



**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina**

Juliana Feiman Sapiertein Silva

**Elaboração de um Modelo Preditivo de Tempo de
Espera para Transplante Renal com Doador
Falecido no Estado de São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia
em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

**Botucatu
2023**

Juliana Feiman Sapiertein Silva

**ELABORAÇÃO DE UM MODELO PREDITIVO DE TEMPO
DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL COM DOADOR
FALECIDO NO ESTADO DE SÃO PAULO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia
em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Silva, Juliana Feiman Sapiertein.

Elaboração de um modelo preditivo de tempo de espera para transplante renal com doador falecido no Estado de São Paulo / Juliana Feiman Sapiertein Silva. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade
Capes: 40101134

1. Previsões. 2. Aprendizado do computador. 3. Rins - Transplante. 4. Listas de Espera.

Palavras-chave: Análise preditiva; Machine learning; Transplante renal.

Registro do impacto esperado na sociedade:

Espera-se que a elaboração deste modelo possa minimizar os impactos causados pelas incertezas de se encontrar em lista de espera, bem como contribuir para a organização dos serviços e oferecer subsídios para qualificar a política de alocação para pacientes com reduzidas chances de transplante.

It is expected that the elaboration of this model can minimize the effects caused by the uncertainties of being on the waiting list, as well as contributing to the organization of services and offer subsidies to qualify the allocation policy for patients with reduced chances of transplantation.

Dedicatória

Dedico esta pesquisa a todos aqueles que estiveram, estão e virão a estar em lista de espera para transplante renal.

Agradecimentos

Primeiramente a DEUS que me permitiu encontrar o caminho da formação e do conhecimento. Tenho certeza de que Ele está sempre ao meu lado, me guiando e iluminando.

Aos meus PAIS, minha gratidão por toda a cumplicidade, estímulo e apoio incondicional neste momento e ao longo de toda a vida.

RAFAEL, meu irmão, meu companheiro, como agradecer a cumplicidade, a paciência nos meus momentos de stress e o cuidado dedicado quando mais precisei.

Prof. Dr. LUÍS GUSTAVO, muito mais do que meu orientador, meu mestre que esteve sempre ao meu lado segurando minhas mãos e me direcionando, mesmo quando parecia estar tudo escuro.

Ao meu primo, ILLAN FEIMAN HALPERN, que com muita generosidade, partilhou comigo o seu saber e sua experiência.

A tantos AMIGOS e PROFESSORES que participaram deste momento contribuindo para o meu crescimento e que com certeza, permanecerão para sempre em meu coração.

A todos os SERVIDORES DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE de São Paulo que generosamente me disponibilizaram os dados que viabilizaram meu estudo.

Aos PACIENTES que de forma indireta fizeram parte desta história, já que por trás de cada número estatístico, há um ser humano.

A TODOS VOCÊS, meu agradecimento profundo!!!!

Sumário

| | |
|--|----|
| Resumo..... | 1 |
| Abstract | 4 |
| Introdução | 6 |
| Objetivos..... | 11 |
| Material e Métodos..... | 13 |
| Resultados..... | 20 |
| Discussão | 47 |
| Conclusões | 54 |
| Referências..... | 56 |
| Anexos..... | 63 |
| Anexo I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa | 64 |
| Anexo II – Frequência de HLA na População..... | 67 |
| Anexo III – Produção Científica | 69 |

Resumo

Introdução: O sistema de transplantes do Estado de São Paulo possibilita uma amostra valiosa da realidade do sistema do Brasil. Apesar dos critérios de alocação de doadores previamente estabelecidos, prever o tempo de espera ainda é um grande desafio. Poucos trabalhos estudam o tempo em lista com doador falecido e acredita-se que a elaboração de um modelo preditivo possa contribuir para o melhor direcionamento dos pacientes que aguardam transplante. **Os objetivos deste estudo são:** criar um modelo preditivo do tempo de espera em lista para transplante renal com doador falecido no Estado de São Paulo e determinar os fatores preditivos para o tempo de espera em lista para o transplante renal. **Métodos:** Estudo retrospectivo de uma base de dados da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo/Brasil referente a todos os pacientes listados para transplante no período de janeiro de 2000 a Dezembro de 2017. As variáveis estudadas foram: idade, sexo, raça, doença de base, regional de referência, tempo de diálise, grupo sanguíneo do sistema ABO, painel classe I, HLA-A, HLA-B, HLA-DR, número de transfusões sanguíneas e de gestações e transplantes prévios. Para a análise dos dados foram separados de forma aleatória em dois grupos: 75% para treino e 25% de teste para a validação do modelo obtido. Foi construída uma regressão de Cox tendo como desfecho o transplante. Foram realizadas análises de sensibilidade para as diferentes regionais e análise de regressão com desfecho competitivo. **Resultados:** Foram analisados 54.055 registros compreendendo um período de 17 anos sendo que aproximadamente 1/3 dos pacientes foram transplantados (n=13.694) neste período. A probabilidade de transplante foi maior nos primeiros 50 meses. Os três principais fatores que reduziram a chance de transplante foram: Painel > 80%: 0.20 0.23 0.26 , pertencer a regional FMUSP: 0.46 0.49 0.52 e o tipo sanguíneo O: 0.64 0.66 0.69 . Os três fatores que se associaram a maior chance de transplante foram: idade < 18 anos: 4.90 5.29 5.71 , presença de sorologia positiva para anti-HBc: 1.88 2.15 2.45 e o tipo sanguíneo AB: 1.12 1.24 1.36 . Obteve-se um modelo preditivo que foi capaz de prever o tempo de espera em lista com ótima concordância em validação interna (c-index = 0.70). **Conclusão:** O sistema de alocação foi efetivo em priorizar os receptores menores de 18 anos e os pacientes com maior compatibilidade no sistema HLA. Identificamos grupos de pacientes com reduzidas chances de transplante como os sensibilizados, do grupo sanguíneo O, os pacientes

com homozigose no sistema HLA e nos centros com maior número de pacientes inscritos em lista. Diferenças regionais foram encontradas favorecendo os centros com menor número de pacientes inscritos. Foi elaborado um modelo predito que pode ajudar na previsibilidade do transplante.

Palavra-chaves: Machine Learning; Análise preditiva; Transplante renal.

Abstract

Introduction: The transplantation system of the State of São Paulo provides a valuable sample of the reality of the system in Brazil. Despite previously established donor allocation criteria, predicting waiting time is still a major challenge. Few studies have examined the time on the list with a deceased donor and it is believed that the development of a predictive model may contribute to better targeting of patients awaiting transplantation.

Objectives: To create a predictive model of waiting time on the list for kidney transplantation with deceased donor in the State of São Paulo and to determine the predictive factors for waiting time on the list for kidney transplantation.

Methods: Retrospective study of a database of the Health Department of the State of São Paulo/Brazil referring to all patients listed for transplantation from January 2000 to December 2017. The variables studied were: age, gender, race, underlying disease, regional reference, dialysis time, ABO blood group, class I panel, HLA-A, HLA-B, HLA-DR, number of blood transfusions and previous pregnancies and transplants. For the analysis of the data, two groups were randomly separated: 75% for training and 25% for testing to validate the model obtained. A Cox regression was constructed with transplantation as the outcome. Sensitivity analyses were performed for the different regions and regression analysis with competitive outcome.

Results: 54,055 records were analyzed over a period of 17 years and approximately 1/3 of the patients were transplanted (n=13,694) in this period. The probability of transplantation was highest in the first 50 months. The three main factors that reduced the chance of transplantation were: Panel > 80%: 0.20 0.23 0.26 , belonging to the FMUSP regional: 0.46 0.49 0.52 and blood type O: 0.64 0.66 0.69 . The three factors associated with a higher chance of transplantation were: age < 18 years: 4.90 5.29 5.71 , presence of positive serology for anti-HBc: 1.88 2.15 2.45 and blood type AB: 1.12 1.24 1.36 . A predictive model was obtained that was able to predict the waiting time on the list with excellent agreement in internal validation (c-index = 0.70).

Conclusion: The allocation system was effective in prioritizing recipients younger than 18 years and patients with higher HLA-matching. We identified groups of patients with reduced chances of transplantation such as sensitized patients, blood group O, patients with homozygosity in the HLA system and in centers with the largest number of patients registered on the list. Regional differences were found favoring centers with lower numbers of enrolled patients. A predictive model was developed that can help in the predictability of transplantation.

Keywords: Machine Learning; Predictive analysis; Kidney transplantation.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) tornou-se importante problema de saúde pública em decorrência do aumento do número de casos nas últimas décadas, alcançando proporções epidêmicas^{1,2}. Alguns fatores justificam esse crescimento, como o aumento do número de casos de hipertensão arterial e diabetes mellitus³ e o envelhecimento populacional, visto que estudos apontam maior incidência da DRC com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) em pacientes idosos^{1,3,4}. A dislipidemia, o tabagismo e o consumo de álcool, também são considerados causas e fatores de progressão da DRC¹.

As possibilidades de tratamento para os pacientes com doença renal crônica estágio final (DRcT) incluem a diálise e o transplante renal, sendo que este último, quando possível, é considerado a terapia de escolha^{5,6}. Nos casos elegíveis, o transplante renal pode contribuir para a maior sobrevida e melhor qualidade de vida dos pacientes^{6,7}.

O transplante renal é uma possibilidade para pacientes que já estão em diálise ou quando a estimativa da filtração glomerular é menor que 15 ml/min/m² em diabético ou 10ml/min/m² em não diabéticos⁸.

Atualmente, poucos são os critérios que impedem a realização do transplante renal. Dentre as contraindicações, inclui-se a doença maligna ou metastática recente, infecção atual não tratada, doença extra renal grave e irreversível, pacientes não aderentes, doença psiquiátrica que prejudique o consentimento e a adesão, uso de drogas ilícitas, doença renal agressiva e recorrente e oxalose primária⁹. A idade elevada não é mais considerada uma contraindicação ao transplante renal, fato que aponta para a importância de uma maior atenção a qualidade de vida, status funcional e desejo individual do paciente idoso⁴. Sabe-se que a probabilidade de sobrevida do enxerto nestes pacientes é inferior quando comparada com pacientes mais jovens e o risco de mortalidade nos primeiros 125 dias após o transplante é maior quando comparado aos pacientes em lista. No entanto, o resultado aponta para uma redução da mortalidade dos pacientes transplantados após 18 meses¹⁰.

O Brasil ocupa o quarto lugar em número absoluto de transplantes renais realizado no mundo e o primeiro, se considerarmos apenas os serviços

públicos de saúde. No ano de 2022 foram realizados 5.306 transplantes renais no Brasil sendo 1.795 no Estado de São Paulo¹¹.

Na última década, houve um aumento de 46,4% no número de transplantes renais no país. Dentre eles, os transplantes com doador falecido tiveram um crescimento de 104,4%, enquanto os transplantes com doador vivo apresentaram uma queda de 38,4% no mesmo período¹²⁻¹³.

O contexto nacional aponta para o sucesso do Sistema Nacional de Transplantes (Leis n. 9.434/1997, 10.211/2001 e Decreto n. 9.175/2017), que estabelece uma rede descentralizada e hierarquizada envolvendo as três esferas de governo responsável pela regulação dos transplantes¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶. É sustentado pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade e se apresenta como uma das iniciativas inseridas no Sistema Único de Saúde (SUS) de reconhecimento internacional¹³.

Os critérios de seleção em lista de receptores com doador falecido seguem a compatibilidade do sistema ABO e HLA, com maior pontuação para o HLA DR seguido do HLA B e do HLA A. Também são dados pontos adicionais para idade do receptor (< 18 anos), tempo de inscrição em lista, presença de diabetes mellitus e painéis maiores que 50%¹⁷. Pacientes sensibilizados, ou seja, aqueles submetidos a transplantes anteriores, transfusões de sangue e/ou múltiplas gestações e em consequência altos níveis de anticorpos anti-HLA¹⁷, têm maior dificuldade em encontrar um doador compatível, o que resulta em maior tempo de espera.

Um sistema de alocação semelhante é realizada nos Estados Unidos (EUA), nos quais verifica-se que alguns grupos de pacientes recebem prioridades^{18,19}. Diferentemente do brasileiro, o sistema americano prevê a alocação pareada entre a expectativa de vida do receptor e do doador, onde rins de melhor performance são alocados para receptores mais jovens nos EUA. Foi desenvolvido um índice prognóstico para doadores denominado KDRI (“Kidney Donor Risk Index”)²⁰ e este índice foi implementado na política Americana de alocação de órgãos em 2014 reservando os 20% melhores doadores para os 20% dos receptores com maior probabilidade de sobrevida após o transplante.

No Brasil são realizadas estratégias para a captação de órgão, dentre as quais destaca-se o restabelecimento do consentimento familiar para a doação de

órgãos em detrimento da proposta anterior na qual a retirada do órgão só poderia ser realizada mediante consentimento presumido do próprio indivíduo¹⁶ e a portaria ministerial n. 1.752/2005, a qual estabelece que todos os hospitais com mais de 80 leitos disponham de Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT)²¹.

Essas estratégias representam um avanço para o sucesso do transplante renal no Brasil, porém a lista de espera é elevada e o tempo para que a cirurgia seja realizada é incerto frente as características de cada paciente.

Segundo dados fornecidos pelo Registro Brasileiros de Transplantes (RBT), até dezembro de 2022 haviam 29.690 pacientes ativos em lista de espera no Brasil, sendo que desses 54,91% (15.163 pacientes) estavam na lista do Estado de São Paulo¹¹, tornando-a uma amostra significativa do sistema de transplante no âmbito nacional.

O sistema de transplantes do Estado de São Paulo é informatizado há mais de 10 anos, o que mantém pacientes e centros de transplante atualizados bem como facilitam o acesso aos receptores a qualquer momento²².

Apesar dos critérios de alocação de doadores serem previamente estabelecidos, prever o tempo de espera em lista é ainda um grande desafio. A falta de previsibilidade traz repercussões psicossociais para o paciente na medida em que gera dúvidas, temores e expectativas que estão relacionados às incertezas quanto a efetiva realização do transplante²³, fato que pode acarretar um agravamento do quadro de saúde do paciente^{23,24}. Acredita-se ainda, que a garantia de um modelo preditivo pode impactar positivamente para a organização dos serviços e contribuir para efetivação do princípio da equidade para os pacientes em lista de espera.

Ainda que haja alguns estudos sobre os fatores relacionados à probabilidade de acesso ao transplante renal a partir de variáveis específicas e outros que apontem para o tempo médio de permanência em lista de espera^{25,26,27,28}, atualmente poucos trabalhos estudam a previsibilidade deste tempo de espera para cada perfil de paciente.

Esse estudo se propõe a elaborar um modelo preditivo de tempo de espera para o transplante renal com doador falecido a partir da técnica “machine learning”, caracterizada por uma análise de dados que possibilita realizar previsões

futuras com base em informações de práticas anteriores. Para tanto, utilizou-se dados disponíveis no banco de dados da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Espera-se que a elaboração deste modelo possa minimizar os impactos causados pelas incertezas de se encontrar em lista de espera, bem como contribuir para a organização dos serviços e oferecer subsídios para qualificar a política de alocação para pacientes com reduzidas chances de transplante.

Objetivos

Objetivo primário

1. Criar um modelo preditivo para estimar o tempo de espera em lista para o transplante com doador falecido no Estado de São Paulo.

Objetivos secundários

2. Determinar os fatores preditivos para o tempo de espera em lista para o transplante renal com doador falecido no Estado de São Paulo.

Materiais e Métodos

População

Estudo retrospectivo de coorte com base em um grande banco de dados da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo/Brasil referente aos pacientes listados para transplante renal no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. O número de casos no período foi de 54.055 registros.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP sob o parecer número 3.094.616 de 2018 (CAAE: 03660718.2.0000.5411) (Anexo I).

Critério de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos os pacientes inscritos na lista estadual de transplante renal entre janeiro de 2000 até dezembro de 2017.

Foram excluídos do estudo os pacientes submetidos a transplantes renais com doadores vivos e os priorizados em lista por terem dinâmica e tempo de espera diferente em lista. Foram excluídos os registros com dados incompletos da regional de referência.

Critérios de seleção em lista

Os critérios de seleção em lista seguem as diretrizes da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo^{2,11}. A seleção é feita por grupo sanguíneo do mesmo tipo (isogrupo). São dadas pontuações para a compatibilidade HLA conforme o MM (mismatch):

1. “lócus” DR: 0 MM = 10 pontos; 1 MM = 5 pontos; 2 MM = 0 ponto;
2. “lócus” B: 0 MM = 4 pontos; 1 MM = 2 pontos; 2 MM = 0 ponto;
3. “lócus” A: 0 MM = 1 ponto; 1 MM = 0,5 ponto; 2 MM = 0 ponto.

Como critérios de desempate os receptores são reclassificados conforme:

4. Tempo de espera: 0 ponto até o primeiro ano de espera; 1 ponto para o primeiro ano completo; 0,5 ponto para cada ano subsequente até o máximo de 5 pontos.

5. Receptores potenciais hipersensibilizados: 4 pontos para receptores potenciais com painel-PRA igual ou superior a 80%; 2 pontos para receptores potenciais com PRA entre 50% e 79%.
6. Crianças e adolescentes: 4 pontos para receptores com idade inferior a 18 anos.
7. Receptores diabéticos (tipo I ou tipo II): 3 pontos.

Persistindo o empate na pontuação HLA, os receptores potenciais serão reclassificados pelo tempo de espera. Ressalta-se que todo doador menor que 18 anos é alocado primeiro para os receptores menores de 18 anos, desta forma as crianças concorrem com doadores pediátricos e adultos.

Classificação dos Receptores

A classificação dos receptores foi processada considerando: compatibilidade HLA, compatibilidade ABO, priorização, idade do doador versus receptor potencial e regionalização¹¹. A classificação dos receptores potenciais foi processada considerando a Regional I e II (Sub-Regional I e II). Os órgãos obtidos foram disponibilizados para os receptores potenciais inscritos na mesma região do doador, exceto quando houver receptores potenciais com 0 (zero) mismatch, seguindo os critérios abaixo.

8. Para doadores com idade inferior a 18 anos, observada a regionalização:
 1. Receptores potenciais priorizados, com idade inferior a 18 anos, com igualdade ABO, seguido dos casos com compatibilidade ABO, classificados pela pontuação HLA;
 2. Receptores potenciais não priorizados, com idade inferior a 18 anos, com igualdade ABO, seguido dos casos com compatibilidade ABO, classificados pela pontuação HLA.
9. Para doadores com idade acima de 18 anos, observada a regionalização:
 1. Receptores potenciais priorizados, com igualdade ABO, seguido dos casos com compatibilidade ABO, classificados pela pontuação HLA;
 2. Receptores potenciais não priorizados, com igualdade ABO, seguido dos casos com compatibilidade ABO, classificados pela pontuação HLA;

Centrais Regionais

No Estado de São Paulo existem 4 laboratórios de histocompatibilidade de referência nos quais são feitos a seleção dos receptores, os testes de compatibilidade e a prova cruzada. As listas de transplantes são regionalizadas nestes centros sendo que dois estão localizados no interior: Ribeirão Preto (FUNDHERP - Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto - SP), Campinas (UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas) e outros dois na cidade de São Paulo: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo e USP - Universidade de São Paulo.

1. Da Regional I: O IGEN-EPM é a referência para a equipe do Hospital São Paulo, Hospital do Rim e Hipertensão e Hospital Euryclides de Jesus Zerbini. O laboratório de Imunologia INCOR-HCFMUSP é a referência para as demais equipes da Regional I.
2. Da Regional II: O laboratório de HLA-Hemocentro-UNICAMP é a referência da Sub-Regional I e o laboratório de HLA-FUNDHERP é a referência Sub-Regional II²⁹.

Variáveis Clínicas Analisadas

As variáveis dos receptores estudadas foram: idade, sexo, raça, doença de base, tempo de diálise, grupo sanguíneo do sistema ABO, painel classe I, HLA-A, HLA-B, HLA-DR, número de transfusões sanguíneas, gestações, transplantes renais prévios e sorologia para Hepatite B e C pré-transplante.

Painel

A tipagem HLA foi realizada para os antígenos A, B e DR e o painel (PRA) realizado e atualizado a cada seis meses. O banco de dados da Central Estadual de São Paulo disponibiliza apenas o valor do PRA classe I.

Sorologias

A sorologia para Hepatite B analisada foi a presença de Anti-Hbc. A presença de AgHbs não foi analisada devido a baixa frequência desta categoria (n=120). Como o antígeno Anti-Hbs não estava disponível em todo o período de estudo optou-se por não analisá-lo. Segundo a resolução da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo: “No casos doadores com sorologia positiva para anti-Hbc serão selecionados, respeitando os critérios vigentes, todos os receptores que tenham a informação de sorologia positiva para anti-Hbs ou anti-Hbc ou HbsAg na ficha de inscrição: nestes casos, após o transplante, a equipe de transplante deverá encaminhar para a Central de Transplantes a sorologia do receptor”²⁹.

A sorologia para hepatite C (anti-HCV) e a sorologia positiva para Chagas não foram analisadas pela baixa frequência das categorias, n=547 e n=72, respectivamente.

Frequência do HLA

Para este estudo foi criada a variável frequência de HLA. As variáveis de frequência de HLA (A, B e DR) foram derivadas pela multiplicação da frequência de indivíduos portando o alelo na população, obtendo assim, a frequência esperada total de HLA-DR, HLA-B e HLA-A como variável contínua. A frequência do HLA para a população de São Paulo foi obtida no site Allele Frequences net database³⁰ (Anexo II).

