Com relação à permanência hospitalar e custos, o estudo desenvolvido por nosso grupo no Serviço de Transplante Renal do HC-FMUSP também mostrou resultados distintos para o grupo FLE: o tempo de permanência foi de 8, 11 e 21 dias para os grupos FRI, FLE e FRE, respectivamente, o número de exames realizados e a quantidade de imunossupressores consumidos foi proporcional à permanência hospitalar e os custos acompanharam a mesma tendência<sup>85</sup>.

Em resumo, os desfechos associados à FLE e FRE parecem ser bem diferentes daqueles do grupo com FRI, uma vez que a disfunção inicial do enxerto influencia a função renal e a sobrevida do enxerto continuamente. Mesmo os pacientes que não realizam diálise, porém têm uma recuperação mais lenta da função renal, apresentam desfechos piores do que o grupo que apresenta FRI, caracterizando esse último como um grupo distinto.

## 1.6 MODELOS PREDITIVOS

Vários modelos e algoritmos foram propostos e relatados na literatura para prever a FRE, mas não há nenhuma publicação no que se refere à predição do grupo que apresenta FRI.

Dentre os modelos publicados na última década para predição da FRE, o primeiro foi descrito em 2003, quando Irish et al. desenvolveram um modelo de regressão logística (RL) multivariável, incluindo 16 variáveis de doadores e receptores, usando dados de 13.846 casos de Tx renal com doador falecido do banco de dados do *United*

*Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network (UNOS/OPTN)*<sup>83</sup>. Esse modelo de Irish foi refinado em 2010, incluindo outras variáveis, inclusive o tempo de isquemia quente (total de 20 variáveis) e usando os dados de 24.337 casos, obteve uma boa precisão diagnóstica, com área sob a curva (AUC- ROC, do inglês *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*) de 0,70. As variáveis analisadas no modelo de Irish et al. de 2010 foram relacionadas ao receptor (raça, sexo, IMC, Tx prévio, história de DM ou transfusão de sangue, tempo em diálise, painel reativo de anticorpos, incompatibilidades HLA), ao doador (idade, peso, história de HAS, Cr sérica final, causa do óbito, doação após morte cardíaca) e à preservação (TIF e tempo de isquemia quente)<sup>36</sup>.

Em 2009, Jeldres et al. relataram um modelo preditivo para 532 receptores, incluindo seis variáveis (TIF, idades do receptor e doador, HLA e PRA), com uma AUC de 0,74<sup>96</sup>. Estudos subsequentes foram realizados em 2014 por Chapal et al. utilizando cinco parâmetros (TIF, idade e Cr do doador, IMC do receptor e indução com ATG - do inglês *antithymocyte globulin*), com uma AUC de 0,73<sup>97</sup>; e em 2015 por Zaza et al., que desenvolveram um modelo usando quatro variáveis do receptor (peso, Tx anterior, modalidade e duração da diálise pré-Tx), com uma AUC de 0,63<sup>98</sup>. Mais recentemente foram publicados estudos na população chinesa por Chen et al., que estudando 721 pacientes, desenvolveram um nomograma semelhante ao de Irish et al. e encontraram uma AUC de 0,83 na validação<sup>99</sup>; e Xue et al., cujo modelo utiliza um escore de pontos incluindo seis variáveis (idade do doador, doenças primárias, história de HAS, Cr final, persistência da hipotensão e tempo de ressuscitação cardio-pulmonar), e obteve uma AUC de 0,75<sup>100</sup>.

A Tabela 3 mostra uma comparação dos modelos preditivos para FRE desenvolvidos por estatística convencional, apresentando o número de pacientes incluídos e variáveis utilizadas nos modelos, bem como a AUC-ROC.

**Tabela 3 - Comparação entre modelos preditivos clássicos para FRE**

<b>Modelo</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Pacientes incluídos</b>	<b>Número de variáveis</b>	<b>AUC- ROC</b>
Irish et.al	2003	EUA	13.846	16	0,71
Irish et.al	2010	EUA	24.337	20	0,70
Jeldres et al.	2009	Canadá	532	6	0,74
Chapal et al.	2014	França	1844	5	0,73
Zaza et al	2015	Itália	2.755	4	0,63
Xue <i>et al.</i>	2021	China	3599	6	0,75
Chen et al.	2020	China	721	6	0,83

EUA - Estados Unidos da América; AUC-ROC - *area under the receiver operating characteristic curve*

A partir desses modelos descritos foram realizados estudos de validação em populações distintas<sup>40,101-104</sup>. Kers et al.<sup>25</sup> realizaram um estudo observacional com 3.333 receptores holandeses e concluíram que o modelo desenvolvido por Irish et al. em 2010 foi adequado e generalizável para os receptores holandeses<sup>40</sup>. Zhang et al. avaliaram os cinco modelos na população chinesa e também chegaram à conclusão de que o modelo de Irish et al. de 2010 tem o melhor poder preditivo para FRE<sup>101</sup>. Rodrigo et al. validaram apenas o nomograma de Irish em uma coorte espanhola e concluíram que o modelo teve um bom desempenho, com boa capacidade de discriminação para predizer FRE em um único centro de Tx<sup>102</sup>. Em suma, o nomograma descrito por Irish et al. foi o que demonstrou o melhor resultado nos estudos de validação citados. A exceção foram os estudos desenvolvidos na Bélgica, por Decruyenaere et al., que avaliaram os modelos de Irish, Jeldres, Chapal e Zaza, estudaram 497 pacientes e concluíram que em uma

coorte com baixa incidência os modelos superestimam o risco de FRE<sup>103</sup>; e o estudo de Michalak et al., que comparou três dos modelos disponíveis (Irish, Jeldres e Chapal) e não encontrou uma boa validação em nenhum deles<sup>104</sup>. De qualquer forma, modelos com muitas variáveis podem não ser aplicáveis a centros ou organizações de procura de órgãos (OPO) que não coletam este número de informações.

Todos esses modelos descritos foram desenvolvidos utilizando abordagens estatísticas convencionais, com base em fatores de risco e técnicas de RL. Outra abordagem de modelagem utilizada recentemente na área de saúde, incluindo a área de Tx, envolve o uso de inteligência artificial (IA) ou mais especificamente *machine learning* (ML). ML é um dos subcampos mais importantes da IA e recentemente viu um aumento de interesse em vários setores, incluindo o setor de saúde, devido aos avanços na tecnologia de *big data* e da capacidade da computação. O conjunto de dados é considerado *big data* de acordo com o volume dos dados que um sistema recebe, processa e/ou dissemina; a variedade, isto é, o número e a complexidade dos tipos de dados manipulados; e a velocidade com o qual os dados são criados e/ou disponibilizados para outros usos<sup>105</sup>.

No caso do ML os algoritmos aprendem padrões a partir de dados sem serem programados explicitamente com regras pré-especificadas. O processo de ML acontece com a habilidade do programa de observar os dados coletados e compará-los com os anteriores para encontrar padrões e resultados. Os algoritmos podem ser utilizados em aprendizagem supervisionada, não supervisionada e aprendizagem por reforço. A aprendizagem supervisionada decodifica as relações entre variáveis de entrada (variáveis independentes) e suas saídas conhecidas (variáveis dependentes); na aprendizagem não-supervisionada as variáveis de saída não são rotuladas e o método se

concentra em analisar as relações entre as variáveis de entrada e revelar padrões ocultos que podem ser obtidos para criar novos rótulos em relação às saídas possíveis. Desta forma, é possível descobrir os padrões existentes nos dados já conhecidos. O aprendizado por reforço é a categoria mais avançada e mais complexa do ML<sup>106</sup>.

A inteligência artificial (IA), embora exista há mais de 50 anos, tem sido mais utilizada em medicina na última década<sup>107-109</sup>. Nos últimos cinco anos houve um importante incremento nas publicações sobre IA na área de Tx renal, principalmente em 2020 e 2021<sup>110-113</sup>. Revisão sobre IA e Tx renal realizada em janeiro e publicada em julho de 2021 encontrou seis artigos sobre predição da FRE, mas não há nenhuma referência sobre FRI<sup>106</sup>. Existem modelos desenvolvidos por técnicas de ML utilizados no Tx renal para prever sobrevida do enxerto<sup>114-117</sup>, otimização da dose de imunossupressores<sup>118</sup>, diagnóstico de rejeição<sup>119,120</sup> e FRE<sup>34,63,121-125</sup>. Recentemente foi publicado um modelo com dados brasileiros para a predição do tempo em lista de espera para Tx com doador falecido<sup>126</sup>.

No passado, Shoskes et al. já haviam publicado um estudo de predição no Tx renal usando redes neurais<sup>123</sup>. Brier et al.<sup>124</sup> e Santori et al.<sup>125</sup> apresentaram que as redes neurais têm maior sensibilidade, porém menor especificidade que a RL na predição da FRE, mas foi mais recentemente que foram publicados estudos por ML com o uso de vários algoritmos. Decruyenaere et al., em estudo publicado em 2015 analisando 475 pacientes, utilizaram oito algoritmos de ML comparados à RL para predição de FRE e concluíram que o método mais adequado para a predição foi o suporte linear de vetores de máquinas<sup>63</sup>. Costa et al. desenvolveram modelos de ML para avaliar o impacto das variáveis relacionadas à manutenção do doador e identificaram preditores que não foram determinados pela RL<sup>34</sup>. Kawakita et al. utilizaram dados de 6.1220 pacientes obtidos da

UNOS/OPTN, desenvolveram cinco algoritmos, selecionaram 26 preditores e mostraram que quando comparados com as análises de regressão padrão, os modelos de ML apresentam uma melhor discriminação<sup>121</sup>.

No entanto, embora os modelos mais sofisticados baseados em ML possam melhorar a predição em diversas situações clínicas, nem todos os autores encontraram resultados satisfatórios quanto à predição da FRE. Jen et al. desenvolveram modelos em massa para predição da FRE utilizando ML e concluíram que esses modelos não melhoraram o desempenho da predição de forma significativa em relação aos modelos de regressão clássicos<sup>122</sup>.

A Tabela 4 mostra os principais modelos preditivos para FRE desenvolvidos por técnicas de ML e suas conclusões.

