



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Henrique Mochida Takase

**Nefrectomia versus embolização após a perda do
enxerto renal: Uma revisão sistemática com
metanálise proporcional de estudos de séries de casos**

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

Orientador: Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade

Coorientadora: Dra. Regina Paolucci El Dib

**Botucatu
2017**

Henrique Mochida Takase

Nefrectomia versus embolização após a perda do
enxerto renal: Uma revisão sistemática com
metanálise proporcional de estudos de séries de
casos

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

Orientador: Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade
Coorientadora: Dra. Regina Paolucci El Dib

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Takase, Henrique Mochida.

Nefrectomia versus embolização após a perda do enxerto renal : uma revisão sistemática com meta-análise proporcional de estudos de séries de casos / Henrique Mochida Takase. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Gustavo Modelle de Andrade

Coorientador: Regina El Dib

Capes: 40101002

1. Nefrectomia. 2. Transplante de rins. 3. Rins - Doenças. 4. Embolização terapêutica. 5. Meta-análises.

Palavras-chave: Embolização; Nefrectomia; Transplante renal.

RESUMO

Introdução: Existem duas técnicas para o tratamento do enxerto renal disfuncionante: a nefrectomia e a embolização percutânea. Até o momento, não há nenhum estudo controlado randomizado comparando a efetividade das duas técnicas.

Objetivo: Determinar qual a melhor técnica de tratamento para o enxerto renal disfuncionante: nefrectomia ou embolização percutânea

Materiais e Métodos: Revisão da literatura e metanálise proporcional de todas as séries de casos disponíveis sobre nefrectomia e/ou embolização no transplante renal após a perda de função do enxerto. Foram comparados os grupos nefrectomia e embolização nos desfechos de mortalidade por qualquer causa e morbidade. As morbidades foram separadas em duas categorias: Morbidades comuns para nefrectomia e embolização, sangramento, infecções de feridas, septicemia, infecção pulmonar, abscessos e/ou coleções e aneurisma e morbidades específicas da embolização, síndrome pós embolização e necessidade de nefrectomia após o procedimento.

Resultados: Um total de 2.421 pacientes foram incluídos nesta revisão. Destes, um total de 2.232 pacientes foram submetidos a nefrectomia, e os restantes 189 foram submetidos a embolização percutânea. A taxa de mortalidade no grupo nefrectomia foi de 4% [IC 95% 2-8%; $I^2 = 87\%$] em comparação com 0,1% [IC 95% 0,1 - 0,5%; $I^2 = 0\%$] no grupo embolização. A mortalidade no grupo nefrectomia foi maior e apresentou significancia

estatística, pois não houve sobreposição dos intervalos de confiança. Os dados de morbidade para nefrectomia mostram uma incidência de 19% [IC 95% 15-25%, $I^2 = 79,7\%$] em comparação com uma incidência de 1,1% [IC 95% 0,6 - 2,2%, $I^2 = 26,4\%$] no grupo embolização. Não houve a sobreposição dos intervalos de confiança, indicando uma diferença na morbidade entre os dois grupos estudados. A síndrome pós-embolização teve uma incidência de 68% nos pacientes submetidos à embolização [IC 95% 57 - 82%, $I^2 = 62,5\%$]. Enquanto a necessidade de nefrectomia pós embolização ocorreu em 20% dos casos [IC 95% 11 - 38%, $I^2 = 67,7\%$].

Discussão: Não existe padronização até o momento da técnica de remoção do enxerto disfuncionante após o transplante renal. Admite-se a necessidade da remoção do enxerto nos casos de síndrome de intolerância ou persistência do estado inflamatório crônico. Dentre as duas técnicas, a embolização percutânea aparece como uma técnica com menor taxa de mortalidade e morbidade. Porém com elevada taxa de síndrome pós-embolização, que é uma complicação específica desta terapia e que na maioria dos casos, cursa com sintomas de fácil manejo. A necessidade de nefrectomia após embolização ocorre por falha na terapia e tem uma incidência tolerável.

Conclusão: A embolização percutânea apresenta menores taxas de mortalidade e morbidade, comum aos procedimentos menos invasivos. Assim, a embolização é uma técnica nova e atrativa, apesar da elevada taxa de síndrome pós-embolização.

ABSTRACT

Introduction: There are two techniques to the treatment of dysfunctional renal graft: nephrectomy and percutaneous embolization. Until this moment, there are no controlled randomized trial comparing effectiveness of each technique.

Objective: To determine which one is the best technique to the dysfunctional renal graft: nephrectomy or percutaneous embolization.

Methods: Literature review and proportional meta-analysis of all available case series about nephrectomy/embolization in renal transplantation after loss of graft function. The nephrectomy and embolization groups were compared on morbidity and mortality for any cause. Morbidities were separated in two categories: common morbidities for nephrectomy and embolization, bleeding, wound infections, septicemia, lung infection, abscesses and/or collections and aneurysm and specific embolization morbidities, post embolization syndrome and need for nephrectomy after the procedure.

Results: A total of 2,421 patients were included in this revision, Of these, a total of 2,232 patients underwent nephrectomy, and the remaining 189 underwent percutaneous embolization. The mortality rate in the nephrectomy group was 4% [IC 95% 2-8%; $I^2 = 87\%$] compared to 0,1% [IC 95% 0,1 - 0,5%; $I^2 = 0\%$] in the embolization group. There was significant difference between the two groups, with no overlap of confidence intervals. The morbidity data for nephrectomy show an incidence of 19% [IC 95% 15-25%, $I^2 = 79,7\%$] comparing to a 1,1% [IC 95% 0,6 - 2,2%, $I^2 = 26,4\%$] in the embolization group.