Desta forma, por exemplo, a variável HLA-A é caracterizada pelo produto da frequência de cada um dos dois HLA-A e representa a frequência destes alelos na população expressos em percentagem. Exemplo para o HLA classe A:

$$\text{Frequencia do par (A1, A2)} = \text{Frequencia A1 (0.17)} \times \text{Frequencia A2 (0.42)} = 0.071 (7,1).$$

HLA homozigoto

As ocorrências de homozigose nos HLA A, B e DR foram analisadas como variáveis independentes e definidas como a ocorrência do mesmo alelo para a mesma classe de HLA (Exemplo HLA DR 04 - 04).

Desfechos

O desfecho analisado foi o transplante com doador falecido. Os outros possíveis desfechos formam: óbito em lista pré-transplante e remoção de lista.

A informação de transplante é obrigatória pelas equipes até 15 dias após a realização do procedimento cirúrgico. Porém, a informação referente a remoção de lista e óbito não tem prazo estabelecido. Ressalta-se, que pacientes inativos em lista por falta de soro, são automaticamente removidos do sistema após 365 dias cumulativos.

A remoção em lista tem as seguintes possibilidades: “abandonou o tratamento, função renal recuperada, não quer ser transplantado, removido administrativo, removido (inscrição duplicada), removido pela equipe, removido sem condições clínicas, removido (suspensão > 365 dias), transferido para outro Estado, transplante doador falecido, transplante doador vivo e transplante fora do estado”²⁹.

Análise Estatística

Variáveis derivadas: duas variáveis contínuas foram categorizadas no melhor ponto de corte obtido pelo histograma de frequência: idade (menor que 18, entre 18 e 60 e maior de 60 anos) e painel (zero, entre zero e 50, entre 51 e 80 e maior que 81). As variáveis contínuas foram transformadas caso apresentassem distribuição anormal: para tempo de diálise foi aplicado o logaritmo natural devido a sua distribuição assimétrica. Os HLA A, B e DR foram analisados como variáveis contínuas que refletem a frequência na população, evitando a análise como variável categórica devido ao elevado número de categorias. A homozigose no HLA A, B e DR foi analisada como variável independente da frequência HLA. As variáveis com variância próxima de zero (“near zero variance”) foram retiradas da análise (Hepatite C e Chagas) por serem preditores pouco informativos e gerarem problemas de convergências nos algoritmos na etapa de modelagem.

Análises Univariadas

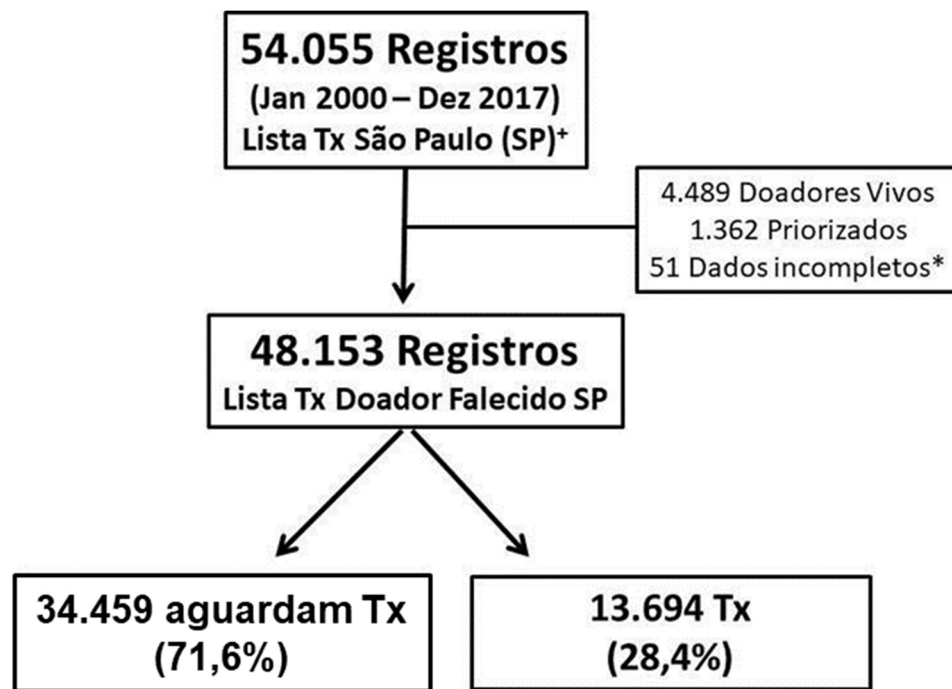
As análises univariadas foram feitas considerando o desfecho do evento transplante pelo teste de qui-quadrado para as variáveis categóricas e pelo teste de Kurskall-Wallis para as variáveis contínuas. A análise univariada dos fatores preditivos associados ao transplante considerando o tempo foi obtida pela estimativa de Kaplan- Meier (package survival, software R).

Modelo Estatístico

Os dados foram separados de forma aleatória em 75% para treino e 25% de teste para a validação do modelo preditivo proposto. Foi construída uma regressão de Cox (package survival, software R) tendo como desfecho o transplante. Todos os fatores preditivos foram incluídos no modelo univariado, sendo removidos os fatores colineares. A colinearidade foi avaliada pelo fator de inflação da variância (VIF), sendo um valor de VIF maior que 3 considerado colinearidade. Para a construção do modelo multivariado foi utilizado o método “stepwise” com otimização por AIC (“Akaike information criterion”) pelo package MASS, sendo o modelo final multivariado obtido foi o com menor valor de AIC. A presunção de proporcionalidade da regressão de Cox foi testada por Schoenfeld. O modelo final obtido foi testado em 25% dos dados de teste obtendo-se a concordância do modelo de sobrevida pelo c-Índice³¹. Esta medida de concordância é semelhante à área sobre a curva (ROC) sendo a melhor concordância de 1. Os intervalos de confiança foram reportados de acordo com o método de Louis e Zeger³². Foram realizadas análises de sensibilidade com diferentes modelos de Cox para as diferentes regionais de transplante a fim de elucidar variações no modelo. Também foi realizada análise de regressão utilizando o risco competitivo conforme descrito por Fine & Gray³³. Esta análise considera os eventos concomitantes de remoção em lista e óbitos como eventos concorrentes (package cmprsk)³⁴. Os dados foram analisados com o software R versão 3.4.2.

Resultados

O número total de casos registrados no sistema do Estado de São Paulo no período estudado foi de 54.055. Após a remoção dos casos de doadores vivos, pacientes priorizados em lista e dados incompletos, o número em análise foi de 48.153. No período estudado, 28,4% dos pacientes foram transplantados com doador falecido (figura 1 e 2). O tempo mediano de transplante foi de 26,3 meses.



+ Sistema Informatizado de Transplantes (Ctx Saude) da Secretaria de Saúde de São Paulo

* Dados incompletos: Falta da regional de referência ou informação sobre Transplante

Tx: Transplante com doador falecido

Figura 1. Fluxograma do Estudo

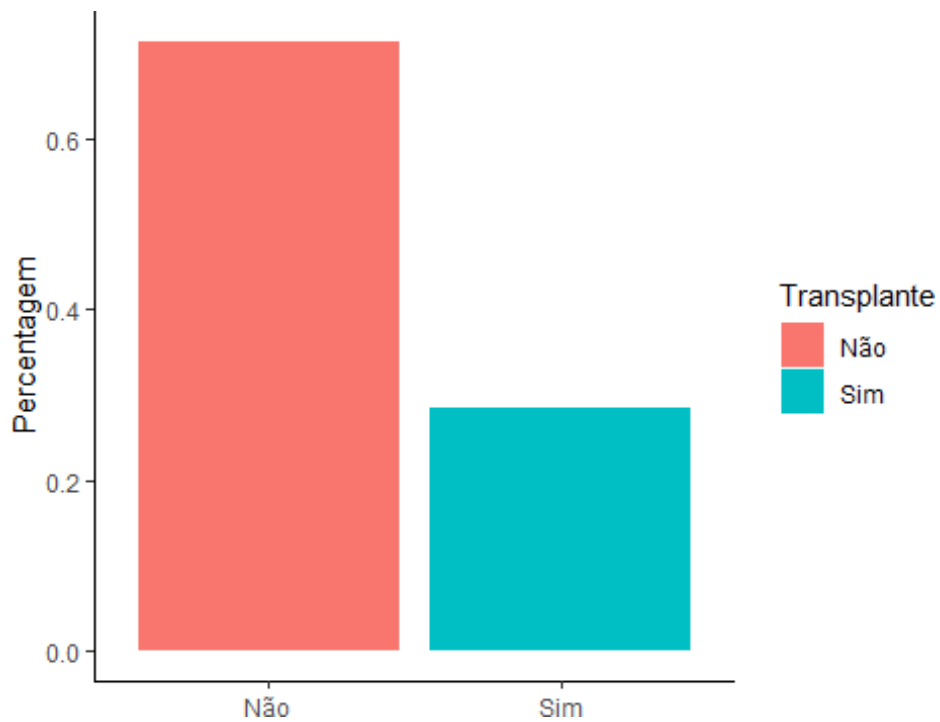


Figura 2. Percentagem de transplantes realizados no período de estudo (janeiro 2000 a dezembro de 2017) com doadores falecidos no Estado de São Paulo

O histograma de frequência mostra que a probabilidade de transplante foi maior nos primeiros 50 meses (figura 3).

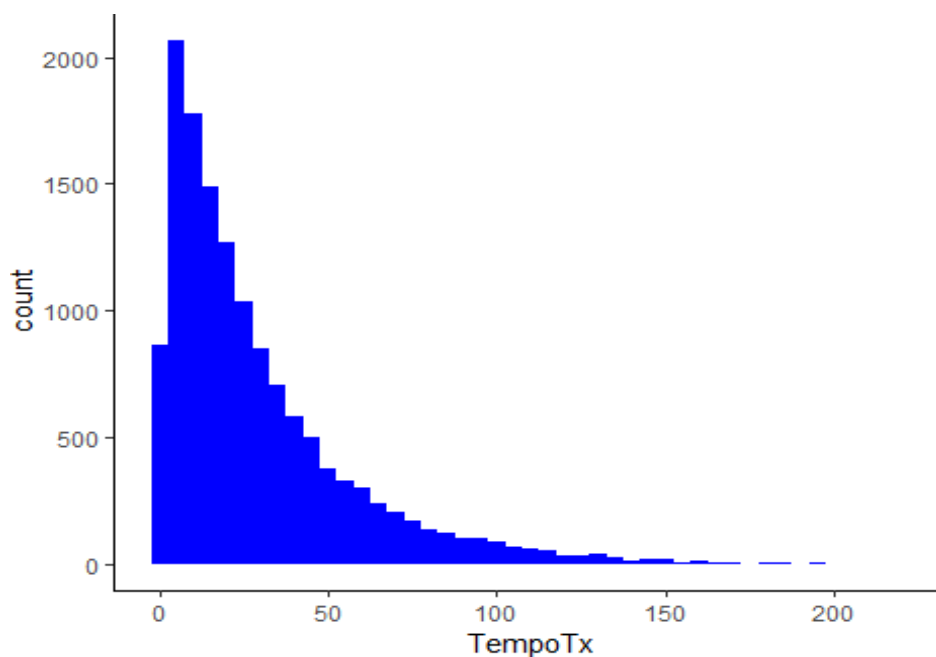


Figura 3. Histograma de frequência do tempo de Transplante no período de estudo (janeiro de 2000 a dezembro de 2017) com doadores falecidos no Estado de São Paulo

Nos pacientes que transplantaram observa-se uma idade mediana menor (Tabela 01). Os pacientes com idade menor que 18 anos representam 3% dos casos em lista de espera e entre 18 a 60 anos, 72% do total (Figura 4).

Verifica-se uma predominância da raça branca, em lista de espera, porém não se verifica nenhum benefício relacionado a etnia que impacte na realização (ou não) do transplante, apesar da ocorrência de uma menor frequência de transplantes na raça negra, na análise univariada. Em relação ao sexo, os homens foram associados a uma maior frequência de transplante na análise univariada, porém sem diferenças entre os sexos na análise final multivariada (Tabela 1).

As regionais da capital (USP e UNIFESP) concentram o maior número de casos que somadas contam com 77% dos casos em lista. Porém, há uma maior frequência de transplantes nas regionais da FUNDERP e UNICAMP (Figura 5 e Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes em lista para transplante no Estado de São Paulo divididos pela ocorrência ou não do Transplante - Dados demográficos

| | Transplante | | Total (N=48153) | value | p |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---|
| | Não (N=34421) | Sim (N=13732) | | | |
| Idade Inscrição | | | | 0.001 ¹ | < |
| Mean (SD) | 50.40 (14.04) | 44.13 (15.37) | 48.61 (14.71) | | |
| Median (Q1, Q3) | 52.00 (41.00, 61.00) | 46.00 (34.00, 56.00) | 50.00 (39.00, 59.00) | | |
| Min - Max | 0.00 - 97.00 | 0.00 - 82.00 | 0.00 - 97.00 | | |
| Raça | | | | 0.001 ² | < |
| Amarela | 697 (2.0%) | 251 (1.8%) | 948 (2.0%) | | |
| Branca | 23026 (66.9%) | 9429 (68.7%) | 32455 (67.4%) | | |
| Negra | 4218 (12.3%) | 1500 (10.9%) | 5718 (11.9%) | | |
| Parda | 6480 (18.8%) | 2552 (18.6%) | 9032 (18.8%) | | |
| Sexo | | | | 0.001 ² | < |
| F | 14204 (41.3%) | 5265 (38.3%) | 19469 (40.4%) | | |
| M | 20217 (58.7%) | 8467 (61.7%) | 28684 (59.6%) | | |
| Regional | | | | 0.001 ² | < |
| FUNDERP | 4725 (13.7%) | 3066 (22.3%) | 7791 (16.2%) | | |
| UNICAMP | 2150 (6.2%) | 1254 (9.1%) | 3404 (7.1%) | | |
| UNIFESP | 16871 (49.0%) | 6295 (45.8%) | 23166 (48.1%) | | |
| HCFMUSP | 10675 (31.0%) | 3117 (22.7%) | 13792 (28.6%) | | |

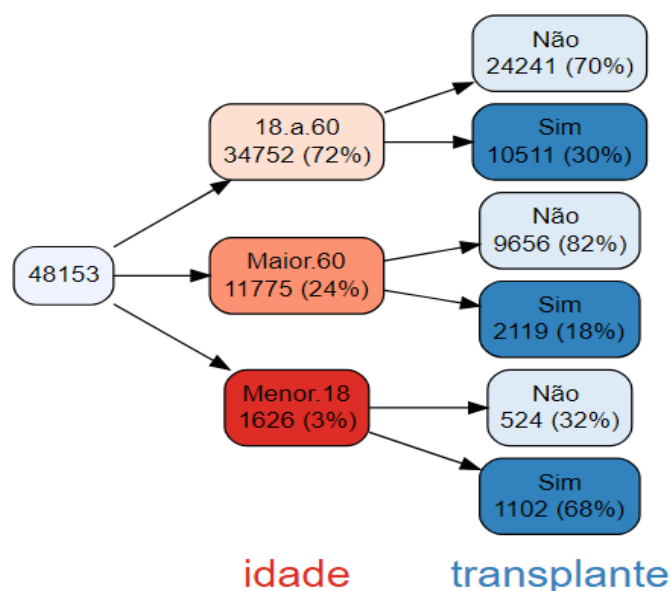


Figura 4. Distribuição de casos em lista de transplante com doador falecido por idade em São Paulo e sua probabilidade de transplante (probabilidade de transplante não dependente do tempo).

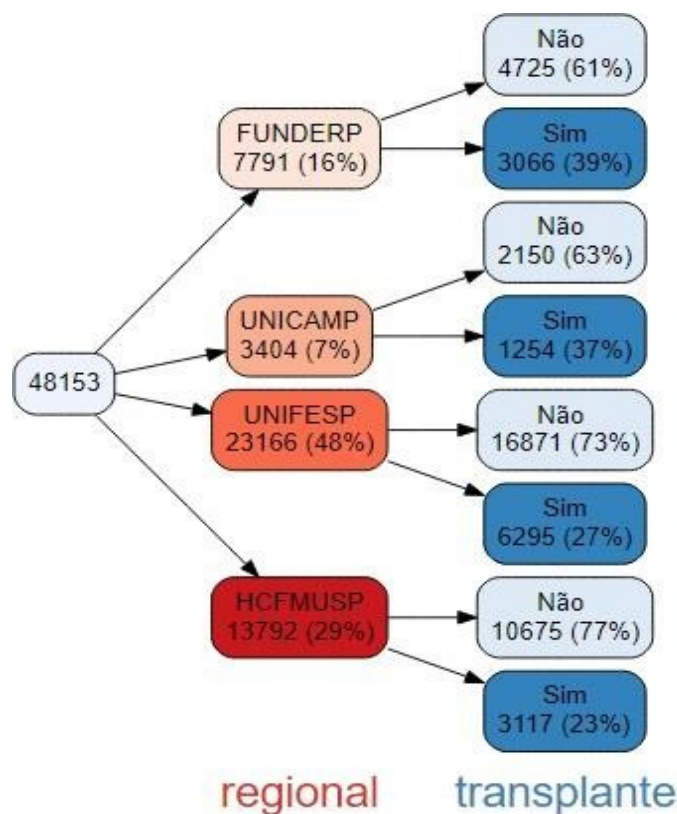


Figura 5. Distribuição de casos em lista de transplante com doador falecido por regional em São Paulo e sua probabilidade de transplante (probabilidade de transplante não dependente do tempo).

Um menor tempo de diálise foi verificado nos pacientes transplantados. A doença de base mais frequente entre os pacientes em lista de espera é a HAS (27,3%) seguida pela Diabetes (20,7%). O grupo sanguíneo O representa 49,1% dos pacientes em lista, seguido do tipo sanguíneo A com 35,2% e tipo B com 12,1%. O tipo AB é o menos frequente com apenas 3,6%. (Figura 6 e Tabela 2). Entre pacientes dos grupos sanguíneos AB e A, houve maior frequência de transplantes. (Tabela 2). Dos pacientes em lista de espera, 12,8% tinham história de tx prévio sendo que 23,7% destes foram transplantados no período estudado.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes em lista para transplante no Estado de São Paulo divididos pela ocorrência ou não de Transplantes - Dados Clínicos

| | Transplante | | Total (N=4815 (N=48153)) | value | p |
|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|---|
| | Não (N=34421) | Sim (N=13732) | | | |
| Tempo de diálise | | | | 0,002 ¹ | < |
| Mean (SD) | 21.77 (30.34) | 19.23 (26.05) | 21.05 (29.21) | | |
| Median (Q1, Q3) | 10.00 (5.00, 24.00) | 10.00 (5.00, 22.00) | 10.00 (5.00, 23.00) | | |
| Min - Max | 0.00 - 180.00 | 0.00 - 180.00 | 0.00 - 180.00 | | |
| Doença de base | | | | 0,001 ² | < |
| Diabetes | 7766 (22.6%) | 2221 (16.2%) | 9987 (20.7%) | | |
| HAS | 9714 (28.2%) | 3451 (25.1%) | 13165 (27.3%) | | |
| GNC | 4456 (12.9%) | 2778 (20.2%) | 7234 (15.0%) | | |
| Pielonefrite | 790 (2.3%) | 351 (2.6%) | 1141 (2.4%) | | |
| Outras | 11695 (34.0%) | 4931 (35.9%) | 16626 (34.5%) | | |
| Diabetes | | | | 0,001 ² | < |
| Não | 7766 (22.6%) | 2221 (16.2%) | 9987 (20.7%) | | |
| Sim | 26655 (77.4%) | 11511 (83.8%) | 38166 (79.3%) | | |
| Tipo ABO | | | | 0,001 ² | < |
| A | 11511 (33.4%) | 5440 (39.6%) | 16951 (35.2%) | | |
| AB | 1132 (3.3%) | 596 (4.3%) | 1728 (3.6%) | | |
| B | 4064 (11.8%) | 1770 (12.9%) | 5834 (12.1%) | | |
| O | 17714 (51.5%) | 5926 (43.2%) | 23640 (49.1%) | | |
| N.Transfusão | | | | 0,327 ¹ | < |
| Mean (SD) | 0.41 (0.64) | 0.41 (0.63) | 0.41 (0.64) | | |
| Median (Q1,Q3) | 0.00 (0.00, 1.00) | 0.00 (0.00, 1.00) | 0.00 (0.00, 1.00) | | |
| Min - Max | 0.00 - 3.00 | 0.00 - 3.00 | 0.00 - 3.00 | | |
| N. Gestação | | | | 0,001 ¹ | < |
| Mean (SD) | 2.14 (2.50) | 1.78 (2.14) | 2.04 (2.41) | | |
| Median (Q1,Q3) | 2.00 (0.00, 3.00) | 1.00 (0.00, 3.00) | 2.00 (0.00, 3.00) | | |
| Min - Max | 0.00 - 63.00 | 0.00 - 41.00 | 0.00 - 63.00 | | |
| Tx Previo | | | | 0,001 ² | |
| Não | 29713 (86.3%) | 12270 (89.4%) | 41983 (87.2%) | | |
| Sim | 4708 (13.7%) | 1462 (10.6%) | 6170 (12.8%) | | |
| N. Tx Previo | | | | 0,001 ¹ | < |
| Mean (SD) | 0.16 (0.42) | 0.12 (0.37) | 0.15 (0.41) | | |
| Median (Q1,Q3) | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | | |
| Min - Max | 0.00 - 5.00 | 0.00 - 5.00 | 0.00 - 5.00 | | |

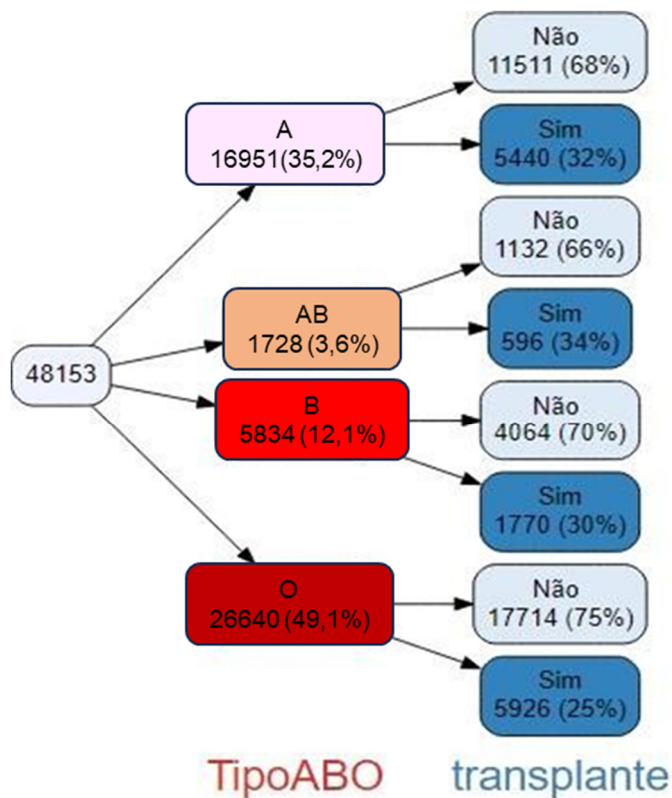


Figura 6. Distribuição dos casos em lista de transplante com doador falecido por tipagem ABO em São Paulo e sua probabilidade de transplante (probabilidade de transplante não dependente do tempo).