**Tabela 4 - Modelos preditivos para FRE desenvolvidos por *machine learning***

<b>Autor/ano</b>	<b>País</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Conclusões</b>
Shoskes et al., 1998.	EUA	100	Predição da FRE	O modelo pode prever com precisão a ocorrência e a qualidade da função do enxerto
Brier et al., 2003.	EUA	304	Predição da FRE e comparação com modelos de RL	ML sensível, mas menos específico do que os métodos de RL
Santori et al., 2007.	Itália	148	Predição da redução da creatinina	ML mostrou melhor precisão geral que a RL
Decruyenaere et al., 2015.	Bélgica	497	Predição da FRE e comparação com modelos de RL	ML tem maior capacidade discriminativa, superando a RL
Kawakita et al., 2020.	EUA	61 220	ML para construir modelos para prever a FRE	Foram identificados 26 preditores por um modelo de ML, que superou o modelo baseado em RL
Costa et al., 2020.	Brasil	443	ML e RL para prever FRE a partir de variáveis relacionadas à manutenção do doador	Variáveis relacionadas à manutenção do doador foram associadas a FRE e identificadas apenas por ML

*continua*



**Tabela 4 - Modelos preditivos para FRE desenvolvidos por *machine learning* (conclusão)**

Autor/ano	País	Nº de pacientes	Objetivo	Conclusões
Jen et al., 2021.	EUA	2 089	Modelos em massa por ML para predição da FRE	O desempenho dos modelos de ML foi comparável aos modelos clássicos de RL

EUA - Estados Unidos da América; FRE - função retardada do enxerto; ML - *machine learning*; RL - regressão logística

*Adaptado de Castillo-Astorga et al.*

Considerando o impacto negativo da disfunção precoce na sobrevida do enxerto, rejeição aguda, permanência hospitalar e custos, torna-se necessário identificar os pacientes que irão evoluir de uma forma pior, mesmo que não necessitem de diálise no PO. O ideal seria uma boa predição da FRE, mas como a definição da FRE é baseada principalmente na necessidade de diálise e, portanto, um desfecho impreciso, sua predição se torna mais difícil.

Portanto, sendo difícil predizer de forma adequada a FRE, considerou-se que a predição da FRI seria mais adequada, visto que identificar pacientes com boa diurese desde o início, com queda diária da Cr sérica e rápida recuperação renal será um desfecho mais exato. Identificando com segurança o grupo com FRI será possível realizar intervenções nos demais pacientes, que são o grupo FLE e FRE, associados a piores desfechos.

Este estudo se propõe a desenvolver um modelo de predição para FRE e FRI em pacientes submetidos a Tx com doador falecido utilizando vários algoritmos de ML, comparar o desempenho desses algoritmos para predição da FRE e FRI e determinar os fatores preditores.

## **OBJETIVOS**

---

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Desenvolver um modelo de predição para FRI e FRE após o Tx renal com doador falecido utilizando algoritmos de *machine learning*.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

2.2.1 Comparar o desempenho de vários algoritmos para predição da FRE e FRI;

2.2.2 Identificar fatores preditores para FRE e FRI após o Tx renal com doador falecido;

2.2.3 Determinar a incidência da FRE, FLE e FRI em nossa amostra;

## **MÉTODOS**

---

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, unicêntrico, no qual foram analisados dados do prontuário eletrônico dos pacientes submetidos a Tx renal com doador falecido no Serviço de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período entre 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019.

#### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

##### 3.2.1 Critérios de Inclusão:

- Pacientes submetidos a Tx com doador falecido.

##### 3.2.2 Critérios de exclusão:

- Pacientes com idade inferior a 18 anos;
- Pacientes submetidos a retransplante (segundo ou mais Tx renais);
- Pacientes submetidos a Tx de múltiplos órgãos;
- Pacientes com painel reativo de anticorpos (PRA) de classe I ou II > 10%;
- Pacientes em que não havia o painel reativo de anticorpos (PRA) registrado no prontuário;
- Pacientes que apresentaram óbito ou perda do enxerto na primeira semana após o Tx;

-Pacientes submetidos a Tx preemptivo.

### 3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq), sob o parecer de nº 4.403.231.

Em razão do caráter retrospectivo do estudo, havendo, portanto, a ausência de intervenção clínica, o risco se encontra restrito à perda de confidencialidade dos dados e por esse motivo não foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### 3.4 DEFINIÇÕES

1 – Função Renal Imediata (FRI): redução da creatinina sérica  $\geq 10\%$  em dois dias consecutivos (1º para o 2º e 2º para o 3º).

2 – Função Lenta do Enxerto (FLE): redução da creatinina sérica  $< 10\%$  em dois dias consecutivos (1º para o 2º e 2º para o 3º), mas sem necessidade de diálise na primeira semana.

3 – Função Retardada do Enxerto (FRE): necessidade de diálise na primeira semana após o Tx renal.

4 – As sessões de diálise foram realizadas conforme indicação clínica e a critério médico: As diálises realizadas apenas no primeiro dia pós-transplante por hipervolemia ou hipercalemia não foram consideradas, de forma que esses pacientes foram incluídos

no grupo sem FRE. Consideraram-se excepcionalmente diálises realizadas até o décimo dia após o Tx, quando os pacientes apresentavam Cr em ascensão desde o PO imediato.

5 – Doador com critérios expandidos (DCE): utilizou-se a definição de DCE segundo a *United National Organ Sharing* (UNOS). Os DCE correspondem a doadores 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, Cr sérica terminal  $> 1,5$  mg/dl e acidente vascular cerebral (AVC) como causa do óbito do doador.

6 – Índice de Risco do Doador Renal (ou KDRI, do inglês *Kidney Donor Risk Index*): combina uma variedade de fatores do doador para resumir o risco de falha do enxerto após o Tx renal em um único número. O KDRI é composto pelas seguintes variáveis: idade, altura, peso, raça, história prévia de HAS, história prévia de DM, causa do óbito, Cr sérica, status para vírus da hepatite C e doador com coração parado ou não.

### 3.5 DESENHO DO ESTUDO

A variável desfecho de interesse foi a Função Renal Imediata (FRI) ou a Função Retardada do Enxerto (FRE) após o Tx renal, dependendo do modelo de predição. Utilizaram-se como preditores as variáveis relacionadas ao receptor, doador, imunologia, captação e preservação do órgão. As variáveis preditoras utilizadas neste estudo foram:

#### 3.5.1 Variáveis relacionadas ao receptor

Idade, sexo, raça, tempo de diálise pré -Tx (meses), modalidade de diálise pré-Tx, IMC, causa básica da doença renal crônica (DRC) e terapia de indução.

### 3.5.2 Variáveis relacionadas ao doador

Idade, sexo, raça, causa do óbito, tipo de doador (padrão ou DCE), IMC, história prévia de HAS, história prévia de DM, Cr inicial e Cr final, KDRI, pressão arterial média (PAM), número de dias de permanência em UTI, diurese nas 24h que antecederam a captação do órgão (em ml/kg/h), ocorrência de parada cardiorrespiratória (PCR) revertida, uso de noradrenalina e OPO de origem do doador.

### 3.5.3 Variáveis relacionadas à captação e preservação do órgão

Tipo de solução de preservação e TIF.

### 3.5.4 Variáveis relacionadas à imunologia

Número de incompatibilidades HLA entre o receptor e doador (locus A, B, DR e total).

## 3.6 ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e porcentagem e comparadas usando o teste Qui-quadrado. Variáveis contínuas não paramétricas foram apresentadas como mediana  $\pm$  desvio padrão e comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

A análise estatística para comparação dos grupos foi realizada utilizando o Jupyter notebook.

O desenvolvimento do modelo foi realizado por algoritmos de *machine learning*, utilizando a linguagem de programação Python.



### 3.7 DESENVOLVIMENTO DO MODELO

Foram utilizados seis algoritmos de ML para dados estruturados: *Extreme Gradient Boosting* (XGBoost)<sup>127</sup>, *Light Gradient Boosting Machine* (LightGBM)<sup>128</sup>, *Gradient Boosting Classifier* (GBC)<sup>129</sup>, *CatBoost Classifier*<sup>130</sup>, *AdaBoost Classifier*<sup>131</sup> e *Random Forest Classifier*<sup>132</sup>. Os pacientes da amostra foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 70% para o grupo de treino e 30% para o grupo de teste (validação). O conjunto de validação foi composto por dados não vistos pelos algoritmos durante o desenvolvimento do modelo.

Para a predição da FRI, devido à natureza desequilibrada do resultado positivo, que representa apenas cerca de 20% dos casos, as técnicas de balanceamento foram realizadas no conjunto de dados de treino aplicando o método de subamostragem *Edited Nearest Neighbour* (ENN)<sup>133</sup>, deixando o conjunto de teste inalterado. O ENN reequilibra o conjunto de dados excluindo exemplos de treinamento da classe majoritária considerada mais ruidosa quando são distintos de seus vizinhos mais próximos. A otimização dos hiperparâmetros de cada modelo foi realizada por validação cruzada com 10 dobras utilizando *Bayesian Optimization*<sup>134</sup>, otimizando a AUC-ROC.

A análise de desempenho comparativa no conjunto de teste foi realizada usando os resultados da AUC-ROC. Além disso, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e *F1-score* também foram relatados. Com a finalidade de fornecer a melhor interpretação dos resultados, gráficos de *SHapley Additive exPlanations* (SHAP)<sup>135</sup> e gráficos de densidade foram traçados para o modelo de melhor desempenho, permitindo a visualização da importância das variáveis e a discriminação das classes realizadas pelo modelo.

Uma análise adicional foi realizada aplicando o algoritmo de seleção de variáveis Boruta<sup>136</sup>, que sugere a remoção de variáveis que não contribuem significativamente para o desempenho preditivo do modelo. Por fim, analisou-se o número de verdadeiros positivos entre os 20% dos indivíduos com maior probabilidade preditiva de apresentar FRI após o Tx.

Todas as análises foram realizadas utilizando a linguagem de programação Python, com as bibliotecas *Pandas*<sup>137</sup>, *Scikit Learn*<sup>138</sup>, *Numpy*<sup>139</sup>, *Matplotlib*<sup>140</sup> e *SHAP*<sup>135</sup>. Foram seguidas as diretrizes do *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD)*<sup>141</sup>.