There are no overlap of confidence intervals, showing a difference in the morbidities between the two studied groups. Post-embolization syndrome had an incidence of 68% in patients submitted to embolization embolização [IC 95% 57 - 82%, I² = 62,5%]. While the need for post-embolization nephrectomy occurred in 20% of the cases [IC 95% 11 - 38%, I² = 67,7%].

Discussion: To date, not exist a technique for removal of the dysfunctional graft after renal transplantation. Removal of the graft occurs in cases of intolerance syndrome or persistence of the chronic inflammatory state. Comparing the two techniques, percutaneous embolization appears as a technique with lower rates of mortality and morbidity. However, with a high rate of post-embolization syndrome, which is a specific complication of this therapy, but in most cases, it presents symptoms of easy handling. The need for nephrectomy after embolization occurs due to failure in therapy and may be tolerable.

Conclusion: Percutaneous embolization has lower rates of mortality and morbidity, common to less invasive procedures. Embolization may be a new and attractive technique despite the high rate of post-embolization syndrome.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVO	04
3. MATERIAIS E MÉTODOS	05
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÃO	35
7. BIBLIOGRAFIA	36
8. ANEXOS	43

1. INTRODUÇÃO

O transplante renal, assim como a hemodiálise e dialise peritoneal são opções de tratamentos para a doença renal crônica estágio 5, no entanto, em comparação com a diálise, apresenta uma melhor qualidade de vida e menor taxa de mortalidade.(1)

O primeiro transplante renal foi realizado no Hospital Necker de Paris por Jean Hamburger em 1952 e o enxerto funcionou por 3 semanas (2), desde então, ocorreram grandes avanços no transplante renal, tanto nas medicações de manutenção, como nas de indução e nos tratamentos da rejeição aguda.

Em relação aos imunossupressores, na década de 50, o tratamento era basicamente a combinação de glicocorticoide associado com azatioprina. Com o passar dos anos, foram desenvolvidas novas medicações, como os inibidores da calcineurina, inibidores da síntese de nucleotídeos e inibidores da m-tor ("mammalian target of rapamycin"), oferecendo assim, novas opções no tratamento de manutenção.

A terapia de indução se destina em melhorar a eficácia da imunossupressão e em reduzir as taxas de rejeição aguda. São utilizadas as seguintes classes de medicações: agentes depletors de linfócitos ou antagonista do receptor de interleucina 2 (3). A Rejeição aguda é consequência da resposta do hospedeiro contra o enxerto e pode ser de origem celular (linfócito) e/ou humoral (anticorpo circulante). Nas rejeições celulares, a maioria responde ao tratamento com corticosteroides (4) e e nas humorais, pode se

realizar plasmaferese, imunoglobulina intravenosa, anticorpo anti-CD20 e anticorpos anti-células T (5).

Esses avanços trouxeram uma melhora na sobrevida do enxerto renal. Mas mesmo assim, as taxas de disfunção do enxerto renal permanecem elevadas, em torno de 10% no primeiro ano e variando de 3 a 5% nos anos subsequentes(6).

Após a perda de função do enxerto renal, o paciente pode desenvolver a síndrome de intolerância do enxerto(7, 8). Esta síndrome é caracterizada por dor, hematúria, febre, hipertensão e anemia de difícil controle. O uso de anti-inflamatório e a manutenção de doses decrescentes de imunossupressores são usadas para o manejo desta síndrome. Este tratamento pode evitar a necessidade de remoção cirúrgica do enxerto, usada quando não há nenhuma resposta ao tratamento clínico(9).

A remoção do enxerto renal pode ser feita por duas técnicas diferentes: a nefrectomia cirúrgica e a embolização percutânea. A nefrectomia é um procedimento com altas taxas de mortalidade e pode ser realizada por duas técnicas: intracapsular e extracapsular(10, 11).

O local da abordagem cirúrgica para remoção do enxerto é realizado através da mesma incisão na qual o transplante foi realizado, então, diseca-se os planos musculares até visualizar o enxerto renal. Nesse momento pode se optar por duas técnicas: a intracapsular e a extracapsular. Na técnica intracapsular, o cirurgião abre a capsula renal e resseca todo o parênquima antes da sua remoção e a capsula é suturada ao redor dos vasos e do ureter.

Já na técnica extracapsular, após realizar a ligadura dos vasos, o rim e a capsula são removidos conjuntamente(12).

A outra técnica utilizada para o manejo do enxerto disfuncionante é a embolização percutânea. Esta técnica aparece como uma alternativa minimamente invasiva para o tratamento dos enxertos não funcionantes. Realizada por um acesso arterial, de preferência femoral, após puncionar o acesso, é introduzido um cateter e com controle de radioscopia localiza-se o pedículo principal, onde se realiza a embolização da artéria do enxerto (7, 13).

Até o momento, não há nenhum estudo controlado randomizado comparando nefrectomia e a embolização após a perda do enxerto renal. Por isso, foi realizada uma revisão sistemática comparando nefrectomia versus embolização para pacientes transplantados renais com perda da função do enxerto.

2. OBJETIVO

Avaliar qual a melhor técnica de tratamento para o enxerto renal disfuncionante: nefrectomia ou embolização percutânea

2.1 OBJETIVO PRIMARIO

Avaliar a taxa de mortalidade entre as duas intervenções (nefrectomia e embolização), nos pacientes transplantados, após a perda do enxerto renal.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar as taxas de morbididades entre as duas intervenções (nefrectomia e embolização), nos pacientes transplantados, após a perda do enxerto renal.