Os pacientes que transplantaram apresentavam um menor painel classe I, maior frequência nos HLA DR, B e A. Os pacientes com homozigose em qualquer HLA tiveram menor frequência de transplantes (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes em lista para transplante no Estado de São Paulo divididos pela ocorrência ou não de Transplantes - Dados Sorológicos

| | Transplante | | Total (N=4815 (N=48153)) | value | p |
|---------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|---|
| | Não (N=34421) | Sim (N=13732) | | | |
| Painel (%) | | | | 0,001 ¹ | < |
| Mean (SD) | 16.86 (31.43) | 8.24 (21.08) | 14.40 (29.12) | | |
| Median (Q1, Q3) | 0.00 (0.00, 16.00) | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 9.00) | | |
| Min - Max | 0.00 - 100.00 | 0.00 - 100.00 | 0.00 - 100.00 | | |
| FrequênciaDR | | | | 0,001 ² | < |
| Mean (SD) | 3.03 (1.96) | 3.50 (1.75) | 3.17 (1.92) | | |
| Median (Q1,Q3) | 3.78 (1.15, 4.83) | 4.14 (1.61, 5.06) | 3.96 (1.33, 4.83) | | |
| Min - Max | 0.00 - 6.25 | 0.00 - 6.25 | 0.00 - 6.25 | | |
| Frequência B | | | | 0,001 ¹ | < |
| Mean (SD) | 1.14 (1.08) | 1.29 (1.12) | 1.18 (1.10) | | |
| Median (Q1,Q3) | 0.81 (0.35, 1.68) | 0.95 (0.42, 1.89) | 0.84 (0.36, 1.71) | | |
| Min - Max | 0.00 - 4.41 | 0.00 - 4.41 | 0.00 - 4.41 | | |
| Frequência A | | | | 0,001 ¹ | < |
| Mean (SD) | 2.60 (2.75) | 2.93 (2.88) | 2.70 (2.79) | | |
| Median (Q1,Q3) | 1.69 (0.77, 3.36) | 2.08 (0.84, 4.62) | 1.76 (0.78, 4.20) | | |
| Min - Max | 0.00 - 17.64 | 0.00 - 17.64 | 0.00 - 17.64 | | |
| DR_00 | | | | 0,001 ² | < |
| heterozigoto | 30069 (87.4%) | 13199 (96.1%) | 43268 (89.9%) | | |
| homozigoto | 4352 (12.6%) | 533 (3.9%) | 4885 (10.1%) | | |
| B_00 | | | | 0,001 ² | < |
| heterozigoto | 31999 (93.0%) | 13099 (95.4%) | 45098 (93.7%) | | |
| homozigoto | 2422 (7.0%) | 633 (4.6%) | 3055 (6.3%) | | |
| A_00 | | | | 0,001 ² | < |
| Heterozigoto | 30679 (89.1%) | 12492 (91.0%) | 43171 (89.7%) | | |
| Homozigoto | 3742 (10.9%) | 1240 (9.0%) | 4982 (10.3%) | | |

A mediana do cPRA classe I aumentou no momento da inscrição ao longo dos anos ($r = 0.90$, $p < 0.001$) (Figura 7).

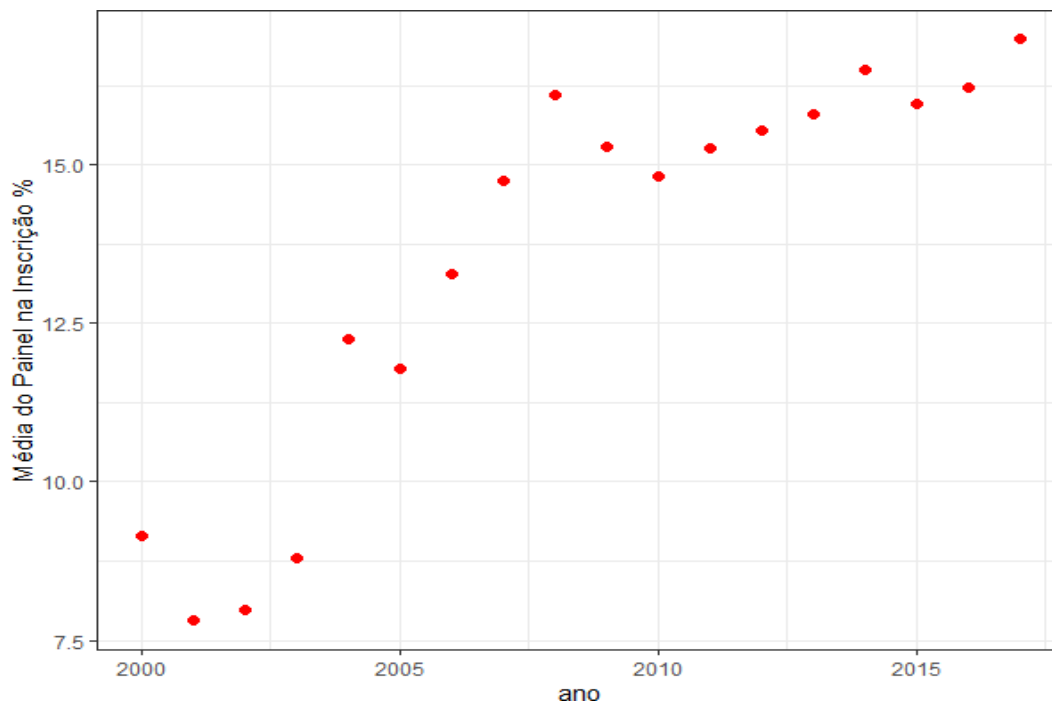


Figura 7. Média do Painel Classe na Inscrição em lista com doador falecido no Estado de São Paulo ao longo do tempo.

Modelos Tempo Dependente

Os modelos univariados de Kaplan-Meier mostram que a probabilidade de transplante foi maior nos grupos sanguíneos A e AB em comparação aos grupos B e O (Figura 8).

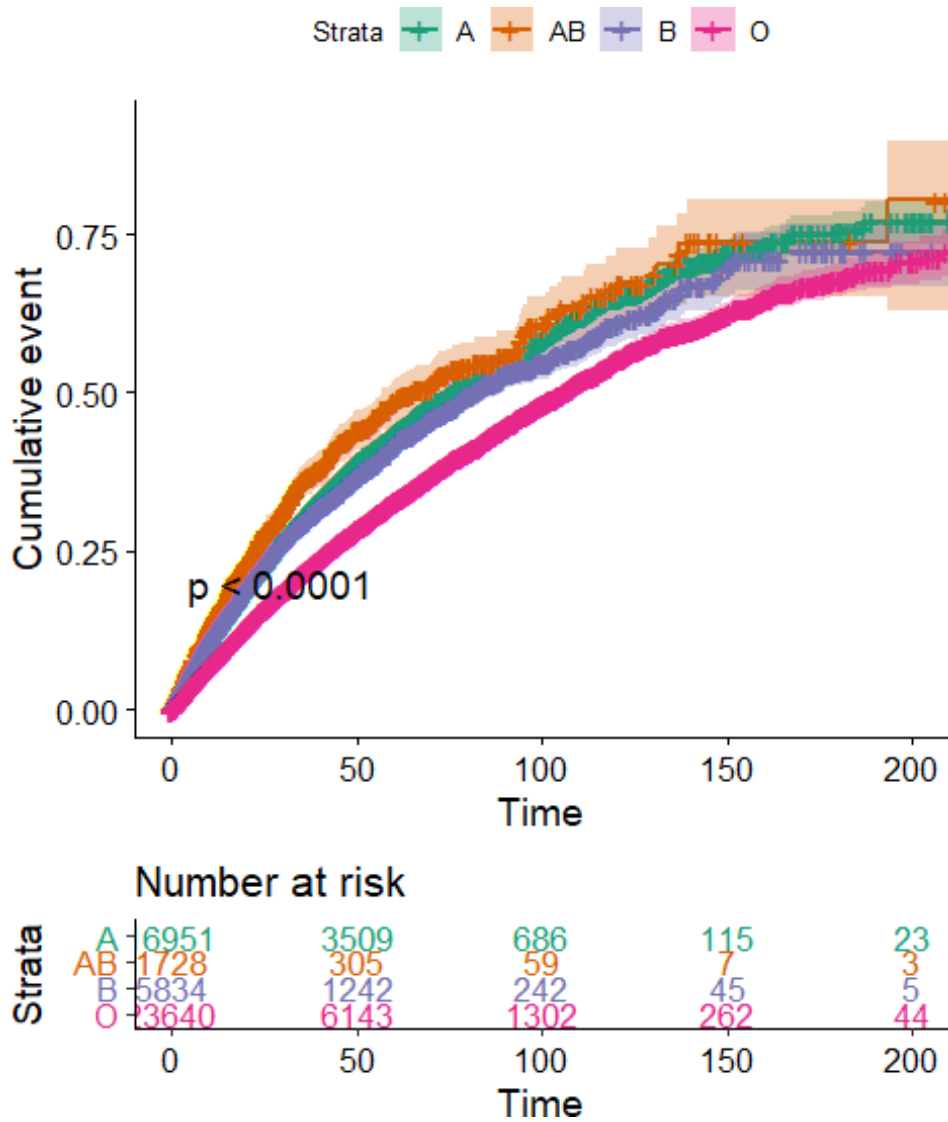


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de transplante estratificado pelo tipo sanguíneo.

A probabilidade de transplante foi maior no painel zero em comparação aos demais valores de PRA classe I (Figura 9).

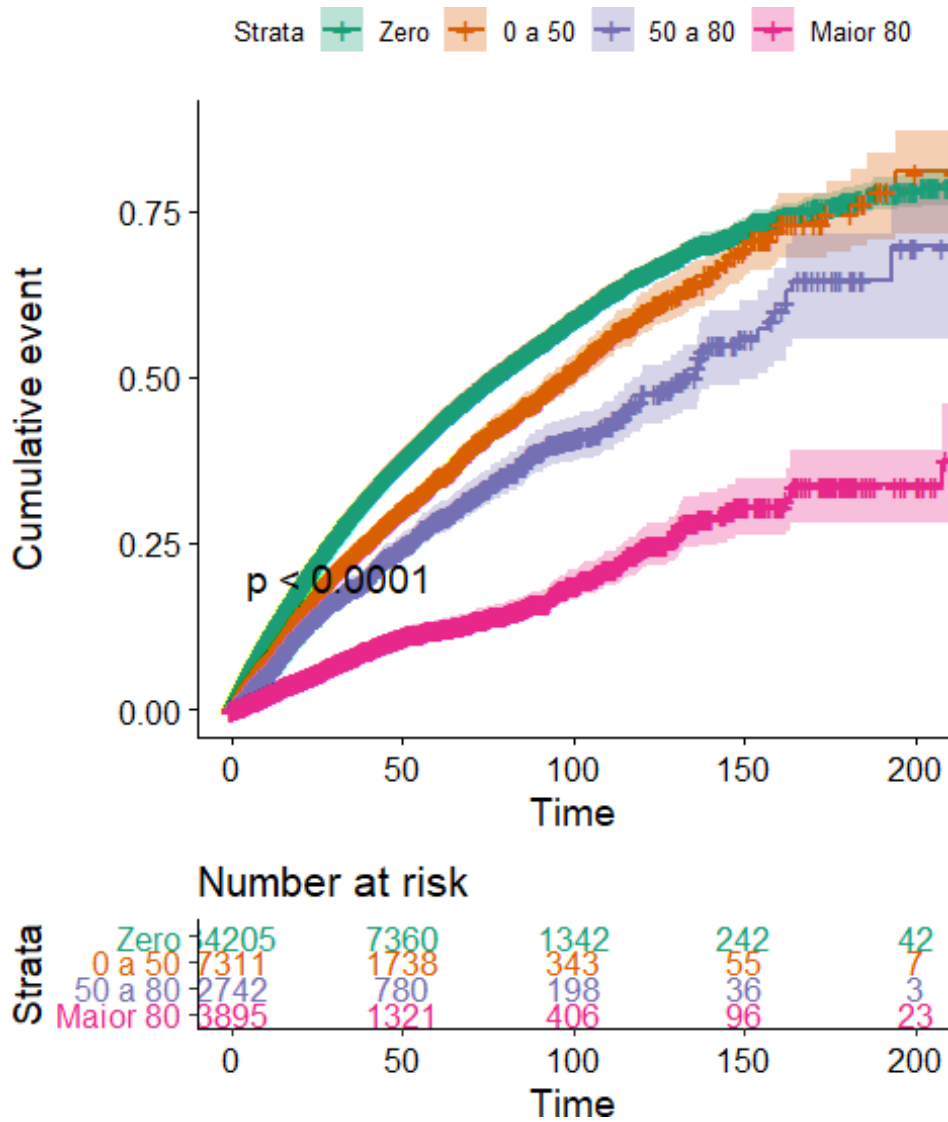


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de transplante estratificado pelo tipo painel classe I.

A probabilidade de transplante foi maior no heterozigoto para o HLA DR em comparação ao homozigoto em DR (Figura 10).

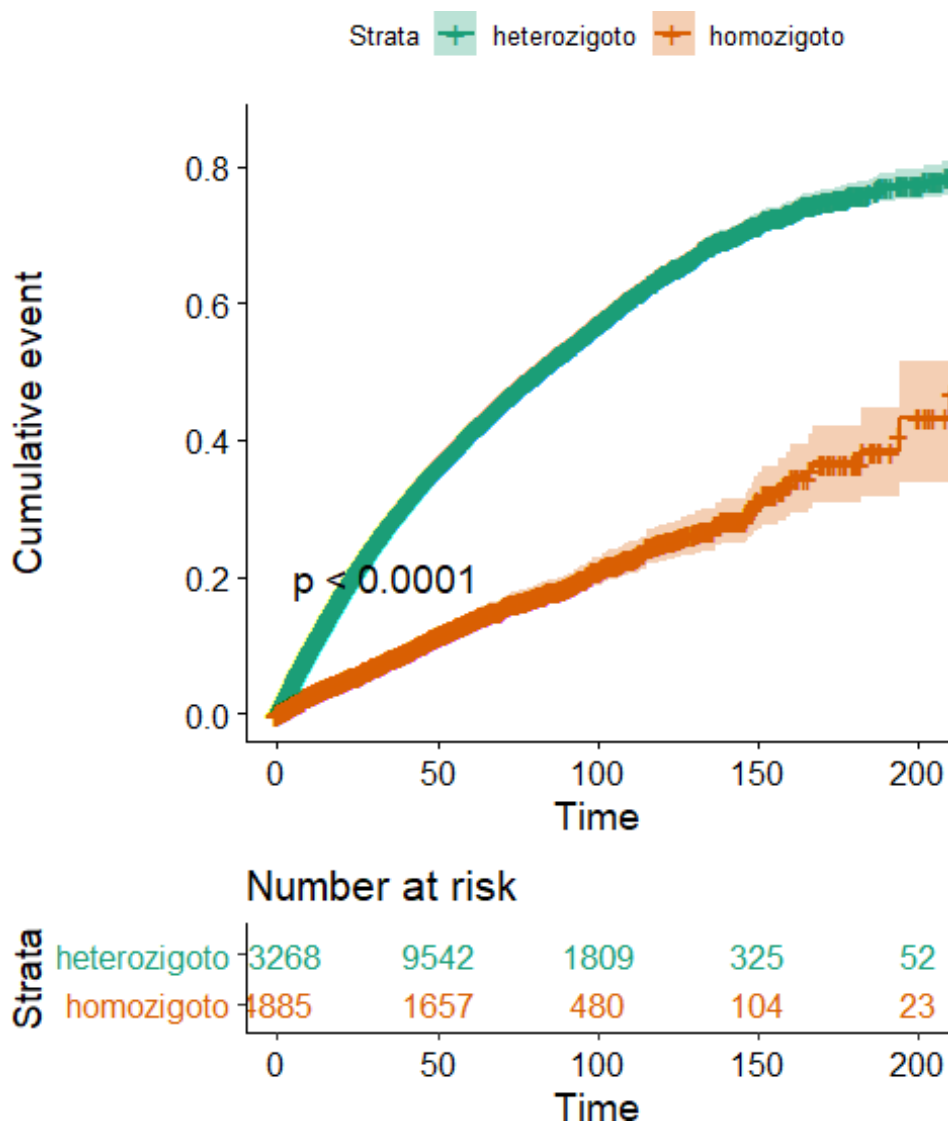


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de transplante estratificado pelo tipo DR (homozigoto ou heterozigoto).

A probabilidade de transplante foi maior nos indivíduos com idade menor que 18 anos e menor nos pacientes com idade superior a 60 anos (Figura 11).

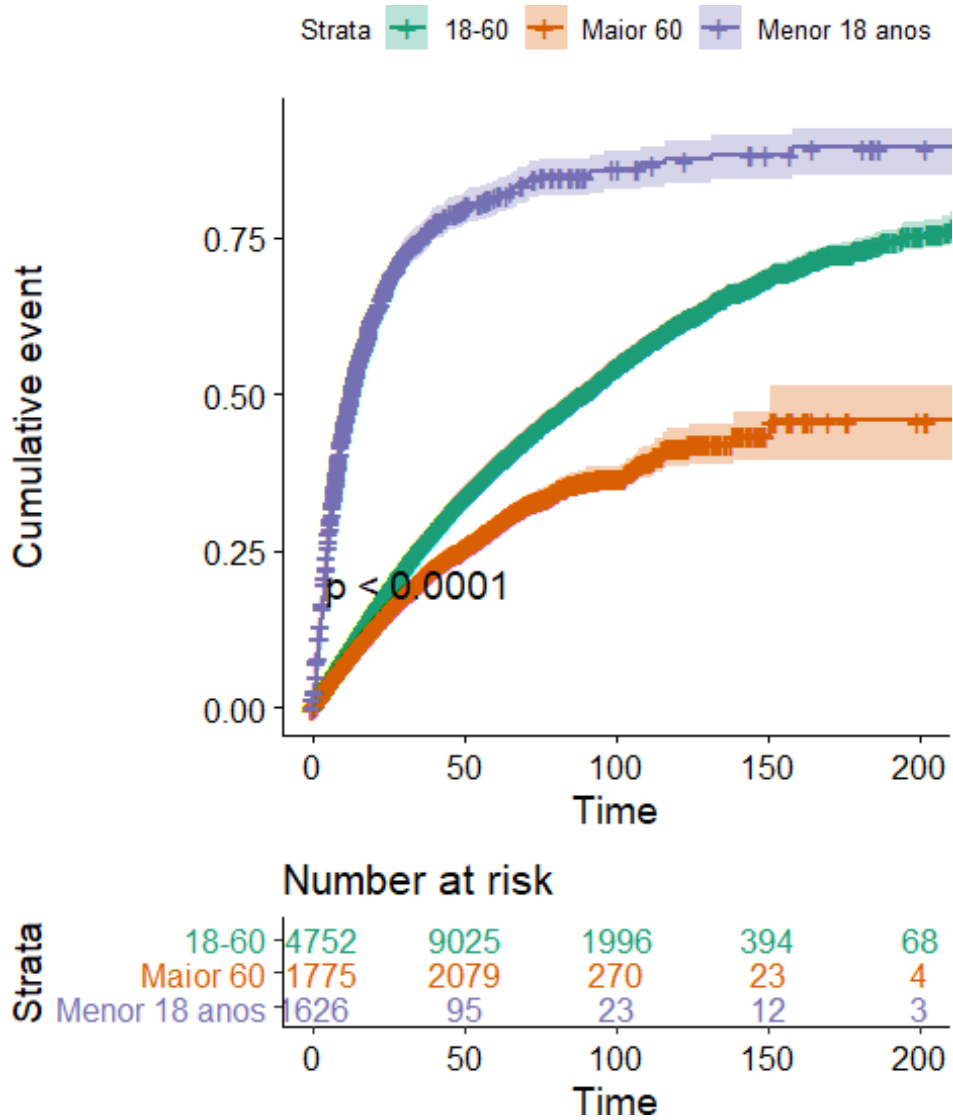


Figura 11. Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de transplante estratificado pela idade

A probabilidade de transplante foi maior nos pacientes com anticorpo anti-Hbc positivo em comparação aos negativos (Figura 12).