## **RESULTADOS**

---

## 4 RESULTADOS

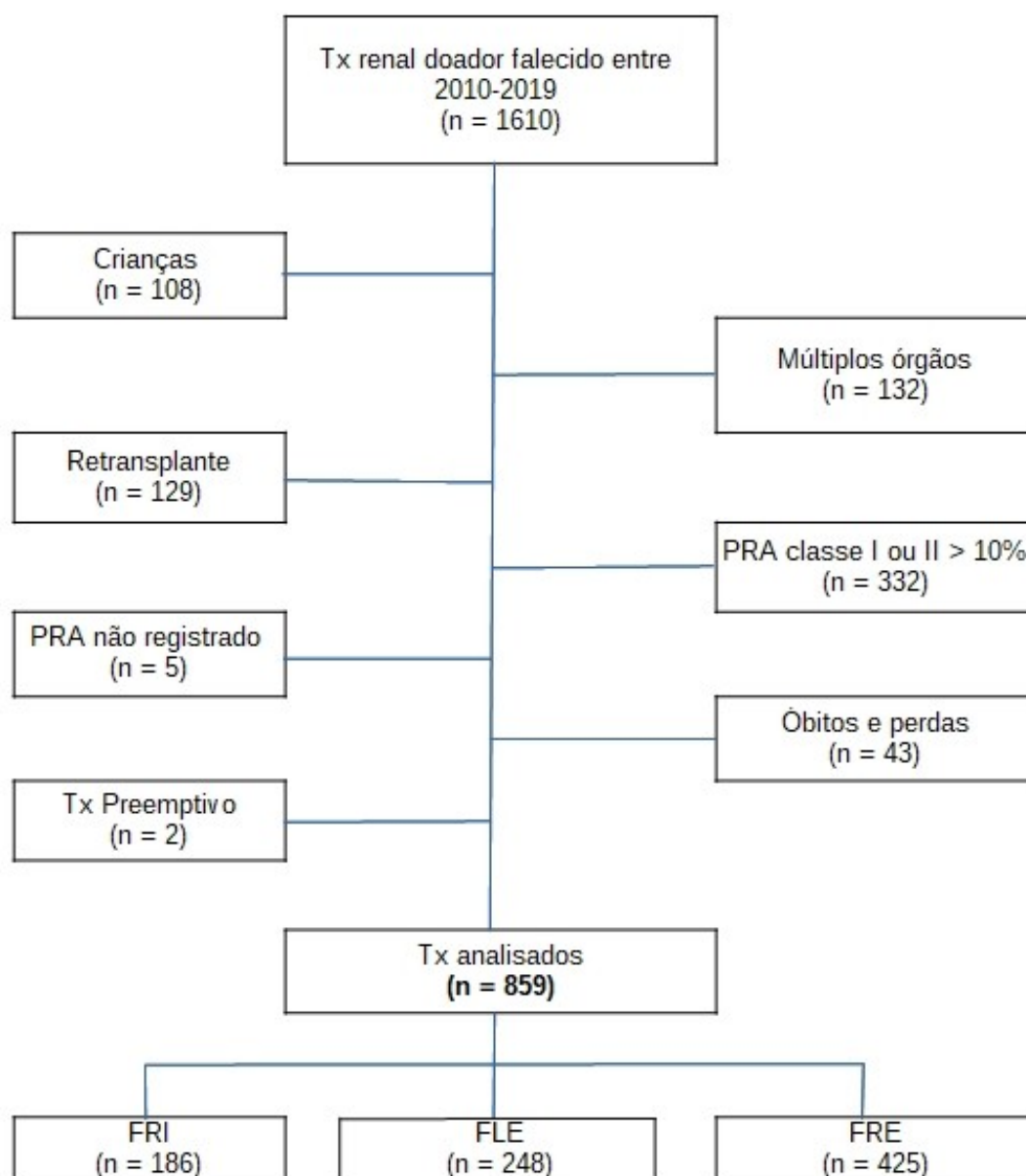
De 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019, foram realizados 1610 Tx renais com doador falecido no Serviço de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Foram excluídos 751 pacientes.

- Pacientes com idade inferior a 18 anos: n = 108;
- Pacientes submetidos a retransplante (segundo ou mais Tx renais): n = 129;
- Pacientes submetidos a Tx de múltiplos órgãos: n = 132;
- Pacientes com painel reativo de anticorpos (PRA) de classe I ou II > 10%: n = 332;
- Pacientes em que não havia o painel reativo de anticorpos (PRA) registrado no prontuário: n = 5;
- Pacientes que apresentaram óbito ou perda do enxerto na primeira semana após o Tx: n = 43;
- Pacientes que não realizaram diálise pré Tx: n=2.

Após as exclusões foram selecionados 859 pacientes para o estudo (Figura 1).

Do total de 859 pacientes analisados, 186 (21,65%) apresentaram FRI, 248 (28,87%) evoluíram com FLE e 425 (49,48%) com FRE.



**Figura 1** - Fluxograma do estudo com os grupos excluídos, total de pacientes analisados e classificação de acordo com a recuperação da função renal

#### 4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

Quando comparamos os pacientes do grupo FRI com os demais, os receptores do grupo FRI apresentam IMC mais baixo ( $24 \pm 4,5 \text{ Kg/m}^2$ ). Quanto aos doadores do grupo FRI, 80% eram doadores padrão, mais jovens (idade média  $43 \pm 14,0$  anos), com

Cr final ( $1.1 \pm 0.6$  mg/dl), IMC ( $25.4 \pm 4.5$  Kg/m<sup>2</sup>) e KDRI ( $1,0 \pm 0,4$ ) mais baixos em relação ao grupo não-FRI e permaneceram menos tempo em UTI ( $4,0 \pm 3,9$ ). Também no grupo FRI o TIF foi mais baixo ( $25.0 \pm 6.0$  h) e a diurese dos doadores mais elevada ( $1,3 \pm 1,4$  ml/Kg/h).

A Tabela 5 apresenta uma análise descritiva do banco de dados (n = 859) quanto ao receptor, doador, captação, preservação do enxerto e imunologia.

**Tabela 5 - Características dos receptores, doadores, imunologia e relacionadas à captação e preservação do enxerto**

Variável	FRI (n = 186)	Não-FRI (n = 673)	p	
<b>Receptor</b>				
Sexo				
Feminino	77,0 (41,4%)	241,0 (35,8%)	0,123	
Masculino	109,0 (58,6%)	432,0 (64,2%)		
Raça				
Não branca	64,0 (34,4%)	209,0 (31,1%)	0,129	
Branca	122,0 (65,6%)	464,0 (68,9%)		
Idade (anos)	52,0 ±14,4	54,0 ±13,3	0,261	
Tempo em diálise (meses)	37.5± 34.3	42.0 ± 42.5	0,069	
Causa da DRC				
Nefropatia diabética	40,0 (21,5%)	177,0 (26,3%)	0,855	
Nefrosclerose	28,0 (15,0%)	66,0 (9,8%)		
GNC	41,0 (22,0%)	169,0 (25,1%)		
ADPKD/ALPORT	15,0 (8,1%)	47,0 (7,0%)		
Doença túbulo-intersticial	9,0 (4,8%)	38,0 (5,6%)		
Uropatia/malformação	4,0 (2,2%)	14,0 (2,0%)		
Desconhecida	46,0 (24,7%)	151,0 (22,4%)		
Outras	3,0 (1,6%)	11,0 (1,6%)		
IMC ( Kg/m <sup>2</sup> )	24,3 ± 4,5	25,1 ± 4,7		0,002

*continua*

**Tabela 5 - Características dos receptores, doadores, imunologia e relacionadas à captação e preservação do enxerto (continuação)**

Variável	FRI (n = 186)	Não-FRI (n= 673)	p
Droga para indução			
Basiliximabe	122,0 (65,6%)	476,0 (70,7%)	0,815
ATG	62,0 (33,3%)	94,0 (28,8%)	
Metilprednisolona	2 (1,1%)	3,0 (0,4%)	
Modalidade de diálise pré-Tx			
DP	24,0 (12,9%)	43,0 (6,4%)	0,517
HD	162,0 (87,1%)	630,0 (93,6%)	
<b>Doador</b>			
Tipo de doador			
Padrão	149 (80,1%)	469,0 (69,7%)	0,026
DCE	37 (19,9%)	204,0 (30,3%)	
Sexo			
Feminino	75 (40,9%)	273,0 (40,6%)	0,732
Masculino	110 (59,1%)	400,0 (59,4%)	
Raça			
Não branca	92,0 (49,5%)	309,0 (46,9%)	0,968
Branca	94,0 (50,5%)	364,0 (54,1%)	
Idade (anos)	43± 14,0	49,0 ±13,1	0,000
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ±4,5	26,0 ± 4,7	0,015
Dias do doador na UTI	4,0 ±3,9	4,0 ±4,5	0,032
PAM (mmHg)	91,0 ±15,2	88,0 ± 17,3	0,076
PCR			
Não	159,0 (85,5%)	573,0 (85,1%)	0,762
Sim	27,0 (14,5%)	100,0 (14,9%)	
Uso de noradrenalina			
Não	24,0 (12,9%)	88,0 (13,1%)	0,834
Sim	162,0 (87,1%)	586,0 (86,9%)	
KDRI	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,5	0,010

*continua*

**Tabela 5 - Características dos receptores, doadores, imunologia e relacionadas à captação e preservação do enxerto (continuação)**

Variável	FRI (n = 186)	Não-FRI (n = 673)	p
História de DM			
Não	176,0 (94,6%)	631,0 (93,8%)	0,802
Sim	10,0 (5,4%)	42,0 (5,2%)	
História de HAS			
Não	134,0 (72,0%)	436,0 (65,1%)	0,194
Sim	52,0 (28,0%)	235,0 (34,9%)	
OPO de origem do doador			
HCFMUSP	37,0 (19,9%)	175,0 (26,0%)	0,012
EPM	70,0 (37,6%)	194,0 (28,9%)	
Santa Casa	19,0 (10,2%)	147,0 (21,8%)	
Dante Pazzanese	37,0 (19,9%)	102,0 (15,2%)	
Fora da cidade de São Paulo	13,0 (7,0%)	30,0 (4,5%)	
Outros estados	10,0 (5,4%)	24,0 (3,6%)	
Causa do óbito			
AVC	100,0 (54,9%)	439,0 (65,9%)	0,003
TCE	70,0 (38,5%)	205,0 (30,8%)	
Encefalopatia anóxica	2,0 (1,1%)	3,0 (0,5%)	
Neoplasia do SNC	1,0 (0,5%)	7,0 (1,0%)	
Outros	9,0 (4,9%)	12,0 (1,8%)	
Cr. Inicial (mg/dl)	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,8	
Cr. Final (mg/dl)	1,1 ± 0,6	1,6 ± 1,6	0,000
Diurese (ml/kg/h)	1,3 ± 1,4	1,1 ± 1,2	0,003
<b>Captação e preservação</b>			
TIF (horas)	25,0 ± 6,0	27,0 ± 5,7	0,004
Solução de perfusão			
Euro-Collins	148,0 (78,6%)	490,0 (72,8%)	0,087
Outras	38,0 (20,4%)	183,0 (27,2%)	

*continua*



**Tabela 5 - Características dos receptores, doadores, imunologia e relacionadas à captação e preservação do enxerto (conclusão)**

Variável	FRI (n = 186)	Não-FRI (n = 673)	p
<b>Imunologia</b>			
N de incompatibilidades HLA – locus A			
0	26,0 (14,0%)	86,0 (12,8%)	
1	89,0 (47,8%)	312,0 (46,4%)	0,875
2	71,0 (38,2%)	275,0 (40,8%)	
N de incompatibilidades HLA-locus B			
0	38,0 (20,4%)	95,0 (14,1%)	
1	97,0 (52,2%)	367,0 (54,5%)	0,021
2	51,0 (27,4%)	211,0 (31,4%)	
N de incompatibilidades HLA-locus DR			
0	108,0 (58,1%)	405,0 (60,2%)	
1	58,0 (31,2%)	151,0 (22,4%)	0,362
2	20,0 (10,8%)	117,0 (17,4%)	

ADPKD - *autosomal dominant polycystic kidney disease*; ATG - *antithymocyte globulin*; AVC - acidente vascular cerebral; DCE - doador com critério expandido; DM - diabetes mellitus; DP - diálise peritoneal; DRC - doença renal crônica; EPM - Escola Paulista de Medicina; GNC - glomerulonefrite crônica; HLA - *human leukocyte antigen*; HAS - hipertensão arterial sistêmica; HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; HD - hemodiálise; IMC - índice de massa corpórea; KDRI - *Kidney Donor Risk Index*; TCE - traumatismo cranioencefálico; SNC - sistema nervoso central; TIF - tempo de isquemia fria; UTI - unidade de terapia intensiva;

#### 4.2 DESEMPENHO DOS ALGORITMOS PARA FRI

Foram desenvolvidos modelos de ML para prever a ocorrência de FRI após o Tx renal. A Tabela 6 mostra os resultados obtidos no conjunto de dados de teste separadamente para os seis algoritmos. O *Extreme Gradient Boosting* (XGBoost) foi o algoritmo que obteve o melhor desempenho, com AUC de 0,76 (IC 95%: 0,69-0,82),

sensibilidade de 0,75, especificidade de 0,64, valor predito positivo (VPP) de 0,37 e valor preditivo negativo (VPN) de 0,90.