Avaliar as taxas de síndrome pós embolização e necessidade de nefrectomia em pacientes submetidos à embolização do enxerto disfuncionante.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa, por sua natureza de revisão sistemática com metanálise, foi dispensada de parecer ético, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

Foram seguidas as recomendações das declarações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)(14) e MOOSE (Metaanalysis Of Observational Studies in Epidemiology)(15), para elaboração do protocolo desta pesquisa e descrição de seus achados.

3.1 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Departamento de Clínica Médica e na Unidade de Medicina Baseada em Evidências da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – FMB/UNESP.

3.2 Desenho do estudo

Revisão da literatura e metanálise proporcional de todas as séries de casos disponíveis sobre nefrectomia e/ou embolização no transplante renal após a perda de função do enxerto.

3.3 Tamanho da amostra

Amostra de conveniência, sendo incluídos todos os estudos encontrados e que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo.

3.4 Critérios de inclusão

3.4.1 Tipo de estudo

Estudos de séries de casos (número de pacientes relatados em cada estudo superior a cinco).

3.4.2 Participantes

Pacientes transplantados renais com perda da função renal.

3.4.3 Grupo intervenção

Nefrectomia cirúrgica.

3.4.5 Grupo comparação

Embolização percutânea.

3.4.6 Desfechos dos pacientes

- Mortalidade por qualquer causa
- Morbidades separada em duas categorias: Morbidades comuns para nefrectomia e embolização e morbidade específicas da embolização

Morbidades comuns para nefrectomia e embolização:

- Sangramento, infecções de feridas, septicemia, infecção pulmonar, abscessos e/ou coleções e aneurisma.

Morbidades adicionais à embolização:

- Síndrome pós-embolização: definido como febre baixa após o procedimento de embolização, associada ou não à dor local, mal-estar inespecífico, aumento do tamanho do enxerto e hematúria (13, 16-18).
- Necessidade de nefrectomia após a embolização.

3.5 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.5.1 Pesquisas em bases de dados eletrônicas

Utilizando os MeSH (Medical Subject Headings) com base nos termos "nefrectomia", "embolização" e "pacientes transplantados renais," realizamos a estratégia de busca no MEDLINE (1966 até maio 2016), EMBASE (1980 até maio 2016) e LILACS (1982 até maio 2016). Revisamos, também, listas de referência de artigos de revisão relevantes e estudos primários. Não houve quaisquer restrições de idioma. A estratégia de busca foi adaptada para cada banco de dados para conseguir uma maior sensibilidade.

Abaixo os termos usados na estratégia de busca sensibilizada:

((embolization OR ethanol embolization OR kidney embolization OR polyvinyl alcohol particles OR Embolotherapy OR Embolotherapies OR Therapeutic Embolization OR Therapeutic Embolizations OR Nonfunctioning Renal Allograft Embolization OR Renal Allograft Embolization OR percutaneous embolization OR embolotherapy OR arterial embolization OR angiographic kidney embolization OR graft nephrectomy OR graft nephrectomies OR allograft nephrectomy OR allograft nephrectomies OR transplant nephrectomy OR Nephrectomy OR Nephrectomies OR Discontinuation of Immunosuppression OR low-dose immunosuppression OR low dose immunosuppression) AND (kidney transplantation OR kidney transplant OR renal transplant OR renal transplantation OR renal transplanted patients OR renal transplanted patients with kidney allograft failure OR patients with recently failed transplants OR patients with a failed allograft OR patients with failed transplant OR patients with failed transplants OR failed kidney graft OR failed transplant OR failed allograft OR renal graft rejection OR graft intolerance OR intolerance syndrome OR transplanted kidney OR kidney graft failure OR graft failure OR late loss)) NOT (carcinoma OR Carcinomas OR Malignant Epithelial Neoplasms OR Malignant Epithelial Neoplasm OR Malignant Epithelial Tumor OR Malignant Epithelial Tumors OR Epithelioma OR Epitheliomas OR Spindle-Cell Carcinoma OR Spindle-Cell Carcinomas OR Carcinomatosis OR Carcinomatoses OR Anaplastic Carcinoma OR Anaplastic Carcinomas OR Undifferentiated Carcinoma OR Undifferentiated Carcinomas OR Neoplasm OR Neoplasms OR Tumors OR Tumor OR Neoplasia OR Cancer OR Cancers OR Benign Neoplasms OR Benign Neoplasm)

3.5.2 Pesquisas em fontes complementares

As referências bibliográficas de artigos relevantes foram examinadas em busca de estudos elegíveis adicionais.

3.6 Coleta de dados e análise

3.6.1 Seleção dos estudos

Dois revisores, de forma independente, selecionaram todos os títulos e resumos identificados pela pesquisa bibliográfica. A seguir, as publicações consideradas potencialmente relevantes foram levantadas em versão completa, para verificar sua elegibilidade. Foram resolvidas quaisquer eventuais divergências por meio de consulta e discussão com um terceiro revisor, com o intuito de garantir a qualidade dos processos.

3.6.2 Extração de dados

Dois revisores extraíram, independentemente, através de um formulário de extração pré-padronizado (anexo), os seguintes dados: características do desenho do estudo; pacientes (média de idade, raça, sexo, doença de base e causa da perda do enxerto); intervenções nos grupos; taxa de mortalidade e morbidade e tempo de seguimento.

Foram levantadas a taxas de mortalidade geral e suas causas.

Foram levantadas as morbidades comuns da nefrectomia e embolização e as morbidades específicas da embolização percutânea.