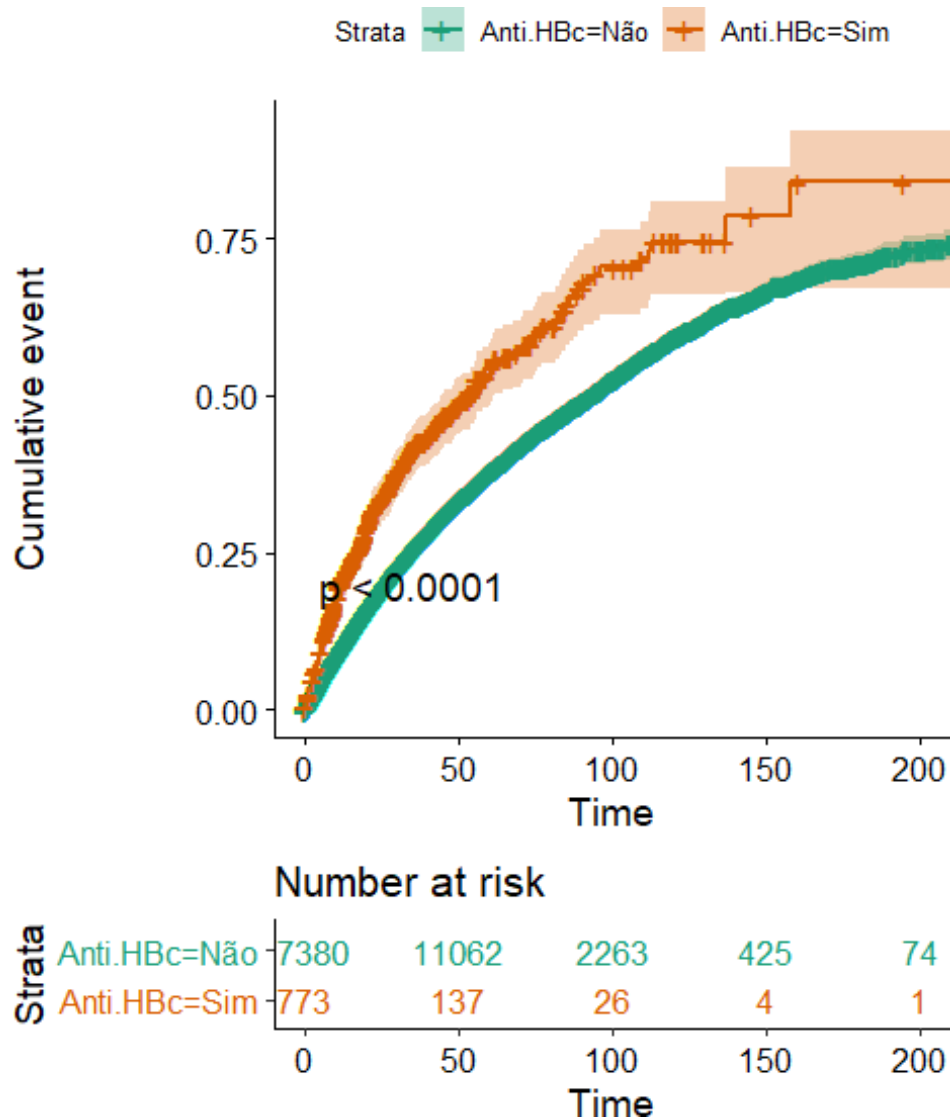


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de transplante estratificado pela positividade de anit-Hbc.

A probabilidade de transplante foi maior nas regionais do interior (Ribeirão e Campinas) em comparação com as regionais de São Paulo (USP e UNIFESP) (Figura 13).

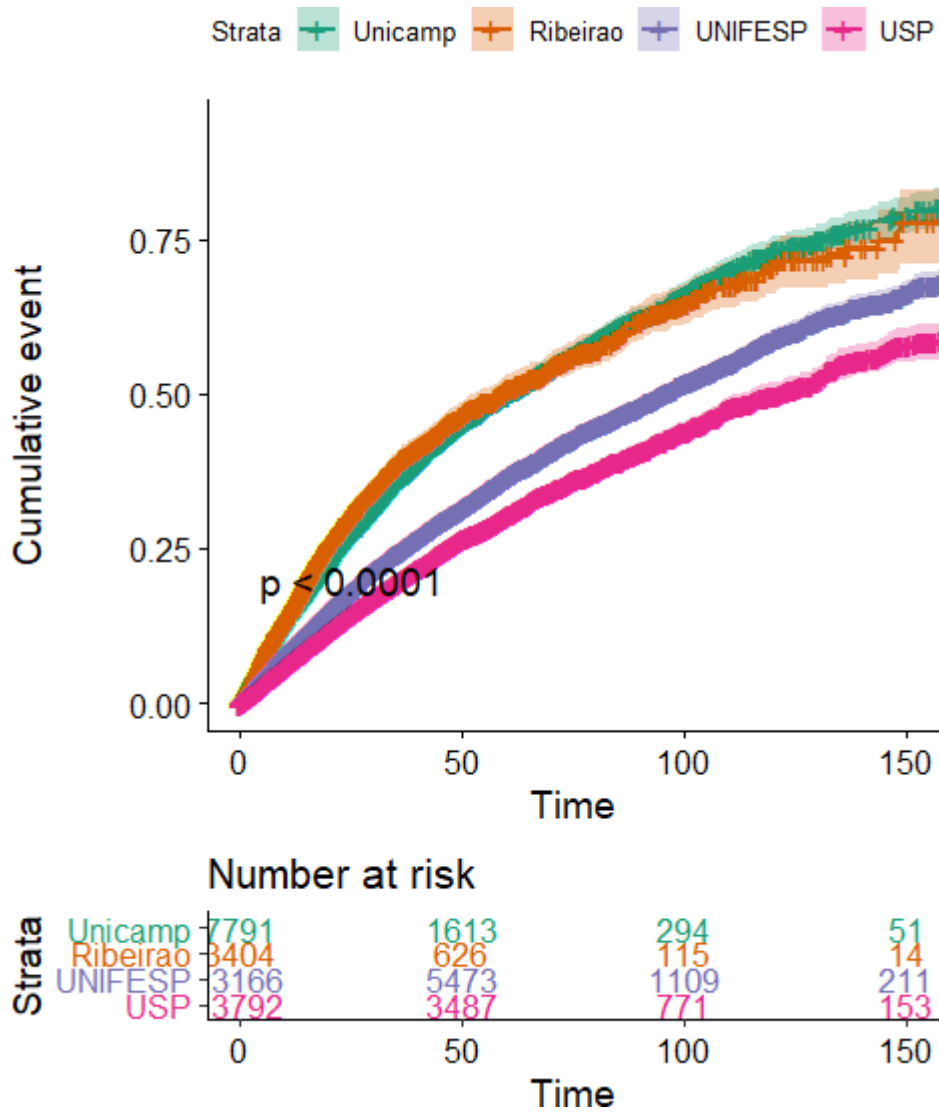


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier da probabilidade de transplante estratificado pelas regionais

Análise de Regressão de Cox

O modelo de Cox uni e multivariado selecionou as variáveis mais associadas a probabilidade de transplante: idade, regional, painel e frequência de HLA DR, B e A. A tabela 4 mostra os coeficientes dos modelos de Cox. A figura 14 mostra os coeficientes do modelo multivariado.

Tabela 4. Modelo uni e multivariado de Cox de preditores para o transplante renal

| <i>Predictors</i> | Univariado Cox | | | Multivariado Cox | | |
|------------------------------------|------------------|-------------|----------|------------------|-------------|----------|
| | <i>Estimates</i> | <i>CI</i> | <i>p</i> | <i>Estimates</i> | <i>CI</i> | <i>p</i> |
| Idade [entre 18 a 60] (referência) | | | | | | |
| Idade [Maior.60] | 0.68 | 0.65 – 0.72 | <0.001 | 0.69 | 0.65 – 0.73 | <0.001 |
| Idade [Menor.18] | 5.32 | 4.92 – 5.74 | <0.001 | 5.29 | 4.90 – 5.71 | <0.001 |
| Sexo [Masculino] | 0.99 | 0.95 – 1.04 | 0.761 | | | |
| TempoDialise [log] | 1.06 | 1.04 – 1.09 | <0.001 | 1.06 | 1.04 – 1.09 | <0.001 |
| Diabetes [Sim] | 0.97 | 0.92 – 1.02 | 0.228 | | | |
| Tipo ABO [A](referência) | | | | | | |
| Tipo ABO [AB] | 1.24 | 1.12 – 1.37 | <0.001 | 1.24 | 1.12 – 1.36 | <0.001 |
| Tipo ABO [B] | 0.97 | 0.91 – 1.03 | 0.348 | 0.97 | 0.91 – 1.03 | 0.353 |
| Tipo ABO [O] | 0.66 | 0.64 – 0.69 | <0.001 | 0.66 | 0.64 – 0.69 | <0.001 |
| Tx Previo [Sim] | 0.92 | 0.86 – 0.99 | 0.022 | 0.92 | 0.86 – 0.99 | 0.019 |
| Laboratório [FUNDERP] (referência) | | | | | | |
| Laboratorio [UNICAMP] | 1.02 | 0.94 – 1.10 | 0.613 | 1.02 | 0.94 – 1.10 | 0.638 |
| Laboratorio [UNIFESP] | 0.65 | 0.62 – 0.69 | <0.001 | 0.65 | 0.62 – 0.69 | <0.001 |
| Laboratorio [HCFMUSP] | 0.49 | 0.46 – 0.52 | <0.001 | 0.49 | 0.46 – 0.52 | <0.001 |
| Painel Zero (referência) | | | | | | |
| Painel [Entre_0_50] | 0.73 | 0.69 – 0.77 | <0.001 | 0.73 | 0.69 – 0.77 | <0.001 |
| Painel [Entre_50_80] | 0.57 | 0.51 – 0.63 | <0.001 | 0.57 | 0.51 – 0.63 | <0.001 |
| Painel [Maior_80] | 0.23 | 0.20 – 0.26 | <0.001 | 0.23 | 0.20 – 0.26 | <0.001 |
| Anti.HBc [Sim] | 2.15 | 1.89 – 2.45 | <0.001 | 2.15 | 1.88 – 2.45 | <0.001 |
| Frequencia HLA DR | 1.08 | 1.06 – 1.09 | <0.001 | 1.08 | 1.06 – 1.09 | <0.001 |
| Frequencia HLA B | 1.10 | 1.09 – 1.12 | <0.001 | 1.10 | 1.08 – 1.12 | <0.001 |
| Frequencia HLA A | 1.04 | 1.03 – 1.05 | <0.001 | 1.04 | 1.03 – 1.05 | <0.001 |
| DR_00 [homozigoto] | 0.36 | 0.32 – 0.40 | <0.001 | 0.36 | 0.32 – 0.40 | <0.001 |
| B_00 [homozigoto] | 0.79 | 0.71 – 0.87 | <0.001 | 0.78 | 0.71 – 0.86 | <0.001 |
| A_00 [homozigoto] | 0.96 | 0.89 – 1.03 | 0.241 | | | |
| Observations | 35117 | | | 35117 | | |
| R ² Nagelkerke | 0. | | | 0. | | |
| 403 | 0. | | | 0. | | |
| 4 | 03 | | | 03 | | |

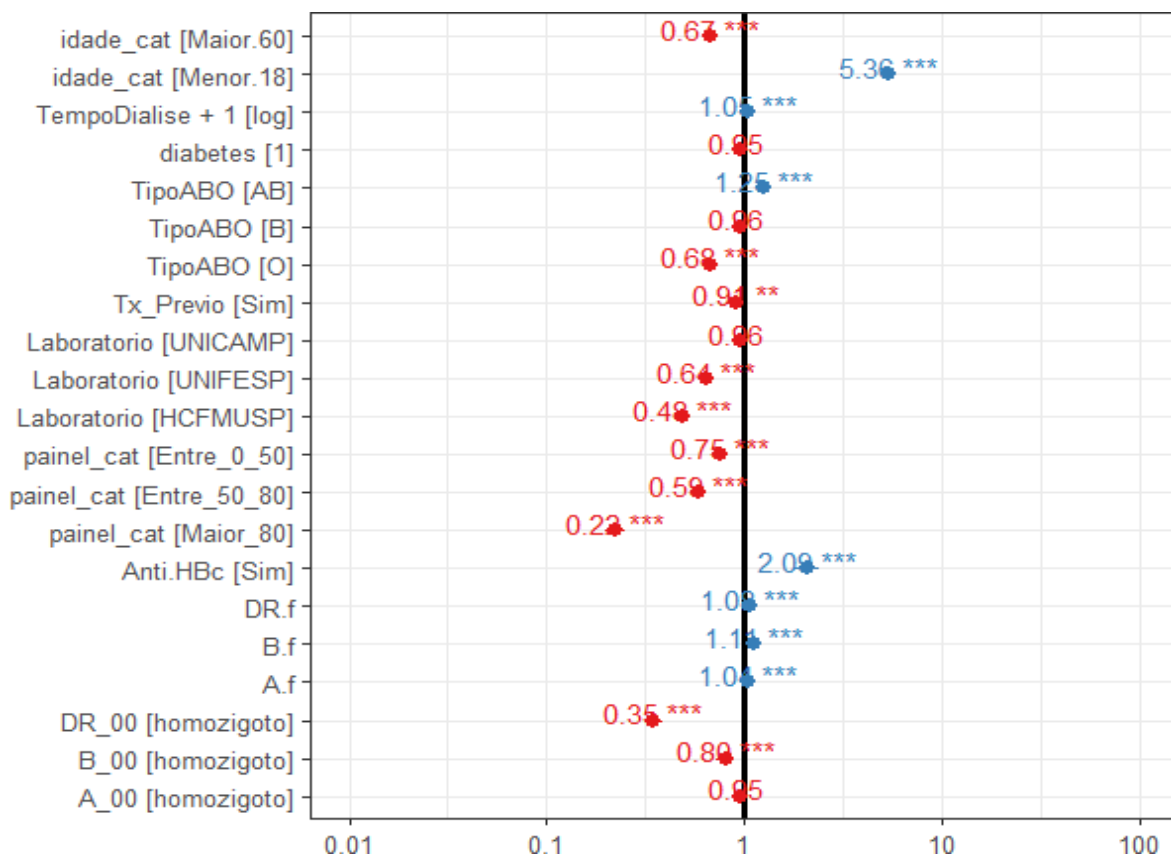


Figura 14. Modelo multivariado de Cox mostrando as variáveis associadas a maior probabilidade de transplante (azul) e as variáveis associadas a menor probabilidade (vermelho)

Validação do Modelo

O modelo de Cox multivariado final foi treinado em 75% dos dados (36.115) e validado em 25% dos dados (12.038) utilizados na construção do modelo, o que resultou em uma concordância de 0.70 (c-Index). A figura 14 mostra o delineamento da construção do modelo de Cox e sua validação (figura 15).

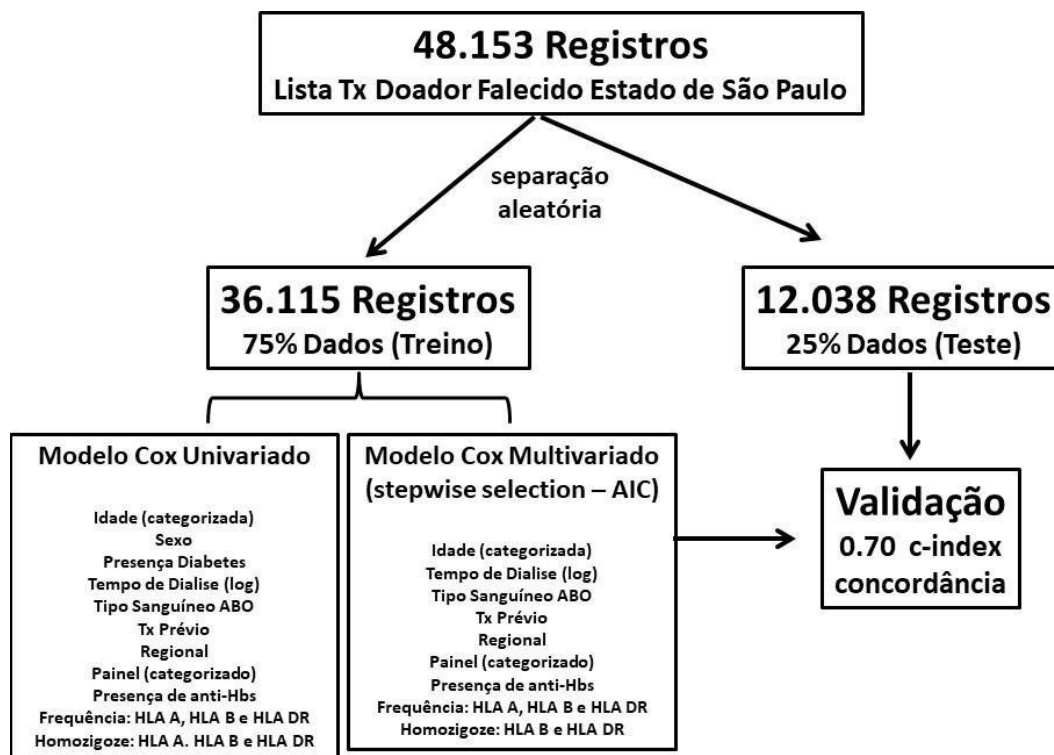


Figura 15. Construção do modelo de Cox uni e multivariado nos dados de treino e sua validação nos dados de teste

Análises de Sensibilidade

Para as análises de sensibilidade foram construídos modelos de Cox multivariado pelo método “stepwise selection” para as diferentes regionais em separado. Foram divididas as regionais em três categorias: interior (FUNDERP somadas a UNICAMP), UNIFESP e USP. Os coeficientes sofreram pequenas variações entre os modelos, porém não houve diferença nos resultados encontrados. O painel foi a principal variável preditiva e o grupo sanguíneo O continua aparecendo como fator negativo para a probabilidade de transplante. A idade maior que 60 anos reduz a capacidade de transplante e menor que 18 aumenta significativamente (Tabela 5). Houve uma queda da concordância nos três grupos analisados, porém sem diferenças entre eles respectivamente interior, USP e UNIFESP (c-index): 0.67, 0.69 e 0.68.

Tabela 5. Análise de sensibilidade mostrando um modelo de Cox multivariado para cada regional em separado: Interior (FUNDERP + UNICAMP), USP e UNIFESP.

| <i>Predictors</i> | Interior (FUNDERP +UNICAMP) | | | | USP | | | | UNIFESP | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------|----------|----------|------------------|-------------|----------|----------|------------------|-------------|----------|----------|
| | <i>Estimates</i> | <i>CI</i> | <i>I</i> | <i>p</i> | <i>Estimates</i> | <i>CI</i> | <i>I</i> | <i>p</i> | <i>Estimates</i> | <i>CI</i> | <i>I</i> | <i>p</i> |
| Idade [18 a 60 anos] (referência) | | | | | | | | | | | | |
| Idade [Maior.60] | 0.77 | 0.69 – 0.85 | <0.001 | | 0.70 | 0.63 – 0.78 | <0.001 | | 0.61 | 0.56 – 0.66 | <0.001 | |
| Idade [Menor.18] | 3.90 | 3.30 – 4.61 | <0.001 | | 7.41 | 6.42 – 8.56 | <0.001 | | 5.38 | 4.83 – 6.00 | <0.001 | |
| Sexo [Masculino] | 1.06 | 0.98 – 1.14 | 0.146 | | 0.91 | 0.83 – 1.00 | 0.041 | | | | | |
| Tempo Dialise [log] | 1.08 | 1.04 – 1.12 | <0.001 | | 1.07 | 1.02 – 1.12 | 0.003 | | 1.02 | 0.99 – 1.06 | 0.134 | |
| Tipo ABO [A](referência) | | | | | | | | | | | | |
| Tipo ABO [AB] | 1.10 | 0.91 – 1.32 | 0.315 | | 1.32 | 1.09 – 1.61 | 0.006 | | 1.33 | 1.14 – 1.54 | <0.001 | |
| Tipo ABO [B] | 0.94 | 0.84 – 1.06 | 0.319 | | 0.86 | 0.75 – 0.98 | 0.026 | | 1.03 | 0.94 – 1.13 | 0.573 | |
| Tipo ABO [O] | 0.72 | 0.67 – 0.78 | <0.001 | | 0.56 | 0.51 – 0.62 | <0.001 | | 0.71 | 0.67 – 0.76 | <0.001 | |
| Painel [Entre_0_50] | 0.72 | 0.65 – 0.79 | <0.001 | | 0.83 | 0.73 – 0.95 | 0.006 | | 0.75 | 0.69 – 0.82 | <0.001 | |
| Painel [Entre_50_80] | 0.57 | 0.48 – 0.68 | <0.001 | | 0.60 | 0.50 – 0.73 | <0.001 | | 0.58 | 0.50 – 0.67 | <0.001 | |
| Painel [Maior_80] | 0.20 | 0.16 – 0.25 | <0.001 | | 0.27 | 0.22 – 0.34 | <0.001 | | 0.21 | 0.17 – 0.25 | <0.001 | |
| Anti.HBc [Sim] | 1.95 | 1.53 – 2.48 | <0.001 | | 2.25 | 1.75 – 2.89 | <0.001 | | 2.02 | 1.66 – 2.47 | <0.001 | |
| Frequência HLA DR | 1.10 | 1.08 – 1.13 | <0.001 | | 1.08 | 1.05 – 1.10 | <0.001 | | 1.06 | 1.04 – 1.07 | <0.001 | |
| Frequência HLA B | 1.11 | 1.07 – 1.14 | <0.001 | | 1.11 | 1.07 – 1.15 | <0.001 | | 1.12 | 1.09 – 1.15 | <0.001 | |
| Frequência HLA A | 1.03 | 1.02 – 1.04 | <0.001 | | 1.03 | 1.02 – 1.05 | <0.001 | | 1.06 | 1.05 – 1.07 | <0.001 | |
| DR_00 [homozigoto] | 0.57 | 0.47 – 0.68 | <0.001 | | 0.31 | 0.24 – 0.40 | <0.001 | | 0.26 | 0.22 – 0.31 | <0.001 | |
| B_00 [homozigoto] | 0.65 | 0.54 – 0.77 | <0.001 | | | | | | 0.90 | 0.78 – 1.03 | 0.119 | |
| A_00 [homozigoto] | 0.87 | 0.76 – 1.00 | 0.04 | | | | | | | | | |
| Observations | 8262 | | | | 9943 | | | | 16930 | | | |
| R ² Nagelkerke | 0.289 | | | | 0.432 | | | | 0.397 | | | |

Análise de Risco Competitivo

Há o risco de que os modelos de Cox e Kaplan-Meier superestimem a probabilidade de transplante ao tratar os óbitos e remoção de lista como censura. Então, considerando os quatro diferentes desfechos possíveis (permanecer em lista, transplante, remoção de lista ou óbito) foi construído um modelo de regressão utilizando o risco competitivo conforme descrito por Fine & Gray¹⁵. A distribuição dos eventos no período foi proporcional entre as quatro categorias (Figura 15).