**Tabela 6 - Desempenho preditivo dos modelos para FRI. Análise com todas as variáveis do conjunto de dados.**

Algoritmo	AUC [95% IC]	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1	k-tops
Extreme Gradient Boosting	0,76 [0,69 – 0,82]	0,75	0,64	0,37	0,90	0,49	0,41
Light Gradient Boosting Machine	0,70 [0,63 – 0,77]	0,63	0,59	0,30	0,85	0,40	0,34
Gradient Boosting Classifier	0,74 [0,67 – 0,81]	0,55	0,77	0,40	0,86	0,47	0,39
Random Forest Classifier	0,75 [0,68 – 0,82]	0,34	0,92	0,54	0,83	0,42	0,43
CatBoost Classifier	0,74 [0,66 – 0,81]	0,59	0,74	0,39	0,87	0,47	0,41
Ada Boost Classifier	0,75 [0,68 – 0,81]	0,54	0,75	0,37	0,85	0,44	0,38

AUC-ROC- *area under the receiver operating characteristic curve*; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo

A Tabela 7 mostra os resultados dos modelos sem as variáveis com maior número de faltas (entre 37 e 170 observações). As variáveis que apresentaram maior número de faltas foram o IMC do doador, PAM do doador, IMC do receptor e Cr inicial do doador.

A Tabela 8 mostra os resultados para as variáveis selecionadas na área verde (idade do doador, creatinina final do doador, resultado KDRI, TIF e diurese do doador) do algoritmo de seleção de variável Boruta. A área verde, área de aceitação do algoritmo, representa as variáveis preditivas que devem ser mantidas no modelo.

**Tabela 7 - Desempenho preditivo dos modelos para FRI. Análise sem as variáveis ausentes**

Algoritmo	AUC [95 % IC]	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1
Extreme Gradient Boosting	0,76 [0,69 – 0,82]	0,75	0,62	0,36	0,90	0,48
Light Gradient Boosting Machine	0,75 [0,69 – 0,82]	0,64	0,72	0,39	0,88	0,49
Gradient Boosting Classifier	0,74 [0,67 – 0,80]	0,52	0,79	0,41	0,86	0,46
Random Forest Classifier	0,74 [0,67 – 0,81]	0,38	0,89	0,49	0,84	0,42
CatBoost Classifier	0,74 [0,67 – 0,81]	0,55	0,77	0,40	0,86	0,47
Ada Boost Classifier	0,76 [0,69 – 0,82]	0,55	0,77	0,40	0,86	0,46

AUC-ROC- *area under the receiver operating characteristic curve*; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo

**Tabela 8 - Desempenho preditivo dos modelos para FRI. Análise com o algoritmo de seleção de variáveis Boruta**

Algoritmo	AUC [95 % IC]	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1
Extreme Gradient Boosting	0,71 [0,63 – 0,78]	0,77	0,59	0,34	0,90	0,47
Light Gradient Boosting Machine	0,69 [0,62 – 0,76]	0,63	0,61	0,31	0,86	0,41
Gradient Boosting Classifier	0,67 [0,60 – 0,75]	0,59	0,67	0,33	0,85	0,42
Random Forest Classifier	0,71 [0,64 – 0,79]	0,61	0,68	0,35	0,86	0,44
CatBoost Classifier	0,71 [0,64 – 0,78]	0,57	0,67	0,33	0,85	0,42
Ada Boost Classifier	0,72 [0,65 – 0,80]	0,55	0,77	0,40	0,86	0,47

AUC-ROC- *area under the receiver operating characteristic curve*; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo

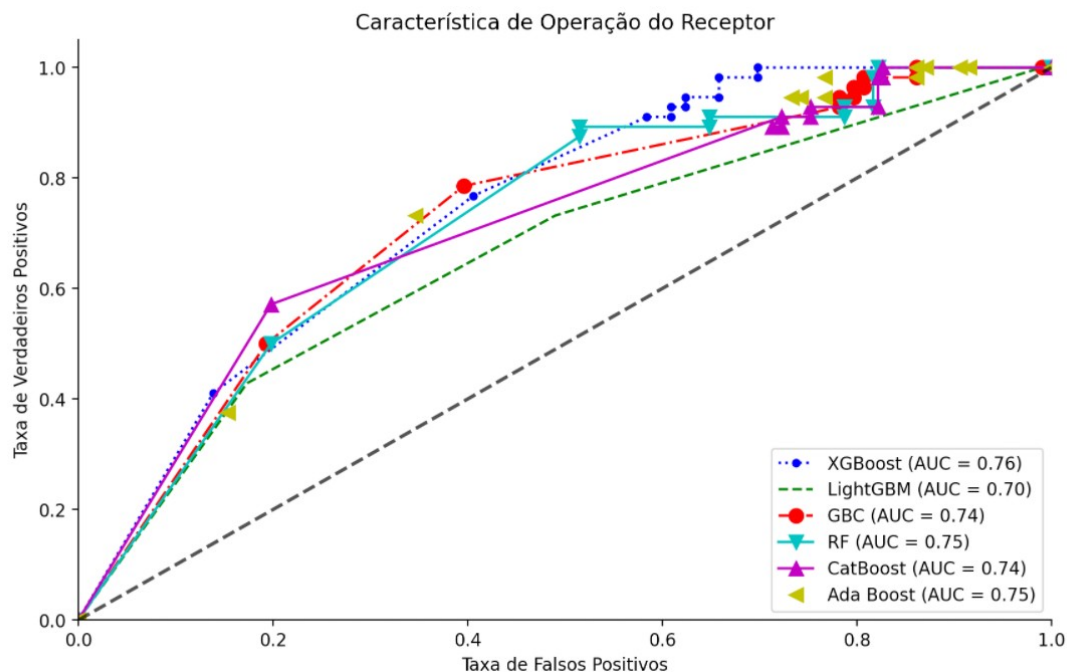
A Tabela 9 apresenta os resultados para as variáveis selecionadas nas áreas verde (idade do doador, creatinina final do doador, resultado KDRI, TIF e diurese do doador) e azul (idade do receptor e IMC do receptor) do algoritmo de seleção de variáveis Boruta. A área azul, a área de dúvida do algoritmo, representa as variáveis preditoras que podem ser retidas no modelo.

**Tabela 9 - Desempenho preditivo dos modelos para FRI. Análise com o algoritmo de seleção de variáveis Boruta, incluindo áreas verde e azul**

Algoritmo	AUC [95 % IC]	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1
Extreme Gradient Boosting	0,72 [0,65 – 0,79]	0,80	0,55	0,33	0,91	0,47
Light Gradient Boosting Machine	0,69 [0,62 – 0,76]	0,68	0,64	0,34	0,88	0,46
Gradient Boosting Classifier	0,69 [0,61 – 0,76]	0,48	0,72	0,33	0,83	0,39
Random Forest Classifier	0,72 [0,65 – 0,79]	0,41	0,76	0,32	0,82	0,36
CatBoost Classifier	0,71 [0,64 – 0,78]	0,48	0,74	0,34	0,84	0,40
Ada Boost Classifier	0,73 [0,66 – 0,80]	0,46	0,81	0,40	0,84	0,43

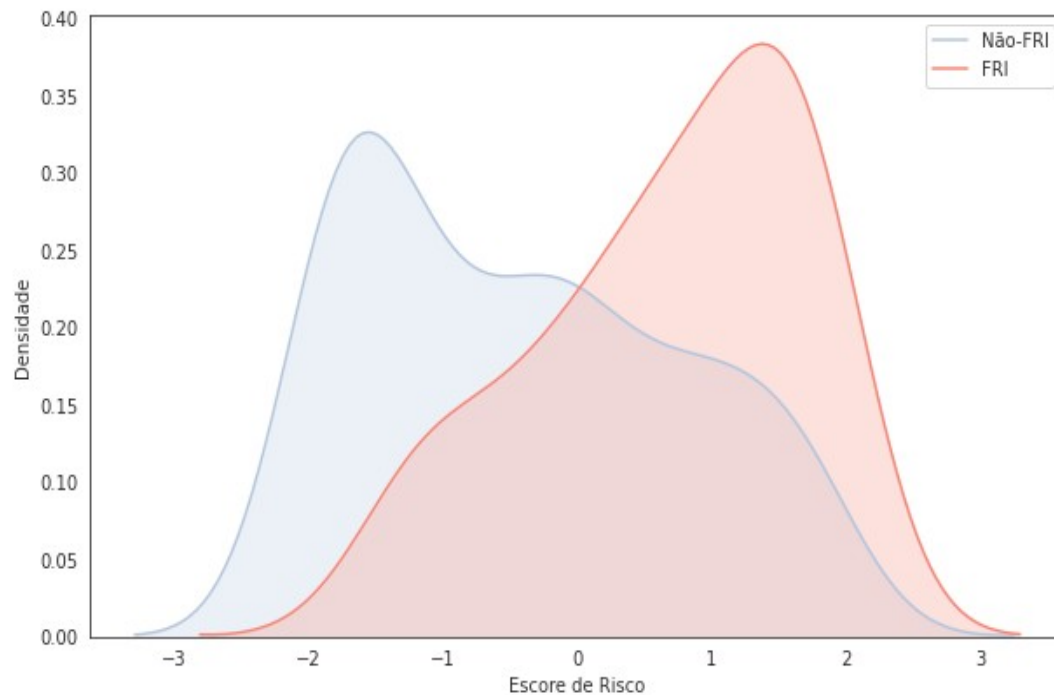
AUC-ROC- *area under the receiver operating characteristic curve*; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo

A Figura 2 mostra a curva ROC para cada um dos diferentes algoritmos e faz a comparação entre as curvas, demonstrando que o XGBoost foi o algoritmo que apresentou melhor desempenho.