3.7 Análise estatística

3.7. Metanálise de proporção

A metanálise proporcional dos estudos de séries de casos foi realizada utilizando o software R (19) com a ferramenta metafor(20) para realizar a metanálise proporcional. Utilizou-se do método de Mantel-Haenszel com análise de efeitos mistos (Hedges estimator). Definiu-se a substituição dos valores nulos por 0,1. Análise mais detalha encontra-se do apêndice (anexo). Os desfechos de interesse foram tratados como variáveis dicotômicas, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Devido às claras diferenças entre os estudos incluídos (por sua natureza de séries de casos), e outras variáveis não controláveis, o modelo de efeito aleatório foi utilizado para realizar a análise conjunta das proporções.(21) A análise agrupada de proporções de séries de casos foi realizada como descrita previamente por El Dib et al(22) e esta detalhadamente descrita a seguir.

Gráficos em floresta (*forest plots*) foram apresentados para resumir os dados. Cada linha horizontal no gráfico representa uma série de casos incluída na metanálise. O efeito estimado sobre o desfecho analisado é representado por um quadrado preto sólido, e o tamanho do quadrado representa o peso do estudo correspondente na metanálise. A estimativa total combinada dos estudos é dada por um diamante não preenchido, na parte inferior do *forest plot*. As proporções combinadas de cada intervenção, e seus IC 95% são, então, comparadas entre si, e a presença de uma sobreposição dos IC 95% das intervenções sugere que elas têm efeitos similares sobre o desfecho. No entanto, IC 95% não sobrepostos sugerem diferentes efeitos das intervenções

estudadas. Portanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e controle ficou estabelecida quando seus IC 95% não se sobrepõem. (22)

3.7.2 Estatística da heterogeneidade

Avaliamos o viés de publicação através de inspeção visual dos gráficos em funil para cada resultado no qual identificamos 8 ou mais estudos elegíveis. Além da inspeção visual dos gráficos de funil foi utilizado o teste de Egger para avaliação da assimetria do gráfico. A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste estatístico I^2 , e significância foi assumida quando o resultado de I^2 foi superior a 50%. Esta medida ilustra a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante de heterogeneidade, ao invés de erros de amostragem(23) e pode ser interpretada da seguinte forma:

- 0% a 40% - heterogeneidade pode não ser importante
- 30% a 60% - pode representar heterogeneidade moderada
- 50% a 90% - pode representar heterogeneidade substancial
- 75% a 100% - heterogeneidade considerável.

Nós também consideramos $p < 0,05$ como estatisticamente significativo para o cálculo da heterogeneidade.

3.8 Apresentação dos resultados descritivos

Os resultados para causa da perda da função renal, indicação do procedimento, nefrectomia ou embolização, causas de óbito e morbidades foram apresentadas em porcentagem utilizando o seguinte cálculo: Número de evento dividido pelo número total de eventos relatados. Os trabalhos que não reportaram o evento não foram computados para o cálculo.

Nas indicações de nefrectomia pós embolização a porcentagem foi calculada baseada no número total, pois todos os trabalhos reportaram o evento.

4. RESULTADOS

4.1 Seleção estudo

A pesquisa bibliográfica identificou 16.320 títulos. Após a triagem pelo título e resumo, obtivemos cópias do texto completo de 130 estudos sobre a nefrectomia e embolização que foram potencialmente elegíveis para inclusão na revisão. No entanto, a maioria desses estudos foram fora do assunto porque não avaliaram a mortalidade ou as complicações após o procedimento. Finalmente, foram selecionados um total de 26 séries de casos (7, 8, 12, 13, 16-18, 24-42) os quais atenderam a todos os requisitos metodológicos (Figura 1).

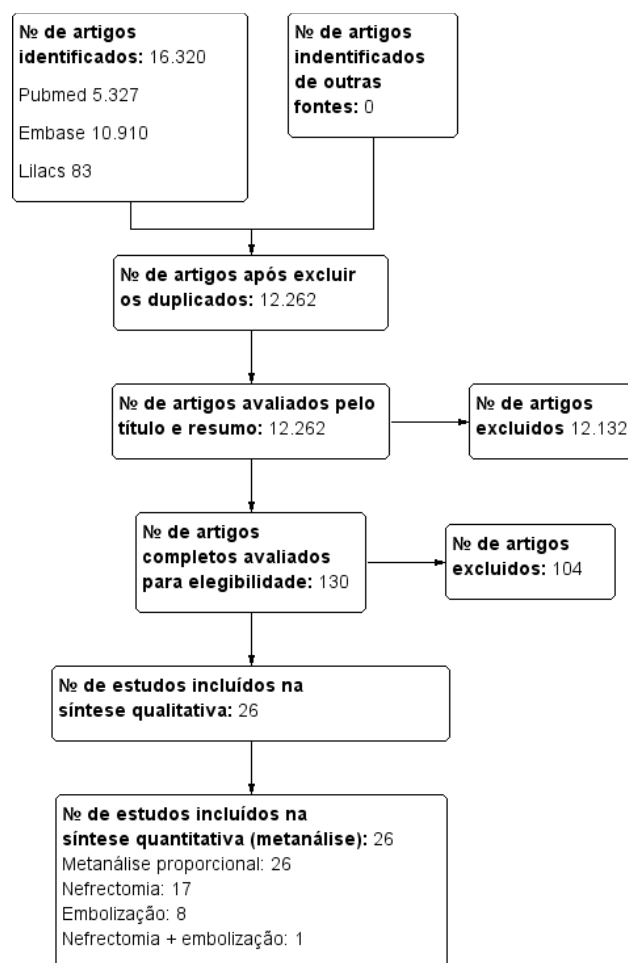


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção dos artigos.