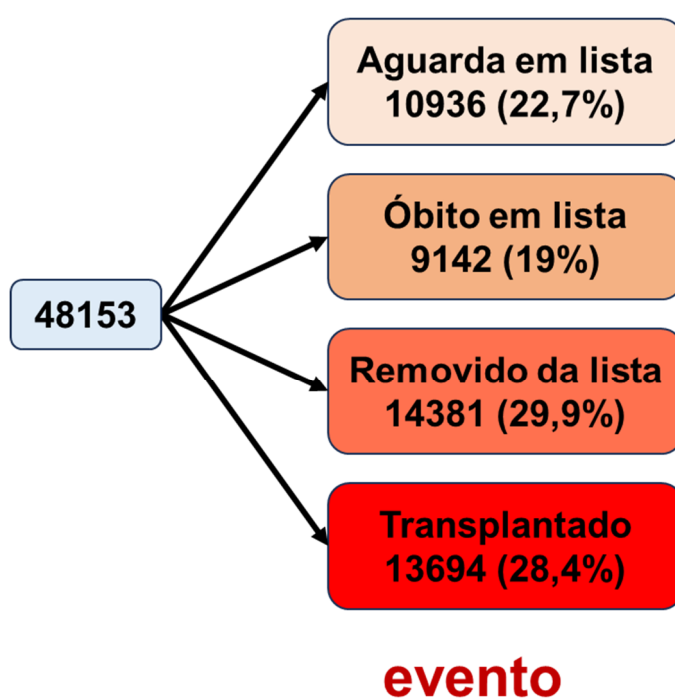


Figura 15. Distribuição dos eventos nos pacientes em lista de Transplante renal com doador falecido no Estado de São Paulo no período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2017.

Os pacientes removidos de lista podem ser reinscritos e foram considerados como novos casos. Não foi possível identificar pelos registros anônimos dos casos os pacientes que foram reinscritos. A maioria dos casos removidos (84,9%) deu-se devido ao tempo inativo maior que 365 dias, ocasião em que pela legislação de São Paulo¹¹ são automaticamente removidos do sistema de transplante (tabela 6).

Tabela 6. Descrição dos motivos que levaram a remoção em lista nos pacientes candidatos a transplante com doador falecido no Estado de São Paulo. Total de casos removidos em lista de 15.466 no período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2020.

| Motivo da Remoção | Total (N=15466) |
|--|--------------------|
| Abandonou o tratamento | 93 (0.6%) |
| Função renal recuperada | 214 (1.4%) |
| Não quer ser transplantado | 601 (3.9%) |
| Removido (inscrição duplicada) | 17 (0.1%) |
| Removido (falta de atualização > 365 dias) | 13129 (84.9%) |
| Removido administrativo | 62 (0.4%) |
| Removido pela equipe | 260 (1.7%) |
| Removido sem condições clínicas | 418 (2.7%) |
| Transferido de Equipe | 6 (0.0%) |
| Transferido para outro Estado | 666 (4.3%) |

Foi construído um modelo de risco competitivo considerado como eventos competitivos a remoção da lista ou óbito e como desfecho o transplante (Tabela 7).

Tabela 7. Modelo de Regressão de Risco Competitivo para Transplante considerando como eventos competitivos a remoção da lista ou óbito e como desfecho o transplante.

| | | exp(coef) | exp(-coef) | 2.5% | 97.5% |
|---|------------------------|------------------|-------------------|-------------|--------------|
| # | DR.f | 1.081 | 0.925 | 1.047 | 1.115 |
| # | B.f | 1.068 | 0.936 | 1.020 | 1.119 |
| # | A.f | 1.032 | 0.969 | 1.014 | 1.052 |
| # | idade_cat_Maior.60 | 0.611 | 1.636 | 0.530 | 0.705 |
| # | idade_cat_Menor.18 | 4.596 | 0.218 | 3.679 | 5.742 |
| # | TipoABO_AB | 1.325 | 0.755 | 1.030 | 1.704 |
| # | TipoABO_B | 1.044 | 0.958 | 0.886 | 1.231 |
| # | TipoABO_O | 0.735 | 1.360 | 0.656 | 0.825 |
| # | Tx_Previo_Sim | 1.001 | 0.999 | 0.844 | 1.188 |
| # | Laboratorio_UNICAMP | 0.780 | 1.281 | 0.629 | 0.969 |
| # | Laboratorio_UNIFESP | 0.655 | 1.527 | 0.571 | 0.750 |
| # | Laboratorio_HCFMUSP | 0.537 | 1.862 | 0.461 | 0.625 |
| # | painel_cat_Entre_0_50 | 0.669 | 1.496 | 0.571 | 0.783 |
| # | painel_cat_Entre_50_80 | 0.590 | 1.695 | 0.456 | 0.763 |
| # | painel_cat_Maior_80 | 0.367 | 2.723 | 0.280 | 0.482 |
| # | Anti.HBc_Sim | 3.179 | 0.315 | 2.313 | 4.368 |
| # | diabetes_X1 | 1.222 | 0.818 | 1.056 | 1.414 |

Exp(coef): coeficiente da regressão (OR); 2.5% e 97.5%: intervalo de confiança 95%

Notamos que os coeficientes da regressão são muito próximos aos valores obtidos pela regressão de Cox do modelo multivariado. Desta forma, por ser um modelo mais simples, optamos por permanecer com o modelo de Cox para as análises explicativas e de predição.

Predição da Probabilidade de Transplante

A probabilidade de transplante pode ser estimada em qualquer tempo utilizando o modelo de Cox final multivariado completo. Simulamos sete condições clínicas para estimar a probabilidade de transplante ao fim de 12, 24, 36 e 48 meses. Nas situações clínicas dos exemplos simulamos diferentes regionais, diferentes grupos sanguíneos e diferentes estados imunológicos (diferentes cPRA). Mantivemos a mesma frequência de HLA nas classes A, B e DR. Os dados simulados estão na Tabela 8.

Tabela 8. Dados de casos simulados usados para estimar a probabilidade de transplante com o modelo de Cox.

| Id | Idade | Tempo Dialise | Tipo ABO | TxPrevio | Regional | Painel | Anti.HBc | Diabetes | DR.f | B.f | A.f |
|-----------|--------------|--------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-------------|------------|------------|
| 1 | 18.a.60 | 12 | O | Não | FUNDERP | Zero | Não | Não | 3.9 | 0.84 | 1.76 |
| 2 | 18.a.60 | 12 | O | Não | UNIFESP | Zero | Não | Não | 3.9 | 0.84 | 1.76 |
| 3 | 18.a.60 | 12 | O | Não | HCFMUSP | Zero | Não | Não | 3.9 | 0.84 | 1.76 |
| 4 | 18.a.60 | 12 | O | Não | FUNDERP | Entre 0 e 50 | Não | Não | 3.9 | 0.84 | 1.76 |
| 5 | Maior.60 | 12 | O | Não | UNIFESP | Entre 50 e 80 | Não | Não | 3.9 | 0.84 | 1.76 |
| 6 | Menor.18 | 12 | O | Não | UNIFESP | Zero | Não | Não | 3.9 | 0.84 | 1.76 |
| 7 | 18.a.60 | 12 | AB | Não | UNIFESP | Zero | Não | Não | 3.9 | 0.84 | 1.76 |

Dr.f: frequência HLA DR; B.f: frequência HLA B; A.f: frequência HLA A

Para os sete exemplos simulados observamos no caso do paciente de idade menor que 18 anos a maior probabilidade de transplante dentre os analisados: 39% em 12 meses e 87% em 48 meses. Para um paciente de painel zero, tipo sanguíneo O na regional da FUNDERP a probabilidade é 13% em 12 meses e 45% em 48 meses. Para o mesmo paciente na UNIFESP e USP respectivamente os tempos foram: 9% e 7% em 12 meses e 32% e 25% em 45 meses. O painel elevado reduziu a probabilidade de transplante, por exemplo, para tipo O na UNIFESP com painel entre 50-80% para 4% em 12 meses e 15% em 48 meses. O tipo sanguíneo AB eleva a probabilidade de transplante, por exemplo, na UNIFESP com painel zero foi de 15% em 12 meses e 49% em 48 meses (Tabela 9, Figura 16).

Tabela 9. Estimativa da probabilidade de transplante em casos simulados obtidos pela predição do modelo de Cox.

| | 12 meses | 24 meses | 36 meses | 48 meses | Descrição |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| 1 | 13% | 25% | 36% | 45% | Tipo O FUNDERP painel Zero |
| 2 | 9% | 17% | 25% | 32% | Tipo O UNIFESP painel Zero |
| 3 | 7% | 13% | 19% | 25% | Tipo O USP painel Zero |
| 4 | 10% | 20% | 28% | 36% | Tipo O FUNDERP Painel 0 – 50 |
| 5 | 4% | 8% | 11% | 15% | Tipo O UNIFESP painel 50-80 |
| 6 | 39% | 64% | 79% | 87% | Idade < 18 anos UNIFESP |
| 7 | 15% | 28% | 40% | 49% | Tipo AB UNIFESP painel zero |

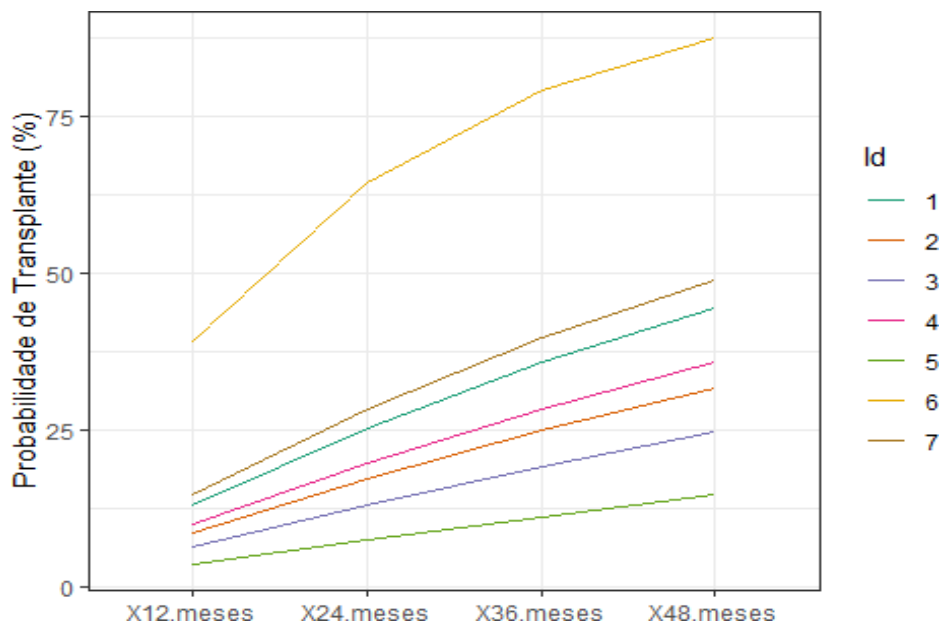


Figura 16. Estimativa da probabilidade de transplante em casos simulados obtidos pela predição do modelo de Cox.

Calculador da Probabilidade de Transplante

Um calculador para simular todas as condições para a probabilidade de transplante utilizando o modelo de Cox pode ser acessado em:

https://transplantmodels.shinyapps.io/time_list_in_tx/

Neste modelo de calculador disponível on-line informam-se as variáveis: Idade, Tempo de Diálise, Regional de Referência, Tipo ABO, Presença de Diabetes e Transplante prévio, Frequência de HLA A, B e DR e Homozigose nos HLA A, B e DR. Deve-se informar o tempo em meses para obter a probabilidade de transplante naquele tempo informado. Evoluções da ferramenta devem disponibilizar a frequência HLA informando apenas os valores do HLA.

Predição do Tempo em Lista para Transplante

Machine Learning é aprendizado de máquina, um conceito associado à inteligência artificial. Usamos essa tecnologia para cruzar dados e poder acompanhar o tempo de espera para transplante RENAL. Desta forma nasceu o app Keros. **Hoje o Keros é focado em São Paulo**, mas futuramente estará em todo Brasil. Assim, todos os médicos poderão pensar no tratamento do seu paciente de acordo com o tempo na fila de espera de transplante. App keros. Uma ideia que tem total apoio da EMS.

| | | | |
|------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Idade: 18.a.60 | Tipagem ABO: O | Transplante Previo?: Não | Regional Referencia: FUNDERP |
| PRA classe I: Zero | Diabetes Receptor?: Não | Presença de anti_HBc?: Sim | Tempo Dialise (meses): 0 12 120 |
| HLA DR locus 1: 04 | HLA DR locus 2: 08 | HLA B locus 1: 08 | HLA B locus 2: 13 |
| HLA A locus 1: 02 | HLA A locus 2: 03 | Selecione o tempo para a Previsao (meses): 12 120 | |

A Probabilidade de Transplante é: 27 % Em 12 meses

Discussão

Neste estudo analisamos o Banco de Dados do maior Estado em número de transplantes do Brasil compreendendo um período de 17 anos. Aproximadamente 1/3 dos pacientes foram transplantados no período analisado e a probabilidade de transplante foi maior nos primeiros 50 meses. O tempo mediano de transplante foi de 26 meses sendo menor que 48 meses apresentado pelo Sistema de alocação Americano³⁵. Obteve-se um modelo preditivo que foi capaz de prever o tempo de espera em lista com ótima concordância em validação interna (c-index = 0.70).

Os três principais fatores que reduziram a chance de transplante foram: PAINEL > 80%: 0.20 0.23 0.26 , pertencer a regional FMUSP: 0.46 0.49 0.52 e o tipo sanguíneo O: 0.64 0.66 0.69 . Os três fatores que se associaram a maior chance de transplante foram: idade < 18 anos: 4.90 5.29 5.71 , presença de sorologia positiva para anti-HBc: 1.88 2.15 2.45 e o tipo sanguíneo AB: 1.12 1.24 1.36 .

Na presente análise as mulheres foram associadas a uma menor frequência de transplante na análise univariada, porém sem diferenças entre os sexos na análise final multivariada. Este fato pode estar associado à presença do painel mais alto nas mulheres devido a gestação. A análise étnica não mostrou benefícios de nenhuma categoria, apesar da ocorrência de uma menor frequência de transplantes na raça negra na análise univariada. Nos Estados Unidos os pacientes dos grupos raciais negros e hispânicos tem maior probabilidade de estarem inativos em lista reduzindo, assim, sua probabilidade de transplante³⁶. Este estudo não foi desenhado para abordar o acesso ao transplante de categorias étnicas, porém, podem ser objeto de investigações futuras.

A idade menor que 18 anos associou-se a uma chance de transplante maior porque os receptores nesta faixa etária tem prioridade em lista semelhante sistemas de alocação em outros países¹⁸. Os receptores maiores de 60 anos tiveram uma chance 31% (0.65 0.69 0.73) menor de transplante, possivelmente pela menor condição clínica nesta faixa etária semelhante a coorte da França³⁷. A nível mundial verifica-se algumas estratégias para ampliar as chances de transplante nos receptores maiores de 60 anos. O Programa Sênior Europeu é uma dessas iniciativas, onde seleciona-se os doadores com idade maior ou igual a 65 anos para os receptores com a mesma faixa etária³⁸.

O grupo sanguíneo O associou-se a uma chance 31% (0,64-0,66-0,69) menor de transplante como relatado na literatura³⁹, onde estes pacientes tendem a se acumular em lista. Uma possível explicação é que os doadores do grupo O são mais frequentemente alocados para os receptores priorizados e os com zero incompatibilidades no HLA. Os grupos sanguíneos A e AB tem vantagens na lista em relação aos grupos O e B como também constatado no Sistema Europeu^{37,40} e Americano^{41,42}.

O painel de reatividade elevado apresenta uma menor chance de transplante sendo 77% (0,20-0,23-0,26) menor no painel superior a 80%. Estes resultados são semelhantes ao Sistema de alocação Americano⁴² e Francês³⁷. Apesar da maior pontuação para os pacientes sensibilizados, estes frequentemente apresentam prova cruzada positiva explicando a sua reduzida chance de transplante. Outras formas de alocação foram discutidas para os pacientes sensibilizados como programas especiais baseados na alocação por meio de antígenos aceitáveis, programas de doação pareada, protocolos de dessensibilização ou uma combinação dos dois últimos^{43,44}. Adicionalmente o número de novos inscritos com painel elevado tem aumentado nos últimos anos o que reflete o acúmulo de sensibilizados em lista.

O estudo mostrou uma maior chance de transplante nos centros com menor número de pacientes inscritos. Os dois centros do interior do Estado (UNICAMP e FUNDERP) apresentaram maior chance de transplantes comparados aos dois centros da capital do Estado (UNIFESP e FMUSP). Este fato foi demonstrado nas análises univariadas dependentes ou não do tempo e no modelo multivariado de Cox. Não houve grandes variações dos fatores preditivos entre os centros regionais nas análises de sensibilidade.

O fenótipo do HLA influencia na chance de transplante. A opção pela derivação da frequência esperada do HLA ao invés do uso da variável categórica se deu pela necessidade da redução do número de categorias, já que os HLA A, B e DR somam 68 categorias principais (Anexo II). Desta forma, um elevado número de preditores seria incorporado ao modelo reduzindo sua capacidade preditiva e explicativa. No presente estudo o fenótipo HLA foi calculado pelo produto da frequência de cada alelo para a população de São Paulo¹² sendo estimada a

frequência DR, B e A. A tradução clínica é que um valor mais alto de frequência HLA indica a maior de ocorrência daquela combinação na população. A presença de um fenótipo mais frequente associou-se a uma maior chance de transplante nos três grupos de HLA sendo maior no DR, intermediária no HLA B e menor no HLA A, seguindo o critério de alocação em lista. Por exemplo, para cada grau de frequência comum no HLA DR a chance de transplante aumenta oito vezes. Resultados semelhantes foram encontrados no Sistema de alocação Americano que também utiliza pontuações para o HLA com prioridade para o DR⁴².

O Sistema de distribuição por HLA não deveria favorecer nenhum grupo já que a frequência HLA nos receptores é teoricamente igual a população dos doadores, porém os pacientes com HLA mais frequentes são transplantados mais rápido.

Outro fator significativo para o aumento da chance de transplante foi a presença de sorologia positiva para anti-HBc. Isto se deve ao Sistema de alocação que reserva os órgãos com sorologia positiva para anti-Hbc para os receptores com esta condição e para os vacinados (anti-Hbs positivos)²⁹.

Os receptores de tipo sanguíneo O e aqueles com idade superior a 60 anos se apresentam como os mais desfavorecidos em lista, sugerindo que novas estratégias devam ser estudadas para atender estes receptores, bem como a necessidade de um olhar mais aprofundado para diferenças regionais encontradas.

Modelo Preditivo

Existem na área da saúde inúmeras bases de dados disponibilizados em registros eletrônicos que devem ser melhor analisadas com a elaboração de modelos preditivos. No transplante, importantes desfechos a serem analisados são a perda do enxerto, a função renal e a probabilidade de transplante. Cita-se o iBox: um algoritmo desenvolvido pelo modelo de Cox com validação interna para prever a perda do enxerto numa coorte de pacientes transplantados na França com aproximadamente 4000 pacientes⁴⁵. Este escore de perda do enxerto foi considerado o melhor preditor de evolução do enxerto até o momento⁴⁵. Os modelos de Cox são bastante utilizados no transplante, pois incorporam o tempo

até o evento^{20,46}. De forma semelhante o KDPI, (“Kidney Donor Profile Index”)²⁰ que prevê o risco de perda do enxerto baseado em características do doador, foi derivado da base de dados Americana do SRTR (“Scientific Registry of Transplant Recipients”) e utiliza o modelo de Cox como escore preditor com boa acurácia. Realizou-se uma validação do KDPI com uma coorte mais recente do SRTR mostrando que o poder discriminante do primeiro algoritmo continua satisfatório⁴⁷.