**Figura 2** - Comparação dos diferentes algoritmos de *machine learning* no conjunto de teste

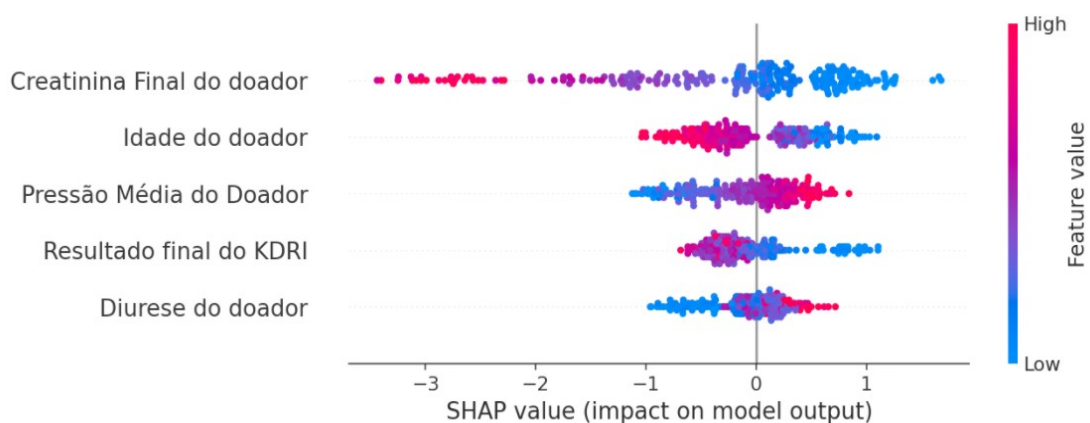
A Figura 3 mostra a distribuição da pontuação de risco e a discriminação de classe para o algoritmo XGBoost. A distribuição das densidades de probabilidade em azul representa os pacientes que não tiveram Função Renal Imediata e em vermelho aqueles com Função Renal Imediata após o transplante. Os resultados mostram que, embora não seja perfeito, o algoritmo XGBoost conseguiu discriminar os que possuíam e os que não possuíam FRI.



**Figura 3** - Distribuições de densidade de probabilidade para predição da FRI

#### 4.3 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS PREDITORAS PARA FRI

As cinco principais variáveis com maior importância preditiva de acordo com o *Shapley Value* são apresentadas na Figura 4. As variáveis foram classificadas em ordem decrescente de importância. Os baixos níveis (representados em azul) de Cr final do doador tiveram um impacto positivo nos resultados de predição de FRI. O mesmo aconteceu com a idade do doador, havendo um impacto positivo da idade mais jovem, e KDRI mais baixo. Em relação à PAM e diurese do doador, os valores mais altos (em vermelho) tiveram um impacto geral positivo na predição da FRI após o Tx.



**Figura 4** - Principais variáveis predictoras para a FRI de acordo com o algoritmo XGBoost

#### 4.4 DESEMPENHO DOS ALGORITMOS PARA FRE

Na sequência, uma nova análise foi realizada com o mesmo conjunto de variáveis utilizando como desfecho binário a necessidade de diálise após o Tx renal (FRE). No entanto, o resultado preditivo obtido não foi satisfatório.

Nesse caso, a predição passa a ser FRE (sim/não), excluindo o alvo FRI. O número de pacientes que apresentaram FRE foi 425 (49,47%) e, dessa forma, o banco de dados ficou balanceado, não sendo necessária a utilização de nenhuma técnica de balanceamento de amostra.

A Tabela 10 apresenta os resultados do grupo teste, incluindo todo o conjunto de variáveis.

**Tabela 10 - Desempenho preditivo dos modelos para FRE. Análise com todas as variáveis do conjunto de dados**

Algoritmo	AUC [95 % IC]	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1
Extreme Gradient Boosting	0,66 [0,60 – 0,73]	0,78	0,37	0,55	0,63	0,65
Light Gradient Boosting Machine	0,67 [0,61 – 0,74]	0,71	0,55	0,61	0,66	0,66
Gradient Boosting Classifier	0,63 [0,56 – 0,70]	0,66	0,58	0,61	0,64	0,63
Random Forest Classifier	0,68 [0,61 – 0,74]	0,64	0,58	0,60	0,62	0,62
CatBoost Classifier	0,67 [0,61 – 0,74]	0,66	0,62	0,63	0,65	0,64
Ada Boost Classifier	0,68 [0,61 – 0,74]	0,68	0,59	0,62	0,65	0,65

AUC-ROC- *area under the receiver operating characteristic curve*; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo

A Tabela 11 apresenta os resultados dos modelos para predição da FRE sem as variáveis com maior número de faltas (entre 37 e 170 observações). As variáveis que apresentaram maior número de faltas foram o IMC do doador, PAM do doador, IMC do receptor e Cr. inicial do doador.

A Tabela 12 mostra os resultados para as variáveis selecionadas na área verde (tempo em diálise pré-Tx, IMC do receptor, idade do doador, Cr. final do doador e resultado do KDRI) do algoritmo de seleção de variáveis de Boruta. A área verde, área de aceitação do algoritmo, representa as variáveis preditoras que devem ser mantidas no modelo.



**Tabela 11 - Desempenho preditivo dos modelos para FRE. Análise sem as variáveis ausentes do conjunto de dados**

Algoritmo	AUC [95 % IC]	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1
Extreme Gradient Boosting	0,67 [0,60 – 0,74]	0,95	0,23	0,55	0,81	0,69
Light Gradient Boosting Machine	0,65 [0,59 – 0,72]	0,60	0,62	0,61	0,61	0,61
Gradient Boosting Classifier	0,58 [0,51 – 0,65]	0,55	0,55	0,55	0,56	0,55
Random Forest Classifier	0,65 [0,58 – 0,72]	0,60	0,58	0,58	0,60	0,59
CatBoost Classifier	0,61 [0,54 – 0,68]	0,59	0,55	0,56	0,58	0,58
Ada Boost Classifier	0,68 [0,61 – 0,74]	0,58	0,65	0,62	0,61	0,60

AUC-ROC- *area under the receiver operating characteristic curve*; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo

**Tabela 12 - Desempenho preditivo dos modelos para FRE. Análise com o algoritmo de seleção de variáveis Boruta**

Algoritmo	AUC [95 % IC]	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1
Extreme Gradient Boosting	0,64 [0,57 – 0,71]	0,59	0,63	0,61	0,61	0,60
Light Gradient Boosting Machine	0,66 [0,59 – 0,72]	0,92	0,16	0,52	0,68	0,66
Gradient Boosting Classifier	0,62 [0,56 – 0,69]	0,55	0,65	0,60	0,59	0,57
Random Forest Classifier	0,68 [0,62 – 0,75]	0,64	0,63	0,63	0,64	0,64
CatBoost Classifier	0,67 [0,61 – 0,74]	0,61	0,65	0,63	0,63	0,62
Ada Boost Classifier	0,65 [0,58 – 0,71]	0,66	0,58	0,61	0,63	0,63

AUC-ROC- *area under the receiver operating characteristic curve*; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo

A Tabela 13 apresenta os resultados para as variáveis seleccionadas na área verde (tempo em diálise pré-transplante, IMC do receptor, idade do doador, Cr. final do doador e resultado do KDRI) e azul (IMC do doador, PAM do doador e diurese do doador) do algoritmo de seleção de variáveis Boruta. A área azul, a área de dúvida do algoritmo, representa as variáveis predictoras que podem ser retidas no modelo.

**Tabela 13 - Desempenho preditivo dos modelos para FRE. Análise com o algoritmo de seleção de variáveis Boruta, incluindo áreas verde e azul**

Algoritmo	AUC [95 % IC]	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	F1
Extreme Gradient Boosting	0,65 [0,59 – 0,72]	0,59	0,62	0,61	0,61	0,60
Light Gradient Boosting Machine	0,63 [0,57 – 0,70]	0,66	0,50	0,56	0,60	0,61
Gradient Boosting Classifier	0,64 [0,57 – 0,71]	0,61	0,58	0,59	0,60	0,60
Random Forest Classifier	0,68 [0,62 – 0,75]	0,63	0,62	0,62	0,63	0,62
CatBoost Classifier	0,69 [0,63 – 0,75]	0,63	0,62	0,62	0,63	0,62
Ada Boost Classifier	0,68 [0,61 – 0,74]	0,63	0,65	0,64	0,64	0,64

AUC-ROC- *area under the receiver operating characteristic curve*; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo

**DISCUSSÃO**

---

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo unicêntrico, analisamos uma população homogênea de 859 pacientes não sensibilizados, submetidos ao primeiro Tx renal com rins de doadores falecidos e comparamos vários algoritmos de *machine learning* (ML) para a predição da Função Renal Imediata (FRI) e Função Retardada do Enxerto (FRE). Desenvolvemos um modelo de ML que foi capaz de identificar, com especificidade de 0,64, VPP de 0,37 e VPN de 0,90, pacientes que cursarão com FRI após o Tx renal. No entanto, para a predição da FRE o desempenho obtido pelos algoritmos não foi satisfatório.

Vários modelos preditivos desenvolvidos por estatísticas convencionais foram publicados na literatura, demonstrando bom desempenho na população em que foram desenvolvidos<sup>36,96-98</sup>. No entanto, em estudos de validação, esses modelos não foram generalizáveis, com exceção do modelo Irish et al.<sup>36,40,101,102</sup>. O modelo de Irish et al. corresponde a um complexo nomograma que utiliza muitas variáveis e pode não ser aplicável na prática clínica<sup>36</sup>.

Com o advento de *big datas*, o avanço na área de Inteligência Artificial (IA) e mais especificamente ML, estudos foram publicados comparando modelos desenvolvidos por ML com modelos de regressão logística (RL) para prever FRE e concluíram pela superioridade dos métodos de ML<sup>104,121</sup>. Dessa forma, considerando as publicações da literatura, a capacidade atual da computação em desenvolver diferentes algoritmos de ML e dispondo de um banco de dados robusto sobre os Tx realizados em nosso centro, propusemos utilizar técnicas de ML para desenvolver modelos de predição.

Os modelos descritos na literatura, seja utilizando a estatística convencional ou ML, utilizam como desfecho a FRE. Porém, a predição da FRE pode ser complexa devido, principalmente, às diferentes definições, a maior parte delas baseadas na necessidade de diálise na primeira semana após o Tx. Muito provavelmente, por essa razão, os modelos descritos na literatura não apresentam bom desempenho quando aplicados em outras populações, chegando mesmo a superestimar a FRE<sup>104</sup>.

Por essa razão utilizamos uma definição que classifica os pacientes em três grupos, FRI, FLE e FRE, sendo o grupo com função renal imediata aquele em que não há dúvida sobre sua evolução, independente do nefrologista que o avaliou ou das condições logísticas do hospital. São aqueles pacientes que apresentam boa diurese desde o início, com queda da Cr e rápida recuperação. Como os estudos demonstram que o grupo intermediário, que apresenta FLE, apresenta desfechos comparáveis ao FRE<sup>15-17</sup>, consideramos que o grupo FRI se caracteriza como um grupo à parte e decidimos realizar também a predição para o grupo FRI. Até onde se sabe esse é o primeiro modelo desenvolvido por ML para a predição da FRI após o Tx renal com doador falecido.