4.2 Descrição dos estudos incluídos

Vinte e seis séries de casos, com um total de 2.421 pacientes, foram incluídas nesta revisão. Um total de 2.232 pacientes (18 série de casos)(12, 18, 24-27, 29, 30, 32-41) foram submetidos a nefrectomia e os restantes 189 (nove séries de casos)(7, 8, 13, 16-18, 28, 31, 42) foram submetidos a embolização percutânea. Apenas no estudo de Atar E. et al(8) foi descrito um caso de paciente pediátrico (Tabela 1).

Dos 26 estudos, dois foram realizados na América do Norte (Canadá(33) e EUA(41)); seis na Ásia (China(28, 29), Índia(35, 39), Israel(8) e Coreia do Sul(36)); 16 na Europa (França(37), Holanda(12, 27), Itália(16, 31), Irlanda(30), Portugal(26), Espanha(7, 13, 17, 18, 24, 38, 42) e Reino Unido(25, 40)); um na Eurásia (Turquia(34)), e um na América do Sul (Brasil(32)) (Tabela 1).

A principal causa da perda da função renal pós-transplante, considerando os dois grupos, foi a rejeição crônica com 43% dos casos de acordo sete estudos(18, 29, 31, 35, 38, 39, 42) seguido da nefropatia crônica do enxerto com 44,2%, conforme relatado em uma série(32), e rejeição aguda com 21,5%, de acordo com seis estudos(18, 29, 32, 35, 38, 39). No grupo nefrectomia, a principal causa se mantém a nefropatia crônica do enxerto com os 44,2%(32), e no grupo embolização, foi a rejeição crônica, com 77,5% (18, 31, 42)(Tabela 1).

A síndrome de intolerância foi a principal indicação para o procedimento, considerando a nefrectomia e a embolização, com 71,2% de acordo com 7 estudos (7, 8, 13, 16, 17, 24, 34). As outras causas foram: rejeição aguda, com

40,2% conforme 6 trabalhos(30, 33, 34, 40) e rejeição crônica, com 27,3% de acordo 4 estudos(25, 30, 36, 40)(Tabela 1).

Tabela 1- Características dos pacientes transplantados renais após a perda da função renal: comparação entre nefrectomia e embolização.

	Total	Nefrectomia	Embolização
Total séries de caso (n)	26*	18(12, 18, 24-27, 29, 30, 32-41)	9(7, 8, 13, 16-18, 28, 31, 42)
Total número de pacientes (n)	2421	2232	189
Média idade	40,5	41(12, 18, 24-26, 32-35, 38)	39,4(8, 17, 18, 31, 42)
Sexo masculino (%)	63,3	63,5(12, 24-26, 32, 34-36, 38, 39)	63,6(8, 16, 17, 31, 42)
Raça caucasiana (%)	54	54(32)	nr
Causa da perda do enxerto(%)			
Rejeição hiperaguda	5	5(29, 35)	nr
Rejeição aguda	21,5	22,6(29, 32, 35, 38, 39)	9,3(18)
Rejeição aguda irreversível	24,4	22,5(39)	28,5%(42)
Sangramento	3,2	3,2(29, 39)	nr
Não funcionante	1,9	1,8(32, 38, 39)	3,1(18)
Trombose	14,5	14,5(29, 32, 35, 38, 39)	nr
Infecção	11,2	11,2(29, 39)	nr
Recidiva da glomerulopatia	5,8	5,6(29, 32, 38)	6,8(18, 31, 42)
Nefropatia crônica	44,2	44,2(32)	nr
Rejeição crônica	43	36,1(29, 35, 38, 39)	77,5(18, 31, 42)
Vasculopatia aguda	7,3	7,3(29, 32)	
Ruptura do enxerto	7,3	7,3(29, 32)	
Outros	1	1(29)	nr
Indicação do procedimento (%)			
Síndrome de Intolerância	71,2	47,5(24, 34)	100(7, 8, 13, 16, 17)
Rejeição Aguda	40,2	40,2(30, 33, 34, 40)	nr
Estado inflamatório crônico	16,6	16,6(26, 30, 34)	nr
Ruptura do enxerto	1,4	1,4(34)	nr
Hematuria	19,7	19,7(34)	nr
Infecção	8,9	8,9(26, 34, 36)	nr
Trombose	12,9	12,9(25, 26, 34, 40)	nr
Não funcionante	25,2	25,2(25, 27, 30, 34)	nr
Sangramento	3,8	3,8(26)	nr
Rejeição crônica	27,3	27,3(25, 30, 36, 40)	nr
Outros	7	7(34)	nr
Pais (n)			
América do Norte (Canadá e Estados Unidos da América)	2	2(33, 41)	
Ásia (China, Índia, Israel e Coreia)	6	4(29, 35, 36, 39)	2(8, 28)
Europa (França, Irlanda, Itália, Holanda, Portugal, Espanha e Reino Unido)	16*	10(18, 24-27, 30, 37, 38, 40)	7(7, 13, 16-18, 31, 42)
Eurásia (Turquia)	1	1(34)	
América do Sul (Brasil)	1	1(32)	

Legenda: nr = não reportado; * O estudo de González-Satué C.et al(18) foi citado em ambos os grupos

Na embolização foram utilizados os seguintes materiais, de forma isolada ou combinada: Álcool absoluto(8), álcool polivinílico(8, 42), molas(43), molas de aço e álcool polivinílico(31), álcool absoluto e molas de aço(13, 28), tris-acryl gelatin e solução salina(16), tris-acryl gelatin e molas(7), álcool polivinílico e molas de tungstenio(17)(tabela 2).