No presente estudo, foi possível construir um modelo preditivo para o tempo de espera em lista utilizando os dados de 75% da amostra num modelo de Cox multivariado. Este modelo considerou as variáveis clínicas disponíveis no momento da inscrição do paciente em lista e foi validado em 25% dos dados não utilizados para a construção do modelo (validação interna) obtendo uma concordância de 0.70. Os modelos preditivos são considerados úteis clinicamente quando apresentam valor de estatística-c (c-index) superior a 0.70 e considerados muito robustos quando os valores são maiores que 0.80⁴⁸. Utilizado em outras áreas como na oncologia, os resultados de predição encontrados geralmente estão entre 0.60 a 0.70⁴⁹. Já no algoritmo iBox o valor de estatística-c foi superior a 0.80⁴⁵. Desta forma, o valor de escore obtido no presente estudo por validação interna (0.70) nos permite dizer que o modelo construído tem uma boa acurácia em prever o tempo de espera em lista. Estudo similar na população americana usando a Base de Dados do SRTR (“Scientific Registry of Transplant Recipients”) com 163.636 casos em lista usando preditores semelhantes ao presente estudo criou um modelo preditivo com c-index variando de 0.64 a 0.73⁵⁰. Desta forma os algoritmos preditores de tempo de espera superam o tempo mediano em lista que é a única previsão que temos sem um modelo estatístico mais acurado^{37,50}.

Aplicações Práticas e futuras direções

A aplicação prática deste modelo preditor é a disponibilização do algoritmo capaz de prever com boa acurácia a chance do transplante no momento da inscrição em lista. Este algoritmo pode ser disponibilizado em calculadores online, por aplicativos ou incorporado na própria base de dados da central de

transplantes. Como exemplo, disponibilizou-se um calculador de probabilidade de transplante on-line (Anexo V). A maior previsibilidade do transplante pode aperfeiçoar a frequência de realização dos exames de investigação ou modificar a política de alocação para pacientes com reduzidas chances de transplante como os sensibilizados. Também identificou-se que os pacientes com homozigose no sistema HLA são desfavorecidos em lista e que modificações no atual algoritmo de seleção poderiam melhorar a alocação para este grupo de pacientes.

Por parte dos profissionais de saúde, o conhecimento dos fatores relacionados ao tempo em lista pode aperfeiçoar a realização dos exames periódicos e até mesmo levar a uma discussão sobre mudanças nas políticas de alocação de órgãos, tais como, as políticas para favorecer os pacientes sensibilizados com painel elevado ou medidas para ajustar os prejuízos aos pacientes do tipo sanguíneo O. Pode-se, ainda, discutir mudanças na alocação de doadores com alta performance (KDPI <20%) para receptores mais jovens a exemplo do sistema de alocação Americano e reservar os doadores maiores de 65 anos para os receptores mais idosos a exemplo do Programa Sênior Europeu.

Em relação ao receptor, verifica-se que o conhecimento deste sobre a dinâmica da lista de transplante é limitada. Um estudo no Reino Unido mostrou um grande desconhecimento dos pacientes sobre o funcionamento da lista de espera e que uma parcela destes pacientes não sabia sequer que estavam listados para transplante⁵¹. Um melhor entendimento da dinâmica da lista de espera pode contribuir no conhecimento do processo de seleção/transplante pelo paciente. Sem dúvida é necessário um trabalho maior no acesso à informação e no entendimento da dinâmica de lista para os pacientes.

A análise de Bancos de Dados públicos de seleção para transplantes deve passar por uma análise periódica a fim de validar se os critérios de alocação previamente estabelecidos estão sendo atingidos e também para avaliar se alguma categoria está sendo beneficiada ou prejudicada.

Pontos Fortes

Os pontos fortes deste estudo referem-se a amostra utilizada para análise e o resultado alcançado. Em relação ao primeiro ponto, o estudo utilizou-se de um banco de dados robusto, com 54.055 registros e com poucos dados faltosos (51 registros do total apresentaram dados incompletos). Em relação ao resultado alcançado, o estudo apresentou a construção um modelo preditivo para o tempo de espera em lista com boa acurácia em validação interna e com a possibilidade de aplicação prática imediata do algoritmo com pequenos ajustes de programação.

Limitações

Em um primeiro momento o estudo pode ser considerado limitado pela análise apenas da base de Dados do Estado de São Paulo. Os pacientes removidos de lista e os óbitos foram incluídos na cesura da análise dos modelos de sobrevida de Cox. Entretanto, houve um limitado impacto deste fator corroborado pela boa acurácia obtida pelo modelo de Cox e confirmada em validação interna e nas análises de sensibilidade. O modelo de risco competitivo⁵² não trouxe vantagens adicionais, assim, optou-se pelo modelo mais simples de regressão de Cox. Ademais os modelos de risco competitivo são mais difíceis de serem interpretados por não especialistas³⁷. Uma limitação do banco de dados da central de São Paulo é que não há a possibilidade de informação de óbito após a remoção de lista, fato que pode ter subestimado o número de óbitos em lista.

Conclusões

Os pacientes contemplados com transplante com doador falecido no Estado de São Paulo representam aproximadamente 1/3 dos pacientes em lista no país, sendo 26 meses o tempo mediano de transplante. O sistema de alocação foi efetivo em priorizar os receptores menores de 18 anos e os pacientes com maior compatibilidade no sistema HLA. Identificou-se grupos de pacientes com reduzidas chances de transplante como os sensibilizados, aqueles do grupo sanguíneo O e os pacientes com homozigose no sistema HLA. Novas medidas podem ser estudadas para estes grupos de receptores. Diferenças regionais foram encontradas favorecendo os centros com menor número de pacientes inscritos.

Foi possível construir um modelo preditivo capaz de prever o tempo de espera em lista com boa acurácia e validação interna. A aplicação prática deste modelo é a disponibilização do algoritmo em calculadores on-line por aplicativos ou incorporado na própria base de dados da central de transplante, para prever o tempo até o transplante superando o tempo mediano, anteriormente a única métrica disponível. A previsibilidade do transplante pode aperfeiçoar a frequência de realização dos exames de investigação ou modificar a política de alocação para pacientes com reduzidas chances de transplante tais como os sensibilizados.

Referências

1. Salgado Filho N, Brito DJA. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. *J Bras Nefrol* 2006; 28(3 supl. 2): 1-5.
2. Machado EL, Cherchiglia ML, Acúrcio FA. Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG,Brasil), 2000-2005. *Ciênc. saúde coletiva* 2011; 16(3): 1981-92.
3. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease is rising rapidly worldwide. *BMJ* 2006; 332(7541): 563-4.
4. Tonelli M, Riella M. Doença renal crônica e o envelhecimento da população. *J Bras Nefrol* 2014; 36(1): 1-5.
5. Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(5): 701-4.
6. Mathur AK, Ashby VB, Sands RL, Wolfe RA. Geographic variation in end-stage renal disease incidence and access to deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(4 Pt 2): 1069-80.
7. Kathryn K, Stevens, Y. Mun Woo, Marc Clancy, John D. McClure, Jonathan G. Fox, Colin C. Geddes; Deceased donor transplantation in the elderly—are we creating false hope?. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26(7): 2382-86.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2600, de 21 de outubro de 2009. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
9. Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Sixth Edition. WoltersKluwer Health; 2017.
10. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5): 790-7.
11. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2015-2022). Registro Brasileiro de Transplantes. 2022; ano XXIX(4): 1-88.

12. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes 2019; ano XXV(4): 1-76.
13. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J BrasNefrol* 2011; 33(4): 472-484.
14. Brasil. Presidência da República Federativa do Brasil. Casa Civil. Subchefia para assuntos jurídicos. Lei nº 9434, de 4 de fevereiro de 1997. Brasília: Casa Civil; 1997.
15. Brasil. Presidência da República Federativa do Brasil. Casa Civil. Subchefia para assuntos jurídicos. Lei nº 10.211 de 23 de março de 2001. Brasília: Casa Civil; 2001.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 9175, de 18 de outubro de 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
17. Resolução SS 6, de 8-2-2019. Paulo, D. Of. Estado São (2019).
18. Clayton LM1, Rizzolo D, N. V. Kidney transplant wait list: Review and current trends. *JAAPA* 31, 1-5 (2018).
19. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Richmond V. Kidney Allocation System: U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, 2017. <https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/professional-education/kidney-allocation-system/> (2017).
20. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index. *Transplantation* 88, 231-236 (2009).
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1752, de 23 de setembro de 2005. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. Resolução SS 6, de 8-2-2019. Paulo, D. Of. Estado São (2019).

22. Yüce Bircan, H., Özçelik, Ü., Uysal, N., Demirağ, A. & Haberal, M. Development of an information model for kidney transplant wait list. *Exp. Clin. Transplant.* 13, 58-61 (2015).
23. De Pasquale C, Veroux M, P. M. Return to Work and Quality of Life: A Psychosocial Survey After Kidney Transplant. *Transpl. Proc* 51, 153-156 (2019).
24. Mariana Cristina dos Santos Souza, Moema da Silva Borges. Aplicabilidade da teoria da incerteza da doença na lista de espera de transplante renal. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro* 2022; 12/4:201.
25. Ryu JH, Koo TY, Ha JY, Jung MR, Ha JW, Yang J. Factors Associated With Waiting Time to Deceased Donor Kidney Transplantation in Transplant Candidates. *Transplantation Proceedings* 2018; 50(4): 1041-44.
26. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Bloembergen WE, Agodoa LYC, Held PJ et al. Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1025-33.
27. Sanfilippo FP, Vaughn WK, Peter TG, Shield CF, Adams PL, Lorber MI et al. G. M. (1992). Factors affecting the waiting time of cadaveric kidney transplant candidates in the united states. *JAMA* 1992; 267(2): 247-252.
28. Davis AE, Mehrotra S, McElroy LM et al. The extent and predictors of waitingtime geographic disparity in kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2014; 97(10):1049-57.
29. Bandeirantes, D. O. P. dos. Resolução SS-114, de 29-09-2014. No 191 - DOE de 09/10/14 - Seção 1 - 22.
30. Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Santos EJ, Jones J, Takeshita LY, Ortega-Rivera ND, Del Cid-Pavon GM, Ramsbottom K, Ghattaoraya GS, Alfirevic A, M. D. and J. A. Allele frequency net database (AFND) 2020 update. (2020). Available at: <http://www.allelefrequencias.net/hla6006a.asp>.

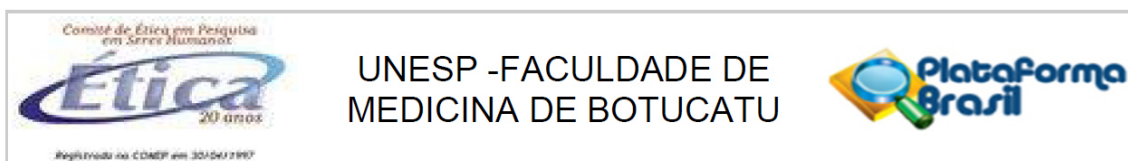
31. Harrell FE, Lee KL, M. D. Multivariate prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 15, 361-387 (1996).
32. Louis TA1, Z. S. Effective communication of standard errors and confidence intervals. *Biostatistics* 10, 1-2 (2009).
33. Gray, J. P. F. & R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J. Am. Stat. Assoc.* 94, 446-509 (1999).
34. Scrucca, L., Santucci, A. & Aversa, F. Competing risk analysis using R: An easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant.* 40, 381-387 (2007).
35. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 69, S1-S688 (2017).
36. Kulkarni S, Ladin K, Haakinson D, Greene E, Li L, D. Y. Association of Racial Disparities With Access to Kidney Transplant After the Implementation of the New Kidney Allocation System. *JAMA Surg* 154, 618-325 (2019).
37. Trébern-Launay K, Kessler M, Bayat-Makoei S, et al. Horizontal mixture model for competing risks: a method used in waitlisted renal transplant candidates. *Eur J Epidemiol* 33, 275-286 (2018).
38. Mehdorn AS, Reuter S, Suwelack B, et al. Comparison of kidney allograft survival in the Eurotransplant senior program after changing the allocation criteria in 2010-A single center experience. *PLoS One* 15, e0235680 (2020).
39. Glander P1, Budde K, Schmidt D, Fuller TF, Giessing M, Neumayer HH, L. L. The 'blood group O problem' in kidney transplantation--time to change? *Nephrol Dial Transpl.* 25, 1998-2004 (2010).
40. Pruthi R1, Steenkamp R, F. T. UK Renal Registry 16th annual report: chapter 8 survival and cause of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2012: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pr.* 125, 139-69 (2013).

41. Redfield RR1, Parsons RF, Rodriguez E, Mustafa M, Cassuto J, Vivek K, Noorchashm H, Naji A, Levine MH, A. P. Underutilization of A2 ABO incompatible kidney transplantation. *Clin Transpl.* 26, 489-94 (2012).
42. Sanfilippo FP1, Vaughn WK, Peters TG, Shield CF 3rd, Adams PL, Lorber MI, W. G. Factors Affecting the Waiting Time of Cadaveric Kidney Transplant Candidates in the United States. *JAMA* 267, 247-52 (1992).
43. Heidt S1, C. F. Transplantation in highly sensitized patients: challenges and recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 14, 673-679 (2018).
44. DS, K. Parsing the 100% calculated panel reactive antibody kidney transplant candidates: Who gets transplanted? *HLA* 95, 23-29 (2020).
45. Loupy, A. et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: International derivation and validation study. *BMJ* 366, 1-12 (2019).
46. Mark, E., Goldsman, D., Gurbaxani, B., Keskinocak, P. & Sokol, J. Using machine learning and an ensemble of methods to predict kidney transplant survival. *PLoS One* 14, 1-13 (2019).
47. Zhong Y, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, Ashby VB, Rao PS, S. R. Reevaluation of the Kidney Donor Risk Index. *Transplantation* 103, 1714-1721 (2019).
48. David W. Hosmer, S. L. *Applied Logistic Regression.* (John Wiley & Sons, Inc., 2000).
49. Prasad V, Kim C, Burotto M, V. A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta- analyses. *JAMA Intern Med* 175, 1389-1398 (2015).
50. Hart A1, Salkowski N, Snyder JJ, Israni AK, K. B. Beyond “Median Waiting Time”: Development and Validation of a Competing Risk Model to Predict Outcomes on the Kidney Transplant Waiting List. *Transplantation* 25, 289-313 (2016).

51. Calestani M, Tonkin-Crine S, Pruthi R, et al. Patient attitudes towards kidney transplant listing: qualitative findings from the ATTOM study. *Nephrol Dial Transpl.* 29, 2144-2150 (2014).
52. Scrucca L, Santucci A, A. F. Regression modeling of competing risk using R: an in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transpl.* 45, 1388-1395 (2010).

Anexo I

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Elaboração de um modelo preditivo de tempo de espera para Transplante Renal com doador falecido no Estado de São Paulo

Pesquisador: Juliana Feiman Sapiertein Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03660718.2.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.094.616

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos Apresentação do Projeto, Objetivo da Pesquisa e Avaliação dos Riscos e Benefícios foram retiradas dos documentos submetidos e informações inseridas pelo pesquisador responsável na Plataforma Brasil.

Trata-se de estudo retrospectivo a ser realizado a partir dos dados disponibilizados pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo referente aos pacientes transplantados com doador falecido no período de 2000 a 2017. As variáveis dos receptores a serem estudadas serão: idade, sexo, cor, doença de base, tempo de diálise, grupo sanguíneo do sistema ABO, painel, HLA-A, HLA-B, HLA-DR, número de transfusões sanguíneas, gestações e transplantes renais prévios. Para a análise de dados será utilizada a técnica estatística, "Machine Learning" e coleta de dados e análise estatística serão realizadas utilizando-se métodos estatísticos tradicionais e o software SPSS Statistic versão e SPSS Modeler versão 18. Serão excluídos transplantes com doador vivo e priorizados.

Hipótese: O trabalho tem como hipótese a possibilidade de criar um modelo preditivo de tempo de espera para transplante renal com doador falecido no estado de São Paulo .

Tamanho amostral: 50.000 participantes

Objetivo da Pesquisa:

Construção de um algoritmo para o cálculo da probabilidade de transplante em 36 meses.

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

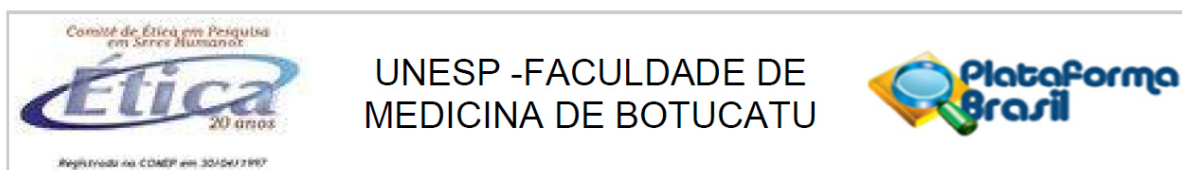
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.094.616

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: a pesquisa apresenta riscos mínimos, tendo em vista ser a partir da análise de dados dos prontuários.

Benefícios: a pesquisa trará benefícios tanto para os pacientes devido a demanda dos mesmos em consulta, quanto para o melhor direcionamento de conduta e dos recursos pela equipe médica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante e adequadamente elaborada. O pesquisador informa que haverá um custo de R\$ 1.000,00, com financiamento próprio. O pesquisador informa ainda que serão coletados dados do sistema informatizado da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos obrigatórios: folha de rosto, anuência institucional da FMB, projeto completo e justificativa de dispensa de TCLE. Entretanto, haverá coleta de dados do sistema informatizado da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e não foi apresentada anuência do órgão responsável. O pesquisador apresentou declaração informando que a secretaria de Saúde de São Paulo somente fornecerá os dados para a realização do projeto após aprovação do comitê de ética em pesquisa. O pesquisador ainda se compromete a enviar o parecer de autorização da Secretaria de Saúde na plataforma Brasil após aprovação do CEP. O pesquisador propõe dispensa de TCLE por se tratar de estudo de registro de banco de dados onde os casos não são identificados. Trata-se de um estudo de registro de um grande banco de dados onde nenhum caso é identificado.

Recomendações:

Após receber autorização da SES-SP, apresentá-la como notificação junto a Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em reunião extraordinária, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião extraordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 18 de dezembro de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.094.616

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|---------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1246666.pdf | 07/12/2018 16:17:00 | | Aceito |
| Outros | CartaRespostaSecretariaDeSaude.pdf | 07/12/2018 16:15:44 | Juliana Feiman Sapiertein Silva | Aceito |
| Outros | CartaRespostaCompleta.pdf | 07/12/2018 16:14:01 | Juliana Feiman Sapiertein Silva | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf | 26/11/2018 15:46:02 | Juliana Feiman Sapiertein Silva | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projetotexto.pdf | 01/11/2018 13:54:40 | Juliana Feiman Sapiertein Silva | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhaDeRostoAssinada.pdf | 30/10/2018 22:11:12 | Juliana Feiman Sapiertein Silva | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