No que se refere à definição de FRE, embora Mallon et al. proponham em sua publicação o uso da definição mais simples e objetiva de FRE, que é a necessidade de diálise na primeira semana após o Tx<sup>20</sup>, optamos por utilizar uma definição de FRE que leva em consideração a necessidade de diálise durante a primeira semana após o Tx, porém excluindo as sessões de diálise únicas realizadas no PO imediato indicadas por hipervolemia ou hipercalemia. Também incluímos diálises realizadas até o décimo dia PO, nas situações em que a Cr se mantinha em progressiva ascensão desde o dia do Tx até o dia da indicação da diálise, demonstrando que havia disfunção do enxerto

persistente. Essa opção tentou minimizar o viés de uma indicação de diálise tardia por opção do nefrologista avaliador ou devido às condições do serviço. Neste estudo excluímos pacientes abaixo de 18 anos, submetidos a mais de um Tx renal e de múltiplos órgãos. Foram excluídos também os pacientes sensibilizados (PRA classe I ou classe II >10%), pois a presença de anticorpos anti-HLA poderia impactar na incidência de FRE, uma vez que a presença pré-transplante de anticorpos HLA classe I e II também aumenta o risco de FRE<sup>82</sup>. Por fim, para minimizar a influência das falhas técnicas e casos de disfunção primária, excluímos enxertos perdidos dentro da primeira semana pós Tx por trombose ou óbito.

A incidência registrada de FRE no nosso país é alta, com taxas muito superiores às relatadas em outros países. Neste estudo, a incidência de FRE foi de 49,47%, alta quando comparada às taxas descritas nos EUA e Europa<sup>9,36-42</sup>, mas comparável ao que é descrito no Brasil e até mais baixa se comparada com a incidência de alguns centros brasileiros que descrevem taxas de até 82 e 87,7%<sup>8,28-35</sup>. Estudo multicêntrico recentemente publicado foi realizado em 18 centros que representam bem as regiões brasileiras, e a incidência média de FRE observada foi de 54%, comparável ao resultado encontrado neste estudo<sup>35</sup>. Não se conhece exatamente o motivo para a alta incidência de FRE no Brasil, mas é provável que haja relação com a manutenção do potencial doador antes da recuperação do órgão e TIF prolongado. Autores brasileiros destacam os fatores relacionados à manutenção do doador e o impacto do TIF em razão das condições da captação e distribuição de órgãos no Brasil. Costa et al. demonstraram fatores de risco para FRE associados à manutenção do doador e identificados por algoritmos ML<sup>34</sup>. Gorayeb et al., em um estudo com uma das maiores incidências publicadas no Brasil, mostraram uma FRE maior no grupo com TIF > 20h, refletindo as

condições da logística nacional e a provável contribuição do TIF na alta incidência de FRE da sua amostra<sup>142</sup>.

Seis algoritmos foram utilizados para o desenvolvimento dos modelos. Esses algoritmos foram treinados, avaliada a sua discriminação e posteriormente comparados quanto ao seu desempenho. Quando utilizadas todas as variáveis disponíveis, o algoritmo que apresentou o melhor desempenho para a predição da FRI foi o *Extreme Gradient Boosting* (XGB), com AUC de 0,76, sensibilidade de 0,75, especificidade de 0,64, VPP de 0,37 e VPN de 0,90. Os outros algoritmos apresentaram AUC muito próximas, mas com sensibilidade e VPN inferiores. É importante enfatizar que os modelos de ML são capazes de aprender relações complexas entre variáveis. O XGB é um método de aprendizado por conjunto que reúne árvores de decisão como blocos de construção para construir um “aprendiz” forte que é capaz de aprender relações não lineares entre as variáveis preditoras e o resultado. Recentemente, demonstrou-se que o XGB tem desempenho preditivo superior a outros algoritmos de ML em vários contextos<sup>143-145</sup>.

As variáveis coletadas foram escolhidas com base na probabilidade hipotética de relevância clínica e disponibilidade de dados dos Tx analisados. Foram utilizadas todas as variáveis coletadas, sendo excluídas apenas aquelas com correlação maior que 0,8. Além disso, realizou-se a seleção das variáveis por meio do algoritmo de seleção de variáveis Boruta, que resulta em um ordenamento das características para a predição, dividindo essas características em uma chamada "área verde" (área de aceitação do algoritmo) e "área azul" (algoritmo área de tentativa / dúvida), sendo as demais variáveis rejeitadas em uma ordenação. A rejeição não implica que a variável não seja importante para o modelo, apenas mostrando que são variáveis que provavelmente terão

importância conjunta, ou seja, sozinhas não são tão relevantes para a predição. Como resultado, o algoritmo selecionou cinco características como essenciais para a predição do modelo: idade do doador, Cr final do doador, KDRI, TIF e diurese do doador. A inclusão de variáveis da respectiva área azul do algoritmo de Boruta, que eram a idade e o IMC do receptor, também foi analisada, mas não mostraram grande relevância nos resultados obtidos para o FRI. O maior impacto na predição foi obtido com os baixos valores da Cr final do doador (mediana 1,1 mg/dl), da idade do doador (mediana 43 anos) e do KDRI. Para PAM e diurese, o impacto positivo na predição da FRI ocorreu com os valores mais elevados.

Neste estudo, o desempenho dos algoritmos para a predição da FRE foi ruim, com AUCs abaixo de 0,68, além de baixa sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. O desempenho dos algoritmos para a predição da FRE nos leva a concluir que o conjunto de variáveis disponíveis não é capaz de prever o evento FRE. Como já discutimos acima, a predição da FRE pode ser complexa, devido a diferentes definições, a maioria delas baseada na necessidade de diálise na primeira semana após o Tx. Existem poucas indicações universais de diálise (hipervolemia extrema, hipercalemia grave e níveis de ureia muito elevados). No entanto, as muitas outras indicações podem mudar de acordo com o critério do nefrologista. A indicação de acordo com o nível de ureia sérica é muito variável entre os centros. Há, inclusive, questões econômicas com mais liberdade de indicação de diálise, se for pago por procedimento, ou restrição, se houver pacote quanto ao número máximo de diálises que serão reembolsadas pelo sistema de saúde. Além disso, a incidência de diálise na primeira semana também varia se a diálise for realizada na manhã do 8º dia ao invés da noite do 7º dia devido, por exemplo, à disponibilidade do serviço para realizar o procedimento. Muito provavelmente, por



essas razões, os modelos descritos na literatura não apresentam um bom desempenho quando aplicados a outras populações.

Por outro lado, a definição da FRI para pacientes com boa diurese desde o início, com queda diária da Cr e rápida recuperação renal não deixa margem para dúvidas, independente do nefrologista que avalie o paciente ou das condições logísticas do hospital.

Conseguindo identificar os pacientes com um possível resultado de FRI, pode-se determinar que os demais são aqueles com maior chance de desenvolver FRE ou FLE. Parece que os pacientes com FLE têm resultados de longo prazo comparáveis ao grupo FRE<sup>15,16</sup> ou intermediário entre FRI e FRE<sup>17</sup>. Portanto, ambos os grupos FLE e FRE, podem ser considerados como um grupo único que pode necessitar de assistência especial para melhorar seu resultado imediato, por exemplo, a utilização da máquina de perfusão (MP) hipotérmica.

MP é um procedimento caro (o custo no Brasil é de U\$ 2.000/kit) que também exige logística especial e possivelmente deva ser utilizado apenas em rins com maior chance de FRE, principalmente em países onde este procedimento não é reembolsável pelo sistema de saúde. Especificamente nesta condição, é necessário mostrar às autoridades de saúde que esse gasto extra é custo-efetivo, reduzindo internações, dias em UTI, exames, biópsias, etc.<sup>85</sup>. Há relatos que a redução de custos gira em torno de U\$ 2.626 por procedimento<sup>146</sup>.

Estudo colaborativo brasileiro randomizado com rins do mesmo doador falecido mostrou uma redução de 16% na FRE (61 versus 45%), sem diferenças em outros

parâmetros<sup>73</sup>. Em outro estudo, em rins doados após morte cardíaca, nenhuma diminuição na taxa de FRE foi demonstrada pelo uso de MP<sup>147</sup>.

Um grande estudo comparando estocagem a frio com MP com rins do mesmo doador mostrou uma pequena redução (5,7% com significância estatística marginal,  $p = 0,05$ ) na incidência de FRE, sem diferenças na duração da FRE, depuração de creatinina, episódios de rejeição aguda e tempo de internação hospitalar<sup>72</sup>. Uma análise de 3 anos da mesma coorte mostrou que a sobrevida do enxerto em rins com MP que não desenvolveram FRE não teve nenhum benefício em comparação com o armazenamento refrigerado. A melhor sobrevida do enxerto em 3 anos devido à MP foi observada apenas em pacientes que desenvolveram FRE<sup>148</sup>.

Portanto, os resultados da MP em termos de taxa de FRE e custos não são tão expressivos para implantar o procedimento como rotina mundial. É nosso raciocínio que os receptores de rins que irão evoluir com FRI (cerca de 20-25%) estão enfraquecendo o poder dos estudos em demonstrar um benefício custo-efetivo da MP para rins provenientes de doadores com morte encefálica. Ao excluir pacientes com maior chance de FRI, podemos enriquecer os resultados estatísticos dos estudos que comparam MP com PE. Essa será a próxima etapa após desenvolver nosso modelo.

Este estudo tem limitações. Trata-se de um estudo de um único centro com uma população muito “homogênea” (1º Tx, pacientes não sensibilizados) a fim de evitar vieses que poderiam aumentar a incidência de FRE e reduzir o grupo de FRI. Por esse motivo, é possível que o modelo não seja generalizável para toda coorte incluindo receptores sensibilizados ou retransplantes. No entanto, um modelo baseado em um único centro pode ser mais preciso e mais prático para aplicabilidade clínica em uma

população específica. O pequeno número de pacientes também pode ser considerado uma limitação quando comparado a outros modelos de ML recentemente publicados na literatura<sup>(121,122)</sup>.

Em resumo, desenvolvemos um modelo de ML para identificar pacientes transplantados com maior chance de desenvolver FRI após o Tx. Ao identificá-los e excluí-los, podemos desenhar um estudo prospectivo comparando a MP com a PE no grupo de pacientes com maior chance de desenvolver FRE e conseguir demonstrar um maior custo-efetividade da MP.

**CONCLUSÃO**

---

## 6 CONCLUSÃO

Utilizando técnicas de ML, comparamos seis algoritmos e foi possível obtermos um bom modelo preditivo para FRI. Porém, as variáveis estudadas não foram capazes de prever de forma satisfatória o evento FRE.

O algoritmo com melhor desempenho para a predição da FRI foi o XGBoost e as variáveis preditoras de maior importância foram as relacionadas ao doador.

A incidência de FRE em nossa amostra foi comparável a outros estudos brasileiros e maior que nos EUA e Europa. A incidência da FRI foi inversamente proporcional à FRE e, portanto, menor que a relatada em outros estudos da literatura.

O modelo preditivo apresentado neste estudo pode auxiliar na quantificação de risco para ensaios clínicos, identificando os pacientes com melhor prognóstico para a recuperação imediata da função renal após o Tx.