Tabela 2- Materiais utilizados na embolização do enxerto renal

Autor	Matrial utilizado
Yang, X. Z. 2008(28)	álcool absoluto e molas de aço
Solinas, A. 2005(31)	molas de aço e álcool polivinílico
Delgsado P. 2005(13)	Álcool absoluto e molas de aço
Capocasale E. 2005(16)	tris-acryl gelatin e solução salina
Perez Martinez, J. 2005(7)	tris-acryl gelatin e molas
Atar, E. 2003(8)	álcool polivinílico
Cofan F. 2002(17)	álcool polivinílico e molas de tungstenio
González-Satué C, 2000(18)	molas
Lorenzo V. 1993(42)	álcool polivinílico

4.3 Mortalidade por qualquer causa

A taxa de mortalidade no grupo nefrectomia foi de 4% [IC 95% 2-8%; $I^2 = 87\%$] de 17 séries de casos (12, 18, 24-27, 29, 30, 32, 33, 35-41) com um total de 2.175 participantes em comparação com 0,1% [IC 95% 0,1 - 0,5%; $I^2 = 0\%$] no grupo embolização com nove séries de casos (7, 8, 13, 16-18, 28, 31, 42) em uma casuística de 189 participantes (Figura 2). A taxa de mortalidade foi mais elevada na nefrectomia (4%) em comparação com a embolização (0,1%). Houve diferença significativa entre os dois grupos estudados devido a ausência de sobreposição dos intervalos de confiança (Figura 3).

No grupo nefrectomia houve grande heterogeneidade com $I^2 = 87\%$ e o gráfico de funil mostrou assimetria, sugerindo possível viés de publicação. No grupo embolização não houve heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e padrão do gráfico de funil sugere que não houve viés de publicação (Figura 4).

A principal causa de mortalidade no grupo nefrectomia foi infecção, com 64,2% de acordo com 8 estudos(24, 26, 27, 29, 30, 38-40) e falência de múltiplos órgãos com 53,3% conforme relatado em 1 estudo(29) (Tabela 2). No grupo embolização não houve nenhum caso de óbito.

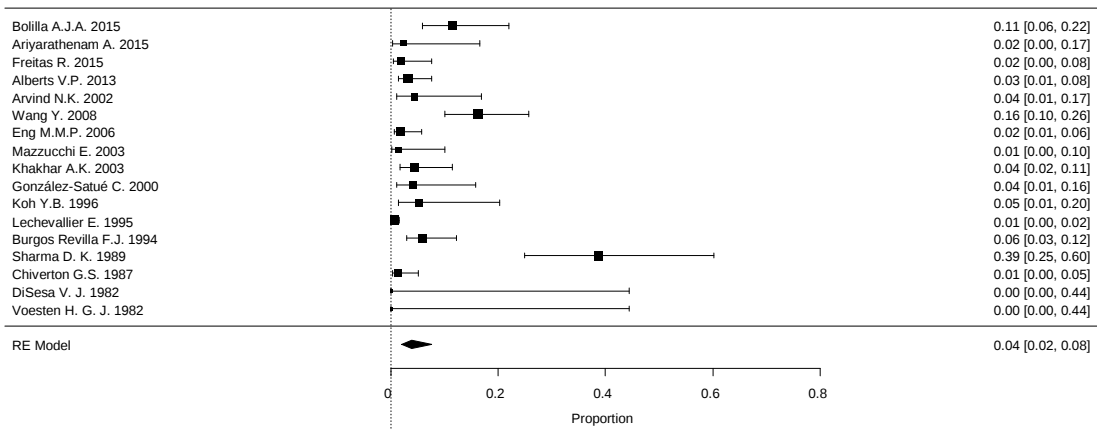
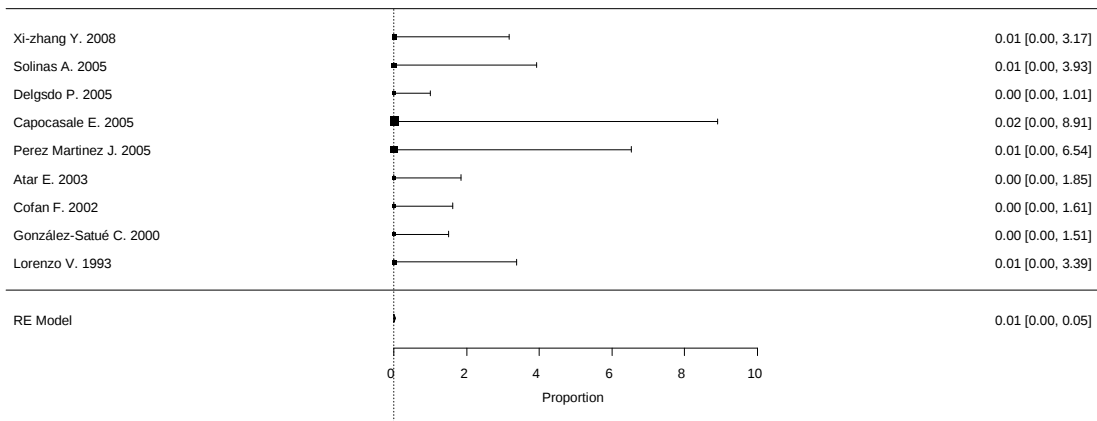
A**B**

Figura 2 - Mortalidade: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). A, mortalidade no grupo nefrectomia (escala x100); B, mortalidade no grupo embolização (escala x10).