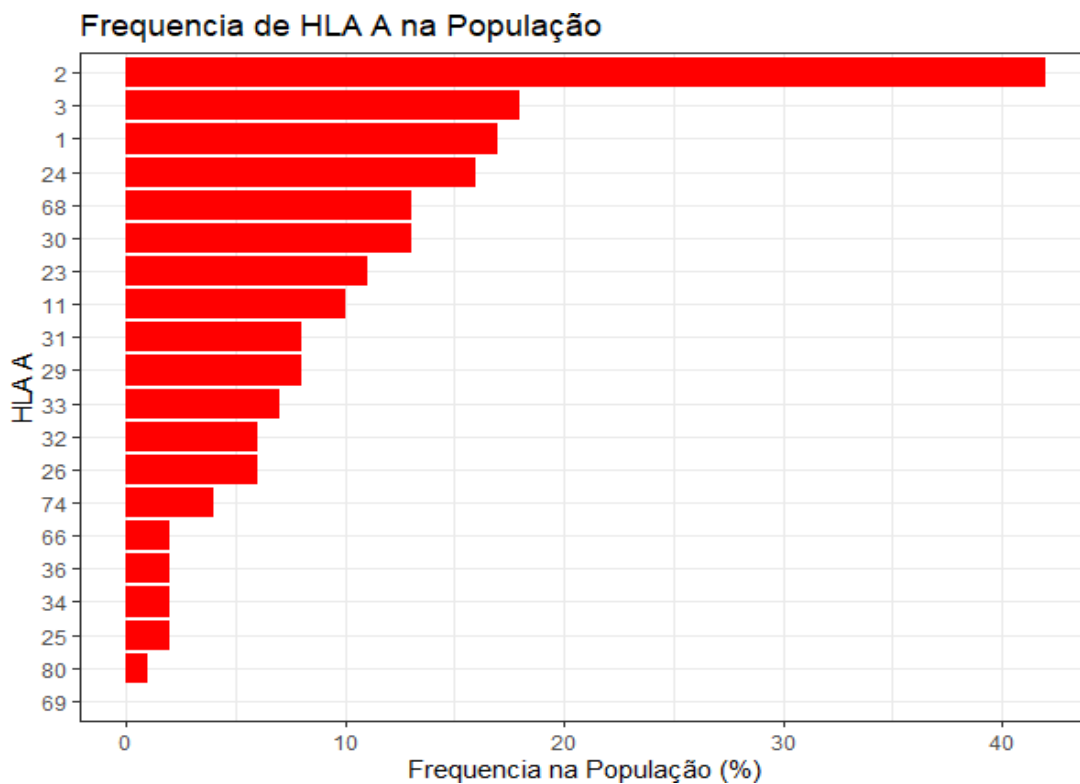
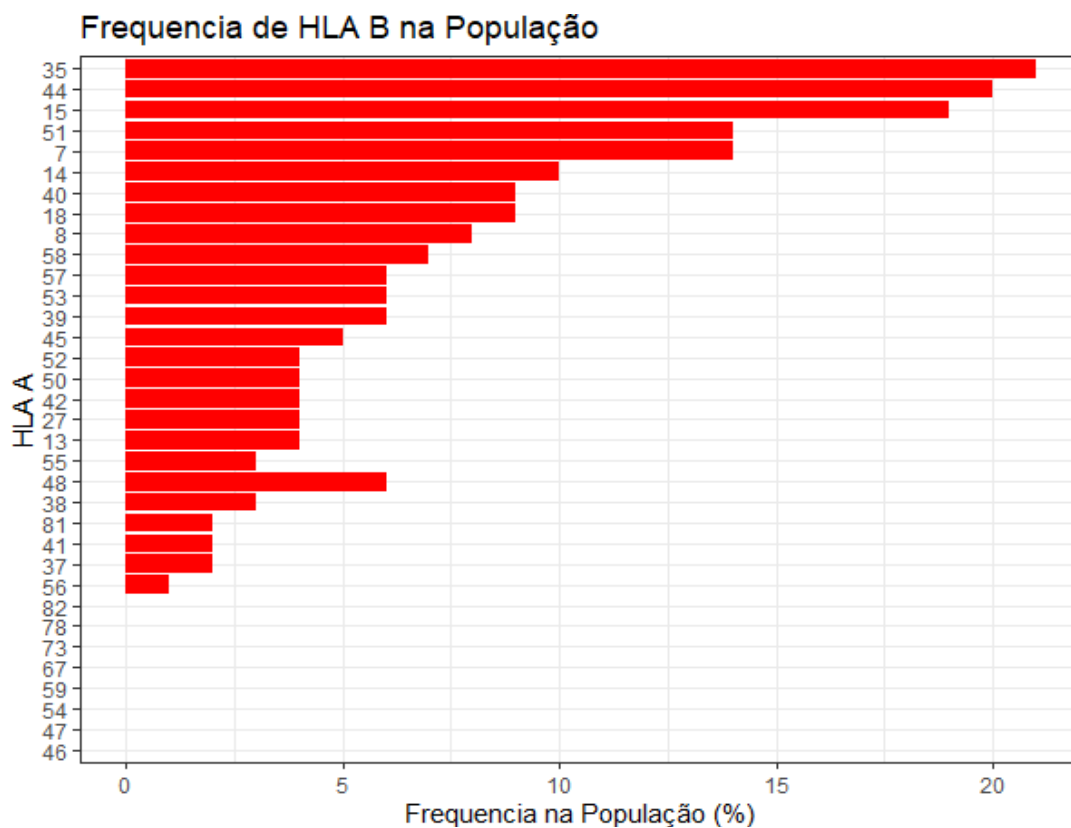
BOTUCATU, 19 de Dezembro de 2018

**Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))**

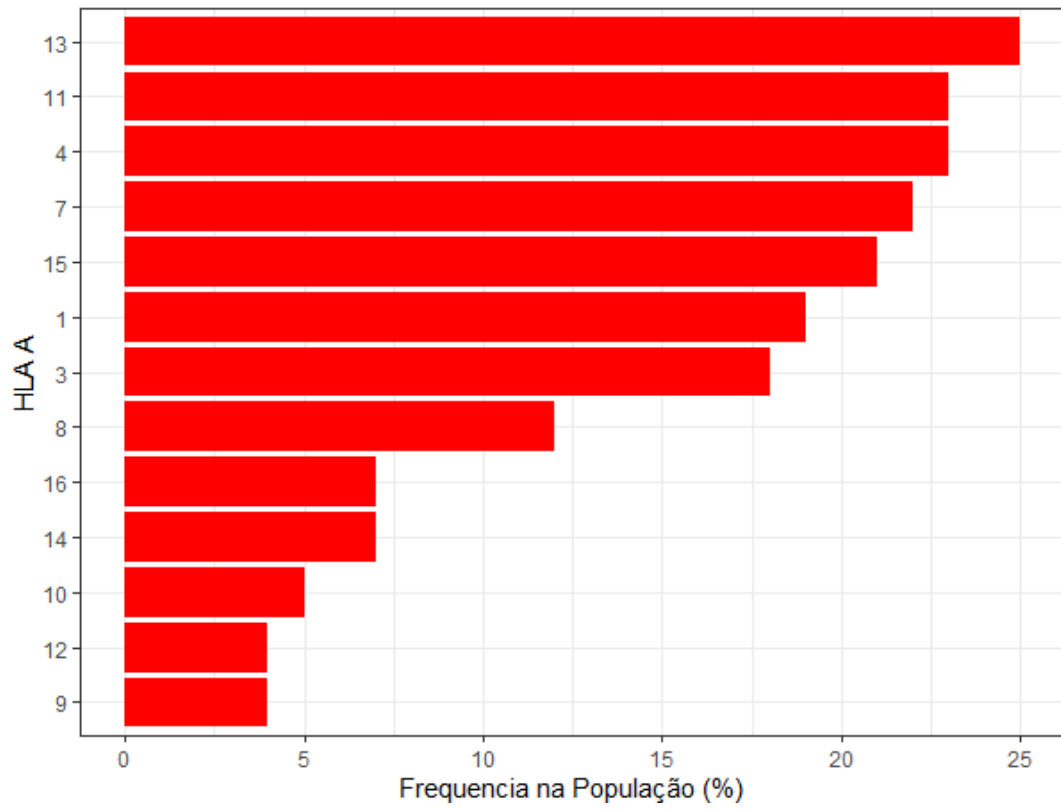
| | |
|---|---------------------------------|
| Endereço: Chácara Butignolli , s/n | CEP: 18.618-970 |
| Bairro: Rubião Junior | |
| UF: SP | Município: BOTUCATU |
| Telefone: (14)3880-1609 | E-mail: cep@fmb.unesp.br |

Anexo II

Frequência de HLA na População



Frequencia de HLA DR na População



Anexo III

Produção científica



XVI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES 2019 **CAMPINAS**
Royal Palm Hall
16 - 19 de Outubro

XVIII Congresso Luso Brasileiro de Transplantes
XV Encontro de Enfermagem em Transplantes
Fórum de Histocompatibilidade da ABH

ABTO2019 | Inovação e Integração



Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

Certificado

CERTIFICAMOS que o trabalho

Modelo Preditivo para o tempo de espera em lista de transplante no Estado de São Paulo utilizando aprendizado de máquina. Análise de um grande Registro Nacional com 54.000 pacientes.

foi apresentado no XVI Congresso Brasileiro de Transplantes, realizado no Royal Palm Hall, Campinas - SP, de 17 a 19 de outubro de 2019, como Tema Livre PÔSTER.

Autores: Juliana Feiman Sapiertein Silva, Marcelo Miranda Perosa, Gustavo Fernandes Ferreira, Marizete Peixoto Medeiros, Soraia Ribeiro Neto, Mariana Moraes Contti, Mariana Farina Valiatti, Hong Si Nga, Guilherme Palhares Aversa Santos, Ilan Feiman Halpern, Luis Gustavo Modelli de Andrade

Instituição: HC UNESP - Sao Paulo - Brasil

Campinas, 19 de outubro de 2019

Paulo Maruel Pêgo Fernandes
Presidente da ABTO

Marilda Mazzali
Presidente do Congresso

Ilka de Fátima S. F. Boin
Presidente da Comissão Científica



XVI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES 2019 **CAMPINAS**
Royal Palm Hall
16 - 19 de Outubro

XVIII Congresso Luso Brasileiro de Transplantes
XV Encontro de Enfermagem em Transplantes
Fórum de Histocompatibilidade da ABH

ABTO2019 | Inovação e Integração



Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

Certificado

CERTIFICAMOS que o trabalho

Fatores preditivos do tempo de espera para Transplante no Estado de São Paulo. Análise de um grande Registro Nacional com 54.000 pacientes.

foi apresentado no XVI Congresso Brasileiro de Transplantes, realizado no Royal Palm Hall, Campinas - SP, de 17 a 19 de outubro de 2019, como Tema Livre PÓSTER.

Autores: Juliana Feiman Sapiertein Silva, Marcelo Miranda Perosa, Gustavo Fernandes Ferreira, Marizete Peixoto Medeiros, Soraia Ribeiro Neto, Mariana Moraes Contti, Mariana Farina Valiatti, Hong Si Nga, Guilherme Palhares Aversa Santos, Illan Feiman Halpern, Luis Gustavo Modelli de Andrade

Instituição: HC UNESP - Sao Paulo - Brasil

Campinas, 19 de outubro de 2019

Paulo Manuel Pêgo Fernandes
Presidente da ABTO

Marilda Mazzali
Presidente do Congresso

Ilka de Fátima S. F. Boin
Presidente da Comissão Científica



XX CONGRESSO PAULISTA DE
NEFROLOGIA
ABRANGER E AVANÇAR
25-28 SET 2019
BOURBON ATIBAIA CONVENTION CENTER
ATIBAIA, SP

CERTIFICAMOS QUE

O trabalho: MODELO PREDITIVO PARA O TEMPO DE ESPERA EM LISTA DE TRANSPLANTE NO ESTADO DE SAO PAULO UTILIZANDO APRENDIZADO DE MAQUINA. ANÁLISE DE UM GRANDE REGISTRO NACIONAL COM 54.000 PACIENTES.

foi apresentado no **XX CONGRESSO PAULISTA DE NEFROLOGIA**, realizado no Bourbon Atibaia Convention Center, Atibaia - SP, de 25 a 28 de setembro de 2019, na qualidade de Trabalho Científico.

Autores: Juliana Feiman Sapiertein Silva, Hong Si Nga, Mariana Moraes Contti, Mariana Farina Valiatti, Ilan Feiman Halpern, Marcelo Miranda Perosa, Gustavo Fernandes Ferreira, Marizete Peixoto Medeiros, Soraia Ribeiro Neto, Luis Gustavo Modelli de Andrade

Instituição: HC UNESP - Sao Paulo - Brasil

Atibaia, 28 de setembro de 2019

Prof.ª Dra. Maria Almerinda Ribeiro Alves
Presidente do XX Congresso Paulista de Nefrologia

Prof. Dr. Lúcio Requião-Moura
Coordenador da Comissão Científica


Prof. Dr. Rodrigo Bueno
Tesoureiro

RESEARCH ARTICLE

A machine learning prediction model for waiting time to kidney transplant

Juliana Feiman Sapiertein Silva¹[✉], Gustavo Fernandes Ferreira²[✉], Marcelo Perosa³[✉], Hong Si Nga¹[✉], Luis Gustavo Modelli de Andrade¹[✉] *

1 Department of Internal Medicine—UNESP, Univ Estadual Paulista, Botucatu, Brazil, **2** Transplant Unit—Santa Casa Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil, **3** Kidney-Pancreas Transplantation Service of Leforte and Oswaldo Cruz Hospitals, São Paulo, Brazil

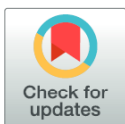
 These authors contributed equally to this work.

[✉]a Current address: Transplant Unit Division, Botucatu, SP, Brazil


[✉]b Current address: Transplant Unit Division, Juiz de Fora, MG, Brazil

[✉]c Current address: Transplant Unit Division, Liberdade, São Paulo, SP, Brazil

* Gustavo.modelli@unesp.br



Abstract

 OPEN ACCESS

Citation: Sapiertein Silva JF, Ferreira GF, Perosa M, Nga HS, de Andrade LGM (2021) A machine learning prediction model for waiting time to kidney transplant. PLoS ONE 16(5): e0252069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252069>

Editor: Stanislaw Stepkowski, University of Toledo, UNITED STATES

Received: March 17, 2021

Accepted: May 9, 2021

Published: May 20, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252069>

Copyright: © 2021 Sapiertein Silva et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The data are held in a public repository: <https://www.kaggle.com/gustavomodelli/waitlist-kidney-brazil>.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Background

Predicting waiting time for a deceased donor kidney transplant can help patients and clinicians to discuss management and contribute to a more efficient use of resources. This study aimed at developing a predictor model to estimate time on a kidney transplant waiting list using a machine learning approach.

Methods

A retrospective cohort study including data of patients registered, between January 1, 2000 and December 31, 2017, in the waiting list of São Paulo State Organ Allocation System (SP-OAS) /Brazil. Data were randomly divided into two groups: 75% for training and 25% for testing. A Cox regression model was fitted with deceased donor transplant as the outcome. Sensitivity analyses were performed using different Cox models. Cox hazard ratios were used to develop the risk-prediction equations.

Results

Of 54,055 records retrieved, 48,153 registries were included in the final analysis. During the study period, approximately 1/3 of the patients were transplanted with a deceased donor. The major characteristics associated with changes in the likelihood of transplantation were age, subregion, cPRA, and frequency of HLA-DR, -B and -A. The model developed was able to predict waiting time with good agreement in internal validation (c-index = 0.70).

Conclusion

The kidney transplant waiting time calculator developed shows good predictive performance and provides information that may be valuable in assisting candidates and their providers.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Moreover, it can significantly improve the use of economic resources and the management of patient care before transplant.

Introduction

Brazil ranks first in number of kidney transplants in the world performed by Health Public System [1]. By July 2020, over 30,000 Brazilians were on waiting lists for a kidney transplant [2]. Although approximately 5,000 deceased donor kidney transplants take place yearly in the country, the supply of organs does not meet demand, and the gap is growing [2, 3]. As a result, recurrent tests and procedures are necessary every 2–3 years to maintain patients on active transplant list [4]. Since this poses a significant economic burden to the healthcare system, predicting a patient's waiting time can help planning for pre-transplant evaluation, and thus promote a more efficient use of resources in countries such as Brazil [5]. For example, full pretransplant evaluation would be carried out at registration in candidates with high chances of being transplanted, while those less likely to be transplanted on the short term would undergo only the most necessary tests at registration and have their evaluation completed 6–8 hours before surgery. Moreover, estimating waiting time on the transplant list can help identifying the underprivileged, and thus impact allocation score, bringing more equity to transplantation programs [6].

The time deceased donor recipients spend on a waiting list, has been typically expressed as the median waiting time [7]. However, it does not convey the risks of death or removal from the waiting list.

Hart et al. [8] have used a competing risk model to develop a waitlist outcome calculator that demonstrates the probability of outcomes on the waiting list, including waiting time. However, their model reportedly requires updating and the online version of their calculator is still not available online.

The machine learning approach can contribute to the development of robust predictive models [5]. It includes both conventional statistical analyses, as well as linear and logistic regression and non-linear models, such as decision trees, neural network, nearest neighbors, and support vector machine, which can capture non-linear relationships. Machine Learning uses an approach based on steps: obtaining the data, excluding unusual data ("outliers"), selecting variables, model train, and validation. These approaches allow fitting algorithms capable of making predictions [9–11]. Thus, this study aimed at identifying the relevant predictors and combine them into a predictor model to estimate time on a kidney transplant waiting list using machine learning.

Methods

Study design and population

This retrospective cohort study included data of patients registered, between January 1, 2000 and December 31, 2017, in the waiting list of São Paulo State Organ Allocation System (SP-OAS) /Brazil. SP-OAS has a database that holds over 10 years of information and provides a good sample of the Brazilian transplant population. Indeed, of 5,923 kidney transplants performed in the country in 2018, one third of them (2,095) were carried out in the state.

SP-OAS adopts a policy of regional allocation, centralized and controlled organ distribution, and decentralized organ procurement and harvesting. SP-OAS serves as the state's organ transplantation system and operates a single database of the entire transplant population in the

state, but patients from the various transplant groups and dialysis centers are divided into 4 sub-regional waiting lists (FUNDERP; UNICAMP; UNIFESP; and HCFMUSP) according to location [12].

This study was approved by the Research Ethics Committee of the School of Medicine of Botucatu—UNESP (# 3.094.616; CAAE: 03660718.2.0000.5411). Informed consent was not required because the data were analyzed anonymously.

Eligibility criteria

All patients registered during the study period in the SP-OAS waiting list for a kidney-alone transplantation were included.

Living-donor kidney transplant recipients and prioritized patients were excluded. Patients with missing data were also excluded (n = 51 missing subregional information).

Allocation criteria

Allocation was performed as established by the National Transplantation System of the Brazilian Ministry of Health [12, 13]. For deceased donor transplants, allocation criteria are based on HLA matching (highest number of points for HLA DR, followed by HLA B and HLA A), recipient's age (<18 years), date of registration on the waiting list, and panel reactive antibody (PRA). A point score system based on blood group and HLA match is used as follows:

DR: 0 MM = 10 points; 1 MM = 5 points; 2 MM = 0 point;

B: 0 MM = 4 points; 1 MM = 2 points; 2 MM = 0 point;

A: 0 MM = 1 point; 1 MM = 0.5 point; 2 MM = 0 point.

Waiting time, allosensitization (cPRA >50), diabetes mellitus, and age < 18 years served as tiebreakers.

Predictors

The following variables were evaluated as predictors: age, sex, race, comorbidities, time on dialysis, blood group, calculated panel class I (cPRA), HLA-A, HLA-B, HLA-DR, number of blood transfusions, pregnancies, previous kidney transplants, and pre-transplant serology for Hepatitis B and C.

HLA frequency. HLA frequency variables (A, B and DR) were calculated by dividing the number of times the allele of interest is observed in a population by the total number of copies of all the alleles at that genetic locus in the population. HLA frequency in the population of São Paulo state was obtained from the Allele Frequencies net database [14]. To standardize HLA antigen assignments an HLA Dictionary was used [15]. The serological equivalents were listed as expert assigned types.

Outcomes

Deceased donor transplantation was considered as the primary outcome.

Secondary outcomes include death on transplant list, and removal from the waiting list. Reasons for list removal include withdrawn from treatment, kidney function recovery, refusal to undergo transplantation, additional listings for the same person, deteriorating clinical conditions, and transplant performed outside the state.

Statistical analysis

Continuous variables were categorized according to a frequency histogram including age and cPRA. Not normally distributed variables were transformed; the natural logarithm was applied to time on dialysis. HLA A, B, and DR were analyzed as continuous variables in order to reduce the number of categories. Homozygosity in HLA A, B, and DR were analyzed as independent variables. Variables with near-zero variance were removed from the analysis (Hepatitis C and Chagas's disease) as they are uninformative predictors and cause algorithm convergence problems at the modeling stage.

Univariate analysis. Univariate analyses were performed using the chi-square test for categorical variables and the Kruskal-Wallis test for continuous variables, considering transplant as the outcome. The analysis of the predictors associated with transplantation was performed using a Kaplan-Meier model (package *survival*, R software).

Prediction model. The dataset was randomly split into two subsets—derivation (training 75%) and internal validation (testing, 25%). A Cox regression model (package *survival*, software R) was fit with transplantation as the outcome. All predictors were included in the univariate model, and collinear factors were removed. Collinearity was measured using the variance inflation factor (VIF). VIF values > 3 indicated collinearity. Multivariate stepwise Cox regression was performed using the MASS package, with AIC (“Akaike information criterion”) optimization. The lowest AIC indicated the final fitting model, which was used to develop the risk-prediction equations. Plots of scaled Schoenfeld residuals were used to check the proportionality assumption. Approximate proportional hazard effects were found in all cases. The final model was tested using 25% of the data. C statistics were used to assess the accuracy of prediction [16]. In addition, calibration plots were used to evaluate calibration for each model. Confidence intervals were reported according to the method of Louis and Zeger [17]. Sensitivity analyses were performed with Cox models fitted for each subregional list in order to address local variations. Regression analysis was also performed using competitive risk as described by Fine & Gray [18]. This analysis considers removal from the waiting list as a concurrent event (package *cmprsk*) [19]. Data analyses were performed using software R version 3.4.2.

Results

The total number of cases retrieved was 54,055. After removing all records on living-donor transplants and prioritized patients, 48,153 registries were included in the final analysis. During the study period, 28.4% of the patients were transplanted with a deceased donor (Fig 1). The median waiting time for transplantation was 26.3 months.

Patients who underwent transplantation showed lower median age, shorter time on dialysis, and lower cPRA, as well as higher frequencies of HLA-DR, -B and -A. Transplant frequency was higher in blood groups A and AB, in patients with homozygosity in HLA-A, -B or -DR, and in the FUNDERP and UNICAMP subregions (S1 Table).

Kaplan-Meier models

Kaplan-Meier univariate models show that the likelihood of transplantation was higher: in blood groups A and AB compared to groups B and O (Fig 2A); with zero cPRA compared to other cPRA values (Fig 2B); in patients with HLA-DR heterozygosity compared with those with HLA-DR homozygosity (Fig 2C); individuals under 18 years of age (Fig 2D); patients with positive anti-Hbc antibodies compared to those with negative anti-Hbc antibodies (Fig 2E).

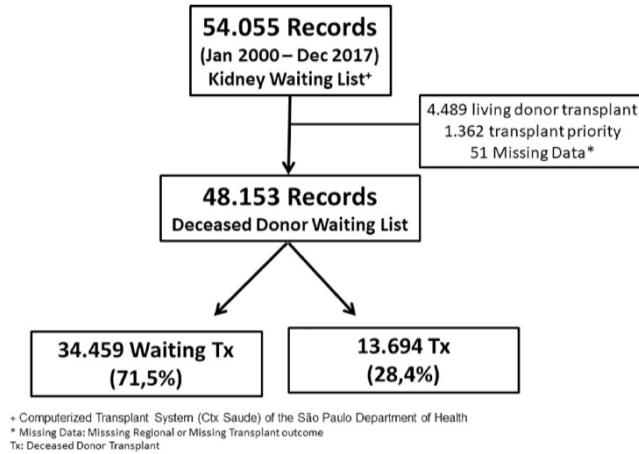


Fig 1. Patient flowchart.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252069.g001>

Cox regression model

The Cox model showed that age, subregion, cPRA, and frequency of HLA-DR, -B and -A were associated with changes in likelihood of transplantation (Table 1).