## **REFERÊNCIAS**

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
2. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(3):589-97.
3. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA.* 2005;294(21):2726-33.
4. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2135-41.
5. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):917-22.
6. ABTO. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. *Registro Brasileiro de Transplantes.* 2021;1:5.
7. ABTO. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. *Registro Brasileiro de Transplantes.* 2021;2:15.

8. Mota LS, Oliveira CM, Pinheiro FMJ, Santos LC, Nobrega DG, Fernandes PF, 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.* 2016;38(3):334-43.
9. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2020;20 Suppl s1:20-130.
10. Mannon RB. Acute Kidney Injury in Kidney Transplants: New Insights. *Nephron.* 2019;143(3):193-6.
11. Schroppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int.* 2014;86(2):251-8.
12. Halloran PF, Hunsicker LG. Delayed graft function: state of the art, November 10-11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA. *Am J Transplant.* 2001;1(2):115-20.
13. Humar A, Johnson EM, Payne WD, Wrenshall L, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clin Transplant.* 1997;11(6):623-7.
14. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gillingham K, Payne WD, Matas AJ. Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis. *Clin Transplant.* 2002;16(6):425-9.
15. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R, Gonzalez-Cotorruelo J, et al. Similar impact of slow and delayed graft function on renal allograft outcome and function. *Transplant Proc.* 2005;37(3):1431-2.
16. Nel D, Vogel J, Muller E, Barday Z, Kahn D. Slow early graft function: a neglected entity after renal transplantation. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c200-4.



17. Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, Donohoe J, Walshe JJ, Little DM, et al. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function--a comparison of long-term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2270-4.
18. Rodrigo E, Ruiz JC, Pinera C, Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Palomar R, et al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1163-9.
19. Vilar E, Varagunam M, Yaqoob MM, Raftery M, Thuraisingham R. Creatinine reduction ratio: a useful marker to identify medium and high-risk renal transplants. *Transplantation.* 2010;89(1):97-103.
20. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation.* 2013;96(10):885-9.
21. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2995-3003.
22. Geddes CC, Woo YM, Jardine AG. The impact of delayed graft function on the long-term outcome of renal transplantation. *J Nephrol.* 2002;15(1):17-21.
23. Govani MV, Kwon O, Batiuk TD, Milgrom ML, Filo RS. Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two: simple and objective tools to define graft function. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1645-9.
24. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blancho G, Daguin P, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int.* 1998;54(3):972-8.

25. Hetzel GR, Klein B, Brause M, Westhoff A, Willers R, Sandmann W, et al. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl Int.* 2002;15(1):10-6.
26. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int.* 2000;58(2):859-66.
27. Gonwa TA, Mai ML, Smith LB, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Immunosuppression for delayed or slow graft function in primary cadaveric renal transplantation: use of low dose tacrolimus therapy with post-operative administration of anti-CD25 monoclonal antibody. *Clin Transplant.* 2002;16(2):144-9.
28. Azevedo LS, Castro MC, Monteiro de Carvalho DB, d'Avila DO, Contieri F, Goncalves RT, et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2746-7.
29. Klein R, Galante NZ, de Sandes-Freitas TV, de Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. *Transplantation.* 2013;95(4):611-6.
30. Salazar Meira F, Zemiacki J, Figueiredo AE, Viliano Kroth L, Saute Kochhann D, d'Avila DO, et al. Factors Associated With Delayed Graft Function and Their Influence on Outcomes of Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2267-71.
31. Quintella A, Lasmar MF, Fabreti-Oliveira RA, Nascimento E. Delayed Graft Function, Predictive Factors, and 7-Year Outcome of Deceased Donor Kidney Transplant Recipients With Different Immunologic Profiles. *Transplant Proc.* 2018;50(3):737-42.

32. Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Gauch CR, Ferreira-Baptista MAS, Fernandes-Charpiot IMM, Abbud-Filho M. Factors That Influence Delayed Graft Function in Kidney Transplants: A Single-Center Paired Kidney Analysis. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1568-70.
33. Helfer MS, Pompeo JC, Costa ORS, Vicari AR, Ribeiro AR, Manfro RC. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):231-41.
34. Costa SD, de Andrade LGM, Barroso FVC, Oliveira CMC, Daher EF, Fernandes P, et al. The impact of deceased donor maintenance on delayed kidney allograft function: A machine learning analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228597.
35. de Sandes-Freitas TV, Mazzali M, Manfro RC, de Andrade LGM, Vicari AR, de Sousa MV, et al. Exploring the causes of the high incidence of delayed graft function after kidney transplantation in Brazil: a multicenter study. *Transpl Int.* 2021;34(6):1093-104.
36. Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2279-86.
37. Taber DJ, DuBay D, McGillicuddy JW, Nadig S, Bratton CF, Chavin KD, et al. Impact of the New Kidney Allocation System on Perioperative Outcomes and Costs in Kidney Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2017;224(4):585-92.
38. Wang CJ, Wetmore JB, Israni AK. Old versus new: Progress in reaching the goals of the new kidney allocation system. *Hum Immunol.* 2017;78(1):9-15.

39. Kim DW, Tsapepas D, King KL, Husain SA, Corvino FA, Dillon A, et al. Financial impact of delayed graft function in kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2020;34(10):e14022.
40. Kers J, Peters-Sengers H, Heemskerk MBA, Berger SP, Betjes MGH, van Zuilen AD, et al. Prediction models for delayed graft function: external validation on The Dutch Prospective Renal Transplantation Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(7):1259-68.
41. Gavela Martinez E, Pallardo Mateu LM, Sancho Calabuig A, Beltran Catalan S, Kanter Berga J, Avila Bernabeu AI, et al. Delayed graft function after renal transplantation: an unresolved problem. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2171-3.
42. Montagud-Marrahi E, Molina-Andujar A, Rovira J, Revuelta I, Ventura-Aguiar P, Pineiro G, et al. The impact of functional delayed graft function in the modern era of kidney transplantation - A retrospective study. *Transpl Int*. 2021;34(1):175-84.
43. Hassanain M, Tchervenkov J, Cantarovich M, Metrakos P, Paraskevas S, Keith D, et al. Delayed graft function has an equally bad impact on deceased donor renal graft survival in both standard criteria donors and expanded criteria donors. *Transplant Proc*. 2009;41(1):133-4.
44. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2279-96.
45. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1134-40.
46. Ghadiani MH, Peyrovi S, Mousavinasab SN, Jalalzadeh M. Delayed graft function, allograft and patient survival in kidney transplantation. *Arab J Nephrol Transplant*. 2012;5(1):19-24.

47. Sharif A, Borrows R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(1):150-8.
48. Sienko J, Wisniewska M, Ostrowski M, Ciechanowski K, Safranow K, Chudyk A, et al. Factors that impact on immediate graft function in patients after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(6):2153-4.
49. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997;63(7):968-74.
50. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet.* 2004;364(9447):1814-27.
51. Chaumont M, Racape J, Broeders N, El Mountahi F, Massart A, Baudoux T, 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.* 2015;2015:163757.
52. Arshad A, Hodson J, Chappelow I, Inston NG, Ready AR, Nath J, et al. The impact of donor body mass index on outcomes after deceased kidney transplantation - a national population-cohort study. *Transpl Int.* 2018;31(10):1099-109.
53. Helfer MS, Vicari AR, Spuldaro F, Goncalves LF, Manfro RC. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1727-9.
54. de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Aguiar WF, Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Prolonged delayed graft function is associated with inferior patient and kidney allograft survivals. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144188.

55. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Muth B, Kaufman DB, Djamali A, et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016;29(1):81-7.
56. Kamali K, Abbasi MA, Ani A, Zargar MA, Shahrokh H. Renal transplantation in allografts with multiple versus single renal arteries. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(2):246-50.
57. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Zuckerman J, Reeves-Daniel A, Hartmann E, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes. *Clin Transplant.* 2011;25(2):255-64.
58. Marques ID, Repizo LP, Pontelli R, de Paula FJ, Nahas WC, David DS, et al. Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation delays recovery of graft function after deceased-donor kidney transplantation. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):54-8.
59. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation.* 2011;91(6):666-71.
60. Figueiredo A, Moreira P, Parada B, Nunes P, Macario F, Bastos C, et al. Risk factors for delayed renal graft function and their impact on renal transplantation outcome. *Transplant Proc.* 2007;39(8):2473-5.
61. Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron.* 2018;140(2):94-8.
62. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clin Transplant.* 2016;30(10):1198-208.
63. Decruyenaere A, Decruyenaere P, Peeters P, Vermassen F, Dhaene T, Couckuyt I. Prediction of delayed graft function after kidney transplantation: comparison between

logistic regression and machine learning methods. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2015;15:83.

64. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(8):1403-11.

65. Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, Biebl M, Bosmuller C, Schneeberger S, et al. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation.* 2012;93(5):524-9.

66. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Goncalves LF, Leitao CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2014;98(2):167-76.

67. Wong G, Teixeira-Pinto A, Chapman JR, Craig JC, Pleass H, McDonald S, et al. The Impact of Total Ischemic Time, Donor Age and the Pathway of Donor Death on Graft Outcomes After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(6):1152-8.

68. Ponticelli CE. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2015;87(2):272-5.

69. Chen Y, Shi J, Xia TC, Xu R, He X, Xia Y. Preservation Solutions for Kidney Transplantation: History, Advances and Mechanisms. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1472-89.

70. O'Callaghan JM, Knight SR, Morgan RD, Morris PJ. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2012;12(4):896-906.

71. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD011671.
72. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2009;360(1):7-19.
73. Tedesco-Silva HJ, Mello Offerri JC, Ayres Carneiro V, Ivani de Paula M, Neto ED, Brambate Carvalhinho Lemos F, et al. Randomized Trial of Machine Perfusion Versus Cold Storage in Recipients of Deceased Donor Kidney Transplants With High Incidence of Delayed Graft Function. *Transplant Direct.* 2017;3(5):e155.
74. Matos ACC, Requiao Moura LR, Borrelli M, Nogueira M, Clarizia G, Ongaro P, et al. Impact of machine perfusion after long static cold storage on delayed graft function incidence and duration and time to hospital discharge. *Clin Transplant.* 2018;32(1).
75. Debout A, Foucher Y, Trebern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(2):343-9.
76. Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, Powell M. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. *N Engl J Med.* 1968;278(11):608-10.
77. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;28(5):295-302.



78. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet*. 1969;2(7632):1219-22.
79. de Sandes-Freitas TV, Costa SD, de Andrade LGM, Girao CM, Fernandes P, de Oliveira CMC, et al. The impact of hypothermic pulsatile machine perfusion versus static cold storage: a donor-matched paired analysis in a scenario of high incidence of delayed kidney graft function. *Ann Transplant*. 2020;25:e927010.
80. Arias M. Impact of the delayed graft function in hypersensitized kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1655-7.
81. Noreen HJ, McKinley DM, Gillingham KJ, Matas AJ, Segall M. Positive remote crossmatch: impact on short-term and long-term outcome in cadaver renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(4):501-5.
82. Morath C, Dohler B, Kalble F, Pego da Silva L, Echterdiek F, Schwenger V, et al. Pre-transplant HLA Antibodies and Delayed Graft Function in the Current Era of Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2020;11:1886.
83. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2967-74.
84. Serrano OK, Vock DM, Chinnakotla S, Dunn TB, Kandaswamy R, Pruett TL, et al. The Relationships Between Cold Ischemia Time, Kidney Transplant Length of Stay, and Transplant-related Costs. *Transplantation*. 2019;103(2):401-11.
85. Quinino RME, Agena F, Paula FJ, Nahas WC, David-Neto E. Comparative analysis of kidney transplant costs related to recovery of renal function after the procedure. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):375-382.

86. Helantera I, Isola T, Lehtonen TK, Aberg F, Lempinen M, Isoniemi H. Association of Clinical Factors with the Costs of Kidney Transplantation in the Current Era. *Ann Transplant.* 2019;24:393-400.
87. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):1039-47.
88. Butala NM, Reese PP, Doshi MD, Parikh CR. Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation? Instrumental variable analysis. *Transplantation.* 2013;95(8):1008-14.
89. Gill J, Dong J, Rose C, Gill JS. The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation are complicated by delayed graft function. *Kidney Int.* 2016;89(6):1331-6.
90. Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association Between Duration of Delayed Graft Function, Acute Rejection, and Allograft Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(2):412-9.
91. Wu WK, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;88(4):851-8.
92. Qureshi F, Rabb H, Kasiske BL. Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduces kidney allograft survival. *Transplantation.* 2002;74(10):1400-4.
93. Weber S, Dienemann T, Jacobi J, Eckardt KU, Weidemann A. Delayed graft function is associated with an increased rate of renal allograft rejection: A retrospective single center analysis. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199445.

94. Zhang H, Fu Q, Liu J, Li J, Deng R, Wu C, et al. Risk factors and outcomes of prolonged recovery from delayed graft function after deceased kidney transplantation. *Ren Fail.* 2020;42(1):792-8.
95. Lee J, Song SH, Lee JY, Kim DG, Lee JG, Kim BS, et al. The recovery status from delayed graft function can predict long-term outcome after deceased donor kidney transplantation. *Sci Rep.* 2017;7(1):13725.
96. Jeldres C, Cardinal H, Duclos A, Shariat SF, Suardi N, Capitanio U, et al. Prediction of delayed graft function after renal transplantation. *Can Urol Assoc J.* 2009;3(5):377-82.
97. Zaza G, Ferraro PM, Tessari G, Sandrini S, Scolari MP, Capelli I, et al. Predictive model for delayed graft function based on easily available pre-renal transplant variables. *Intern Emerg Med.* 2015;10(2):135-41.
98. Chapal M, Le Borgne F, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, et al. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. *Kidney Int.* 2014;86(6):1130-9.
99. Chen R, Wang H, Song L, Hou J, Peng J, Dai H, et al. Predictors and one-year outcomes of patients with delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):526.
100. Xue W, Wang C, Chen J, Sun X, Wu X, Peng L, et al. A prediction model of delayed graft function in deceased donor for renal transplant: a multi-center study from China. *Ren Fail.* 2021;43(1):520-9.
101. Zhang H, Zheng L, Qin S, Liu L, Yuan X, Fu Q, et al. Evaluation of predictive models for delayed graft function of deceased kidney transplantation. *Oncotarget.* 2018;9(2):1735-44.

102. Rodrigo E, Minambres E, Ruiz JC, Ballesteros A, Pinera C, Quintanar J, et al. Prediction of delayed graft function by means of a novel web-based calculator: a single-center experience. *Am J Transplant*. 2012;12(1):240-4.
103. Michalak M, Wouters K, Franssen E, Hellemans R, Van Craenenbroeck AH, Couttenye MM, et al. Prediction of delayed graft function using different scoring algorithms: A single-center experience. *World J Transplant*. 2017;7(5):260-8.
104. Decruyenaere A, Decruyenaere P, Peeters P, Vermassen F. Validation in a Single-Center Cohort of Existing Predictive Models for Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2015;20:544-52.
105. Mattmann CA. Computing: A vision for data science. *Nature*. 2013;493(7433):473-5.
106. Seyahi N, Ozcan SG. Artificial intelligence and kidney transplantation. *World J Transplant*. 2021;11(7):277-89.
107. Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA*. 2018;319(13):1317-8.
108. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*. 2015;349(6245):255-60.
109. Scott IA. Machine Learning and Evidence-Based Medicine. *Ann Intern Med*. 2018;169(1):44-6.
110. Castillo-Astorga R, Sotomayor CG. Toward Advancing Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation with Artificial Intelligence. *Transplantation*. 2021;2(2):118-28.

111. Schwantes IR, Axelrod DA. Technology-Enabled Care and Artificial Intelligence in Kidney Transplantation. *Current Transplantation Reports*. 2021;8(3):235-40.
112. Park SH, Mazumder NR, Mehrotra S, Ho B, Kaplan B, Ladner DP. Artificial Intelligence-related Literature in Transplantation: A Practical Guide. *Transplantation*. 2021;105(4):704-8.
113. Connor KL, O'Sullivan ED, Marson LP, Wigmore SJ, Harrison EM. The Future Role of Machine Learning in Clinical Transplantation. *Transplantation*. 2021;105(4):723-35.
114. Yoo KD, Noh J, Lee H, Kim DK, Lim CS, Kim YH, et al. A Machine Learning Approach Using Survival Statistics to Predict Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):8904.
115. Naqvi SAA, Tennankore K, Vinson A, Roy PC, Abidi SSR. Predicting Kidney Graft Survival Using Machine Learning Methods: Prediction Model Development and Feature Significance Analysis Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(8):e26843.
116. Raynaud M, Aubert O, Reese PP, Bouatou Y, Naesens M, Kamar N, et al. Trajectories of glomerular filtration rate and progression to end stage kidney disease after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2021;99(1):186-97.
117. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ*. 2019;366:l4923.
118. Tang J, Liu R, Zhang YL, Liu MZ, Hu YF, Shao MJ, et al. Application of Machine-Learning Models to Predict Tacrolimus Stable Dose in Renal Transplant Recipients. *Sci Rep*. 2017;7:42192.

119. Pineda S, Sigdel TK, Chen J, Jackson AM, Sirota M, Sarwal MM. Corrigendum: Novel Non-Histocompatibility Antigen Mismatched Variants Improve the Ability to Predict Antibody-Mediated Rejection Risk in Kidney Transplant. *Front Immunol.* 2018;9:107.
120. Pineda S, Sur S, Sigdel T, Nguyen M, Crespo E, Torija A, et al. Peripheral Blood RNA Sequencing Unravels a Differential Signature of Coding and Noncoding Genes by Types of Kidney Allograft Rejection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(10):1706-21.
121. Kawakita S, Beaumont JL, Jucaud V, Everly MJ. Personalized prediction of delayed graft function for recipients of deceased donor kidney transplants with machine learning. *Sci Rep.* 2020;10(1):18409.
122. Jen KY, Albahra S, Yen F, Sageshima J, Chen LX, Tran N, et al. Automated Ensemble Machine Learning Model Generation Shows Comparable Performance as Classic Regression Models for Predicting Delayed Graft Function in Renal Allografts. *Transplantation.* 2021.
123. Shoskes DA, Ty R, Barba L, Sender M. Prediction of Early Graft Function in Renal Transplantation Using a Computer Neural Network. *Transplantation Proceedings.* 1998;30(4):1316-7.
124. Brier ME, Ray PC, Klein JB. Prediction of delayed renal allograft function using an artificial neural network. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(12):2655-9.
125. Santori G, Fontana I, Valente U. Application of an Artificial Neural Network Model to Predict Delayed Increase of Serum Creatinine in Pediatric Patients After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2007;39(6):1813-9.

126. Sapiertein Silva JF, Ferreira GF, Perosa M, Nga HS, de Andrade LGM. A machine learning prediction model for waiting time to kidney transplant. *PLoS One*. 2021;16(5):e0252069.
127. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*; San Francisco, California, USA: Association for Computing Machinery; 2016. p. 785–94.
128. Ke G, Meng Q, Finley T, Wang T, Chen W, Ma W, et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree. *Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems*; Long Beach, California, USA: Curran Associates Inc.; 2017. p. 3149–57.
129. Friedman JH. Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *The Annals of Statistics*. 2001;29(5):1189-232, 44.
130. Dorogush AV, Ershov V, Gulin A. CatBoost: gradient boosting with categorical features support. *ArXiv*. 2018;abs/1810.11363.
131. Freund Y, Schapire RE. A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting. *Journal of Computer and System Sciences*. 1997;55(1):119-39.
132. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001;45(1):5-32.
133. Wilson DL. Asymptotic Properties of Nearest Neighbor Rules Using Edited Data. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1972;SMC-2(3):408-21.
134. Bergstra J, Komer B, Eliasmith C, Yamins D, Cox DD. Hyperopt: a Python library for model selection and hyperparameter optimization. *Computational Science & Discovery*. 2015;8(1):014008.

135. Lundberg SM, Lee S-I. A unified approach to interpreting model predictions. Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems; Long Beach, California, USA: Curran Associates Inc.; 2017. p. 4768–77.
136. Kursa MB, Rudnicki WR. Feature Selection with the Boruta Package. Journal of Statistical Software. 2010;36(11):1 - 13.
137. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python 2010. 56-61 p.
138. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. Journal of Machine Learning Research. 2012;12.
139. Harris CR, Millman KJ, van der Walt SJ, Gommers R, Virtanen P, Cournapeau D, et al. Array programming with NumPy. Nature. 2020;585(7825):357-62.
140. Hunter JD. Matplotlib: A 2D Graphics Environment. Computing in Science & Engineering. 2007;9(3):90-5.
141. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2015;162(1):W1-73.
142. Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Fernandes-Charpiot IMM, Ferreira-Baptista MAS, Gauch CR, Abbud-Filho M. Impact of cold ischemia time on kidney transplant: a mate kidney analysis. Transplant Proc. 2020;52(5):1269-71.
143. Xu Y, Yang X, Huang H, Peng C, Ge Y, Wu H, et al. Extreme Gradient Boosting Model Has a Better Performance in Predicting the Risk of 90-Day Readmissions in Patients with Ischaemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(12):104441.



144. Babajide Mustapha I, Saeed F. Bioactive Molecule Prediction Using Extreme Gradient Boosting. *Molecules*. 2016;21(8).
145. Ogunleye A, Wang QG. XGBoost Model for Chronic Kidney Disease Diagnosis. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2020;17(6):2131-40.
146. Groen H, Moers C, Smits JM, Treckmann J, Monbaliu D, Rahmel A, et al. Cost-Effectiveness of Hypothermic Machine Preservation Versus Static Cold Storage in Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(7):1824-30.
147. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2010;10(9):1991-9.
148. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ, Machine Preservation Trial Study G. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;366(8):770-1.