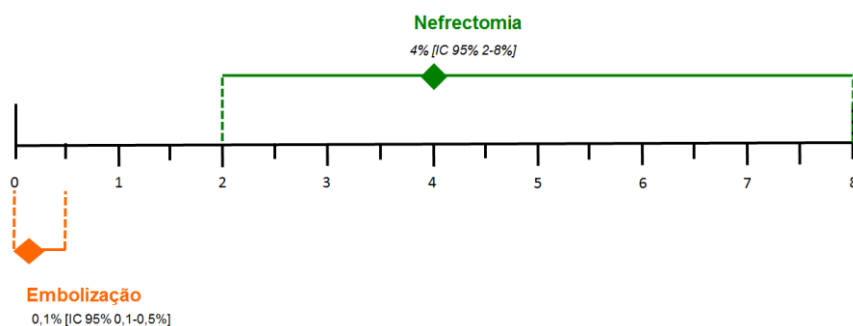


Figura 3 - Mortalidade: Gráficos de combinação dos resultados, mostrando o intervalo de confiança da taxa de mortalidade dos grupos nefrectomia e embolização.

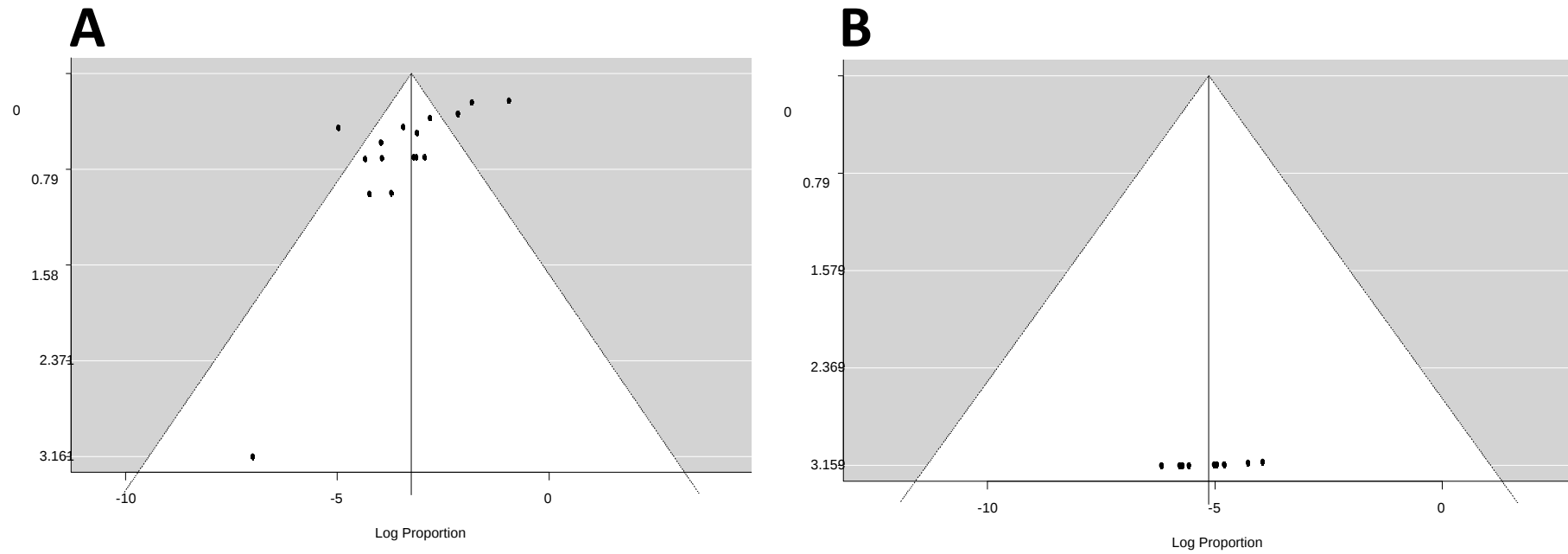


Figura 4 – Gráfico de funil dos estudos que reportaram a mortalidade. A, estudos do grupo nefrectomia; B, estudos do grupo embolização.

Tabela 3- Causas dos óbitos no grupo nefrectomia, por estudos, em números absolutos.

Autor	Total Óbito	Infecção	Cérebro vascular	Cardíaco	Pulmonar	Cardio-pulmonar	Falência Múltiplos Órgãos	Gastro-intestinal	Hemorragia	Outras
Bolilla AJA 2015(24)	8	4				2				2
Ariyathenam A. 2015(25)	1			1						
Freitas R. 2015(26)	2	2								
Alberts V.P 2013(27)	5	2		1						2
Wang, Y. 2008(29)	15	4		1			8		2	
Eng MMP 2006(30)	3	3								
Mazzucchi E. 2003(32)	1							1		
Khakhar A.K. 2003(33)	4		2		1				1	
Arvind NK, 2002(35)	2									2
González-Satué C, 2000(18)	2				1				1	
Koh Y.B 1996(36)	2				1					1
Lechevallier E. 1995(37)	5									5
Burgos Revilla F.J.B. 1994(38)	7	3	1		2					2
Sharma D K, 1989(39)	12	8							2	2
Chiverton G.S. 1987(40)	2				1			1		
DiSesa, V. J. 1982(41)	0									
Voesten, H. G. J. 1982(12)	0									

Morbidade

Os dados de morbidade para nefrectomia mostram uma incidência de 19% [IC 95% 15-25%, $I^2 = 79,7\%$] em 15 série de casos (12, 18, 24-27, 30, 32-36, 38-40), com um total de 1.312 participantes, em comparação com uma incidência de 1,1% [IC 95% 0,6 - 2,2%, $I^2 = 26,4\%$] no grupo embolização com nove séries de casos (7, 8, 13, 16-18, 31, 42) em uma casuística de 174 participantes (Figura 5). Não houve a sobreposição dos intervalos de confiança, indicando que a embolização tem menor morbidade em relação ao grupo nefrectomia (Figura 6).