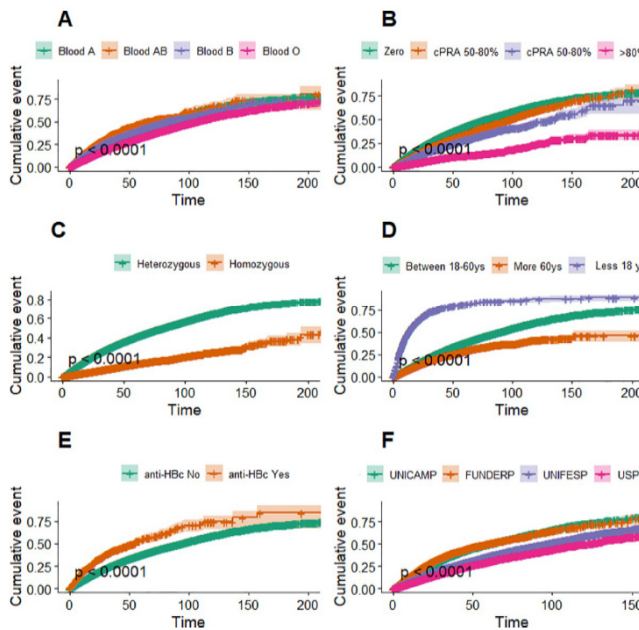


Fig 2. Kaplan-Meier plot showing the Likelihood of transplantation in different groups: A: blood groups; B: cPRA (calculated panel class I) strata; C: HLA-DR homozygosity heterozygosity; D: age strata; E: presence of anti-HBc (Hepatitis B surface antibody); F: between subregions.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252069.g002>

Table 1. Hazard ratios for predictors of deceased donor transplants in univariate and multivariate Cox regression models.

| Predictors | Univariate Cox | | | Multivariate Cox | | |
|--|----------------|-------------|--------|------------------|-------------|--------|
| | Estimates | CI | p | Estimates | CI | P |
| Age between 18 and 60 yrs. (reference) | | | | | | |
| Age more than 60 yrs. | 0.68 | 0.65 – 0.72 | <0.001 | 0.69 | 0.65 – 0.73 | <0.001 |
| Age less than 18 yrs. | 5.32 | 4.92 – 5.74 | <0.001 | 5.29 | 4.90 – 5.71 | <0.001 |
| Male Sex | 0.99 | 0.95 – 1.04 | 0.761 | | | |
| Time on dialysis [log] | 1.06 | 1.04 – 1.09 | <0.001 | 1.06 | 1.04 – 1.09 | <0.001 |
| Diabetes | 0.97 | 0.92 – 1.02 | 0.228 | | | |
| Blood group A (reference) | | | | | | |
| Blood group AB | 1.24 | 1.12 – 1.37 | <0.001 | 1.24 | 1.12 – 1.36 | <0.001 |
| Blood group B | 0.97 | 0.91 – 1.03 | 0.348 | 0.97 | 0.91 – 1.03 | 0.353 |
| Blood group O | 0.66 | 0.64 – 0.69 | <0.001 | 0.66 | 0.64 – 0.69 | <0.001 |
| Prior to Transplant | 0.92 | 0.86 – 0.99 | 0.022 | 0.92 | 0.86 – 0.99 | 0.019 |
| Subregion FUNDERP (reference) | | | | | | |
| Subregion UNICAMP | 1.02 | 0.94 – 1.10 | 0.613 | 1.02 | 0.94 – 1.10 | 0.638 |
| Subregion UNIFESP | 0.65 | 0.62 – 0.69 | <0.001 | 0.65 | 0.62 – 0.69 | <0.001 |
| Subregion HCFMUSP | 0.49 | 0.46 – 0.52 | <0.001 | 0.49 | 0.46 – 0.52 | <0.001 |
| cPRA zero (reference) | | | | | | |
| cPRA between 0 and 50% | 0.73 | 0.69 – 0.77 | <0.001 | 0.73 | 0.69 – 0.77 | <0.001 |
| cPRA between 50 and 80% | 0.57 | 0.51 – 0.63 | <0.001 | 0.57 | 0.51 – 0.63 | <0.001 |
| cPRA > 80% | 0.23 | 0.20 – 0.26 | <0.001 | 0.23 | 0.20 – 0.26 | <0.001 |
| Anti-HBc | 2.15 | 1.89 – 2.45 | <0.001 | 2.15 | 1.88 – 2.45 | <0.001 |
| HLA-DR frequency | 1.08 | 1.06 – 1.09 | <0.001 | 1.08 | 1.06 – 1.09 | <0.001 |
| HLA-B frequency | 1.10 | 1.09 – 1.12 | <0.001 | 1.10 | 1.08 – 1.12 | <0.001 |
| HLA-A frequency | 1.04 | 1.03 – 1.05 | <0.001 | 1.04 | 1.03 – 1.05 | <0.001 |
| HLA-DR homozygosity | 0.36 | 0.32 – 0.40 | <0.001 | 0.36 | 0.32 – 0.40 | <0.001 |
| HLA-B homozygosity | 0.79 | 0.71 – 0.87 | <0.001 | 0.78 | 0.71 – 0.86 | <0.001 |
| HLA-A homozygosity | 0.96 | 0.89 – 1.03 | 0.241 | | | |
| Observations | 35117 | | | 35117 | | |
| R ² Nagelkerke | 0.403 | | | 0.403 | | |

cPRA: calculated panel class I; Anti-HBc: Hepatitis B surface antibody; HLA: Human leukocyte antigen.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252069.t001>

Model validation. The final multivariate Cox model was trained in 75% of the data (36,115) and tested in 25% of the data (12,038), with a c-index of 0.70 (c-Index) (Fig 3).

Sensitivity analysis

For the analysis of sensitivity, multivariate Cox models were fitted using stepwise selection for each allocation subregion. Considering three data subsets: FUNDERP + UNICAMP, UNIFESP, and USP. FUNDERP and UNICAMP data were combined into a single subset owing to the low number of cases of these subregions. Despite the small coefficient variations observed among subsets, no major differences in the final coefficients were found compared to the full model (S2 Table). C-indexes in the subsets FUNDERP+UNICAMP, USP, and UNIFESP (0.67, 0.69 and 0.68., respectively) were slightly lower than that in the full model.

Competitive risk analysis

A regression model was fitted using competitive risk as described by Fine & Gray¹⁵. considering the four different possible outcomes (staying on waiting list, transplant, removal from

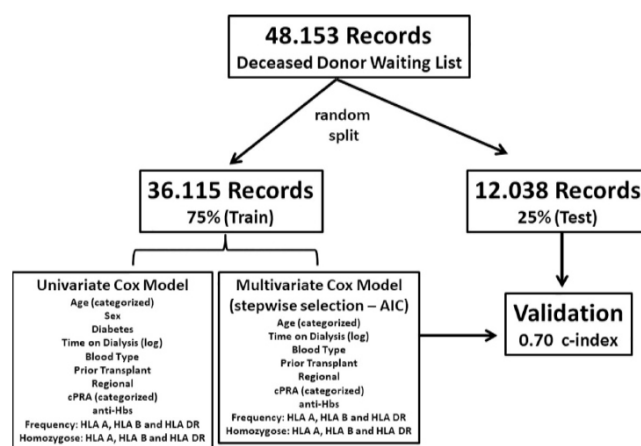


Fig 3. Workflow of the prediction model on training data and its validation on the testing set.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252069.g003>

waiting list, or death). Thus, the patients removed from the waiting list could be re-enrolled and considered as new cases. Notably, the regression coefficients of the competitive risk model were very close to the Cox regression values (S3 Table).

Transplant waiting list calculator

A calculator of kidney transplant waiting time using Cox model hazard ratios can be accessed at: https://gustavomodelli.shinyapps.io/time_list_in_tx/

Discussion

Using the database of the largest state in number of transplants in Brazil, which covers a period of 17 years, we developed and validated a model for predicting waiting time to kidney transplantation with a good internal validation concordance (c -index = 0.70). Approximately 1/3 of the patients were transplanted during the study period and the likelihood of transplantation was greater in the first 50 months. The median transplant time was 26 months, about half of the 48 months reported in the American allocation system [20].

The methodology described here considered major factors that could affect waiting time for a deceased donor kidney transplant. As expected, age > 18 years was associated with a greater likelihood of transplant, while age > 60 years was associated with a lower chance of transplant, possibly due to the higher frequency of deteriorating clinical conditions seen in this age group [21]. Transplant likelihood was higher in the subregional centers where the number of candidates listed was lower. Expectedly, transplantation likelihood increased with HLA frequency, especially HLA-DR, as observed in the American allocation system, which also uses HLA scores [22]. Another significant factor that raised the probability of transplantation was the presence of positive serology for anti-HBc, which can be explained by the fact that our national allocation system offers organs from positive anti-HBc donors to recipients who are either positive anti-HBc or vaccinated (anti-HBs positive) [13].

A lower likelihood of transplantation was seen in Blood group O as reported by others [23], where the export of blood group O donor kidneys to patients with other blood groups or zero mismatches leads to longer waiting times, to a higher death rate and to accumulation of blood

group [23]. A high cPRA (> 80%) was associated with a much lower probability of transplantation (77%) consistently with information provided by the American [22] and French allocation systems [24]. The possibility of transplantation was also decreased among sensitized patients who, despite having higher allocation scores, often showed a positive crossmatch, which explains their reduced chance.

Prediction model

Prognostic scores currently implemented in transplant medicine mostly predict graft loss, renal function, and the likelihood of transplantation [25–27].

Hart et al. [8] also described a calculator for the likelihood of outcomes for kidney transplant candidates, which includes waiting time after listing for a deceased donor kidney transplant. C statistics for their models was 0.64. In this study, we fit a predictive model for the kidney transplant waiting list using clinical variables available at the time of registration on the waiting list. The model was validated in 25% of the data (internal validation), with a c-index of 0.70. Predictive models are considered useful when the C statistic is greater than 0.70, and strong when the C statistic exceeds 0.80. The iBox (integrative box risk prediction score—iBox), a risk prediction score combining demographic, functional, histological, and immunological factors, showed a c-index greater than 0.80 [28]. A similar study in the American population using the SRTR (“Scientific Registry of Transplant Recipients”) database found a c-index ranging from 0.64 to 0.73 [8]. In other fields, such as oncology, prediction results generally range between 0.60 and 0.70 [29]. These results suggest that our estimates are within useful ranges and that the statistical model used here is more accurate and performs better than the method of reporting median time to transplant [8, 21].

Limitations

This study is limited by the data source used. However, it is worth of note that the São Paulo State Organ Allocation System accounts for 50% of the kidney transplant activity in Brazil.

Cox regressions models could potentially overestimate waiting time because “deaths on the waiting-list” and “removal from the waiting list” are censored or not included in the calculation using this approach. Nonetheless, as the competitive risk model coefficients were very close to Cox regression values, the latter were used. Furthermore, competitive risk models are more difficult to be interpreted by non-specialists [24].

Practical applications

Our model provides estimates on waiting time for a deceased kidney transplant using hazard ratio. However, it can also calculate the probability of kidney transplant at a specific time point based on Cox survival time (See [S4 Table](#) for 7 simulated cases). Our online calculator for waiting time to kidney transplant can also be made available on mobile phone applications or incorporated into the transplant database itself. A better estimate of waiting time can improve counselling to kidney transplant candidates, help recruitment for trials, and even lead to changes in allocation strategies.

Conclusion

Our calculator of kidney transplant waiting time shows good predictive performance and provides information that may be valuable in assisting candidates and their providers in making informed decisions. As the number of patients on the waiting list grows, predicting the time

frame for waiting to a kidney transplant can significantly improve the use of economic resources, as well as the management of patient care before transplant.

Supporting information

S1 Table. Characteristics of the patients on the kidney transplant waiting list between January 1, 2000, and December 31, 2017.

(DOCX)

S2 Table. Sensitivity analysis of multivariate Cox model for each subregion (FUNDERP + UNICAMP), USP, and UNIFESP.

(DOCX)

S3 Table. Competitive risk regression model for transplant considering the removal of the list or death as competitive events and the transplant as the outcome.

(DOCX)

S4 Table. Estimation of the probability of transplantation in simulated cases.

(DOCX)

Author Contributions

Conceptualization: Juliana Feiman Sapiertein Silva.

Data curation: Juliana Feiman Sapiertein Silva, Hong Si Nga.

Formal analysis: Hong Si Nga, Luis Gustavo Modelli de Andrade.

Methodology: Gustavo Fernandes Ferreira, Marcelo Perosa.

Supervision: Luis Gustavo Modelli de Andrade.

References

1. Foresto RD, Pestana JOM, Silva HT Jr. Brasil: the leading public kidney transplant program worldwide. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020; 66(6):708–709. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.708> Epub 2020 Jul 20. PMID: 32696867.
2. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2012–2019). *Regist Bras Transplantes*. 2019; 25(4):1–104. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Uplodad/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>
3. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brasil and its geographic disparit. *J Bras Nefrol*. 2011; 33(4):472–84. PMID: 22189813
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3:S1–155. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x> PMID: 19845597
5. Wahl B, Cossy-Gantner A, Germann S, Schwalbe NR. Artificial intelligence (AI) and global health: how can AI contribute to health in resource-poor settings? *BMJ Glob Health*. 2018; 3(4):e000798. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000798> PMID: 30233828
6. Gómez EJ, Jungmann S, Lima AS. Resource allocations and disparities in the Brazilian health care system: insights from organ transplantation services. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2851-1> PMID: 29415705
7. Nation Kidney Fundation NK. [Cited 2021 March 10]. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/transplant-waitlist>.
8. Hart A, Salkowski N, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Beyond “Median Waiting Time”: Development and Validation of a Competing Risk Model to Predict Outcomes on the Kidney Transplant Waiting List. *Transplantation*. 2016; 100(7):1564–70. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001185> PMID: 27286174

9. Hannun PGC, Andrade LGM. The future is coming: promising perspectives regarding the use of machine learning in renal transplantation. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(2):284–287. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0047> PMID: 30353909
10. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future—Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med.* 2016; 375(13):1216–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1606181> PMID: 27682033
11. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08008-8> PMID: 28827646
12. Resolução SS-114, de 29-09-2014. p. No 191 –DOE de 09/10/14 –Seção 1–22. [Cited 2021 March 10]. Available from: <http://ctxses.saude.sp.gov.br/>
13. Resolução SS 6, de 8-2-2019. Paulo, Diário Oficial do Estado de São. 2019. [Cited 2021 March 10]. Available from: <http://ctxses.saude.sp.gov.br/>
14. Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Santos EJMD, Jones J, Takeshita L, Ortega-Rivera ND, et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(D1):D783–D788. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1029> PMID: 31722398
15. Holdsworth R, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Noreen HJ, Kempenich JH, et al. The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Tissue Antigens.* 2009; 73(2):95–170. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01183.x> PMID: 19140825
16. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996; 15(4):361–87. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4) PMID: 8668867
17. Louis TA, Zeger SL. Effective communication of standard errors and confidence intervals. *Biostatistics.* 2009; 10(1):1–2. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxn014> Epub 2008 Jun 10. PMID: 18550565
18. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999; 94:446–509.
19. Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40(4):381–7. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705727> Epub 2007 Jun 11. PMID: 17563735
20. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(3 Suppl 1):A7–A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.004> Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2017 May;69(5):712. PMID: 28236831; PMCID: PMC6605045.
21. Pruthi R, Steenkamp R, Feest T. UK Renal Registry 16th annual report: chapter 8 survival and cause of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2012: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract.* 2013; 125(1–4):139–69. <https://doi.org/10.1159/000360027> Epub 2014 Feb 14. PMID: 24662172
22. Sanfilippo FP, Vaughn WK, Peters TG, Shield CF 3rd, Adams PL, Lorber MI, et al. Factors affecting the waiting time of cadaveric kidney transplant candidates in the United States. *JAMA.* 1992; 267(2):247–52. PMID: 1727521
23. Glander P, Budde K, Schmidt D, Fuller TF, Giessing M, Neumayer HH, et al. The 'blood group O problem' in kidney transplantation—time to change? *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(6):1998–2004. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp779> Epub 2010 Jan 25. PMID: 20100733
24. Trébern-Launay K, Kessler M, Bayat-Makoei S, Quéraud AH, Briançon S, Giral M, et al. Horizontal mixture model for competing risks: a method used in waitlisted renal transplant candidates. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33(3):275–286. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0322-3> Epub 2017 Oct 30. PMID: 29086099
25. Mark E, Goldsman D, Gurbaxani B, Keskinocak P, Sokol J. Using machine learning and an ensemble of methods to predict kidney transplant survival. *PLoS One.* 2019; 14(1):e0209068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209068> PMID: 30625130
26. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation.* 2009; 88(2):231–6. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ac620b> PMID: 19623019
27. Zhong Y, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, Ashby VB, Rao PS, Sung RS. Reevaluation of the Kidney Donor Risk Index. *Transplantation.* 2019; 103(8):1714–1721. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002498> PMID: 30451742

28. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4923> PMID: 31530561
29. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(8):1389–98. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2829> PMID: 26098871



[Home](#) [Meetings Archive](#) [Keyword Index](#) [Resources](#) [Search](#)

Search

Construction of a Waiting Time Predictive Model for Kidney Transplant with Deceased Donor in the State of São Paulo

J. Silva¹, M. Contti¹, M. Valiatti¹, H. Nga¹, G. Santos¹, M. Perosa², G. Ferreira³, L. Modelli de Andrade¹

¹UNESP, Botucatu, Brazil, ²Hospital Leforte, São Paulo, Brazil, ³Santa Casa de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

Meeting: [2021 American Transplant Congress](#)

Abstract number: 34

Keywords: [Allocation](#), [Kidney transplantation](#), [Prediction models](#), [Waiting lists](#)

Topic: [Clinical Science](#) » [Kidney](#) » [Kidney Deceased Donor Allocation](#)

Session Information

Session Name: [Kidney Deceased Donor Allocation](#)

Session Time: 4:30pm-5:30pm

↳ **Presentation Time:** 5:05pm-5:10pm

Session Type: Rapid Fire Oral Abstract

Location: Virtual

Date: [Saturday, June 5, 2021](#)

***Purpose:** Chronic kidney disease is an important public health problem and kidney transplant

This website stores data such as cookies to enable essential site functionality, as well as marketing, personalization, and analytics. You may change your settings at any time or accept the default settings. You may close this banner to continue with only essential cookies. [Privacy Policy](#)

[Manage Preferences](#)

[Accept All](#)

[Reject All](#)

duration, ABO blood group, panel class I, HLA-A, HLA-B, HLA-DR, blood transfusions, pregnancies, and previous transplants. The data were randomly separated: 75% for training and 25% for model validation testing. Cox regression was performed having the transplant as the outcome. Sensitivity analyses were carried out in regional reference centres and regression analyses were carried out with competitive outcome.

***Results:** We analysed 54,055 records. In the period, 28.5% of the patients were transplanted (n = 13,694), WITH a higher probability in the first 50 months. The main factors that reduced the chance of transplantation were: Panel > 80%, belonging to the regional School of Medicine of the University of São Paulo (FMUSP) and blood type O. Factors associated with higher chance of transplantation: age < 18 years, presence of anti-HBc and blood type AB. A predictive model was obtained capable of predicting the waiting time on the transplant list with excellent agreement in internal validation (c-index = 0.70).

***Conclusions:** Allocation system that is effective in prioritizing recipients under 18 and patients with greater compatibility in the HLA system. Patients with reduced chances of transplantation were those who were sensitized, those from blood group O, and those with HLA homozygosity. Regional differences were found which favoured centres with a lower number of patients placed on the transplant list. A predictive model that can help in the predictability of the transplant was created.

To cite this abstract in AMA style:

Silva J, Contti M, Valiatti M, Nga H, Santos G, Perosa M, Ferreira G, Andrade LModellide. Construction of a Waiting Time Predictive Model for Kidney Transplant with Deceased Donor in the State of São Paulo [abstract]. *Am J Transplant*. 2021; 21 (suppl 3). <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/construction-of-a-waiting-time-predictive-model-for-kidney-transplant-with-deceased-donor-in-the-state-of-sao-paulo/>. Accessed November 4, 2023.

« [Back to 2021 American Transplant Congress](#)

This website stores data such as cookies to enable essential site functionality, as well as marketing, personalization, and analytics. You may change your settings at any time or accept the default settings. You may close this banner to continue with only essential cookies. [Privacy Policy](#)



| |
|---------------------------|
| Manage Preferences |
| Accept All |
| Reject All |

of Transplantation (AST) and the American Society of Transplant Surgeons (ASTS) »

American Society of Transplantation (AST)

An organization of more than 3000 professionals dedicated to advancing the field of transplantation. »

American Society of Transplant Surgeons (ASTS)

The society represents approximately 1,800 professionals dedicated to excellence in transplantation surgery. »

Copyright © 2013-2023 by American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. All rights reserved.

[Privacy Policy](#) | [Terms of Use](#) | [Cookie Preferences](#)



This website stores data such as cookies to enable essential site functionality, as well as marketing, personalization, and analytics. You may change your settings at any time or accept the default settings. You may close this banner to continue with only essential cookies. [Privacy Policy](#) >

Manage Preferences

Accept All

Reject All