No grupo nefrectomia houve grande heterogeneidade com $I^2 = 79,7\%$ e o gráfico de funil mostrou assimetria, sugerindo possível viés de publicação. No grupo embolização a heterogeneidade foi baixa ($I^2 = 26,4\%$) e o gráfico de funil sugere que não houve viés de publicação (Figura 7).

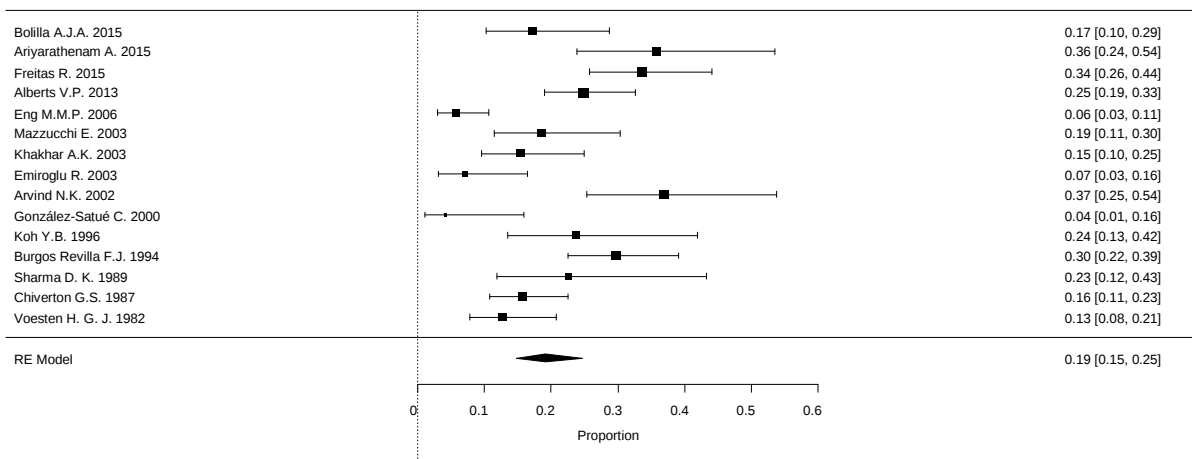
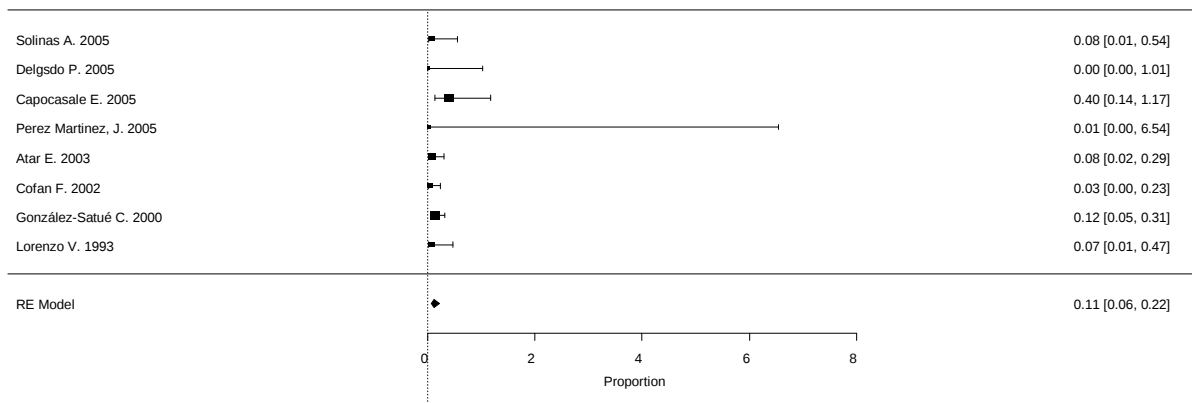
A**B**

Figura 5 – Morbidade: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). A, morbidade no grupo nefrectomia (escala x100); B, morbidade no grupo embolização (escala x10).

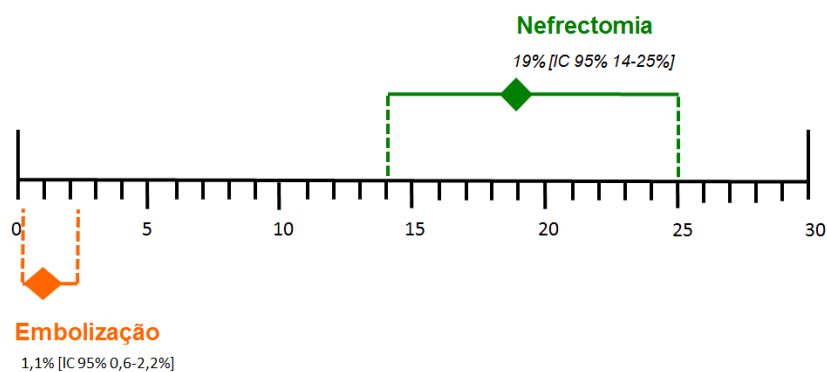


Figura 6 - Morbidade: Gráficos de combinação dos resultados, mostrando o intervalo de confiança da taxa de morbidade dos grupos nefrectomia e embolização.

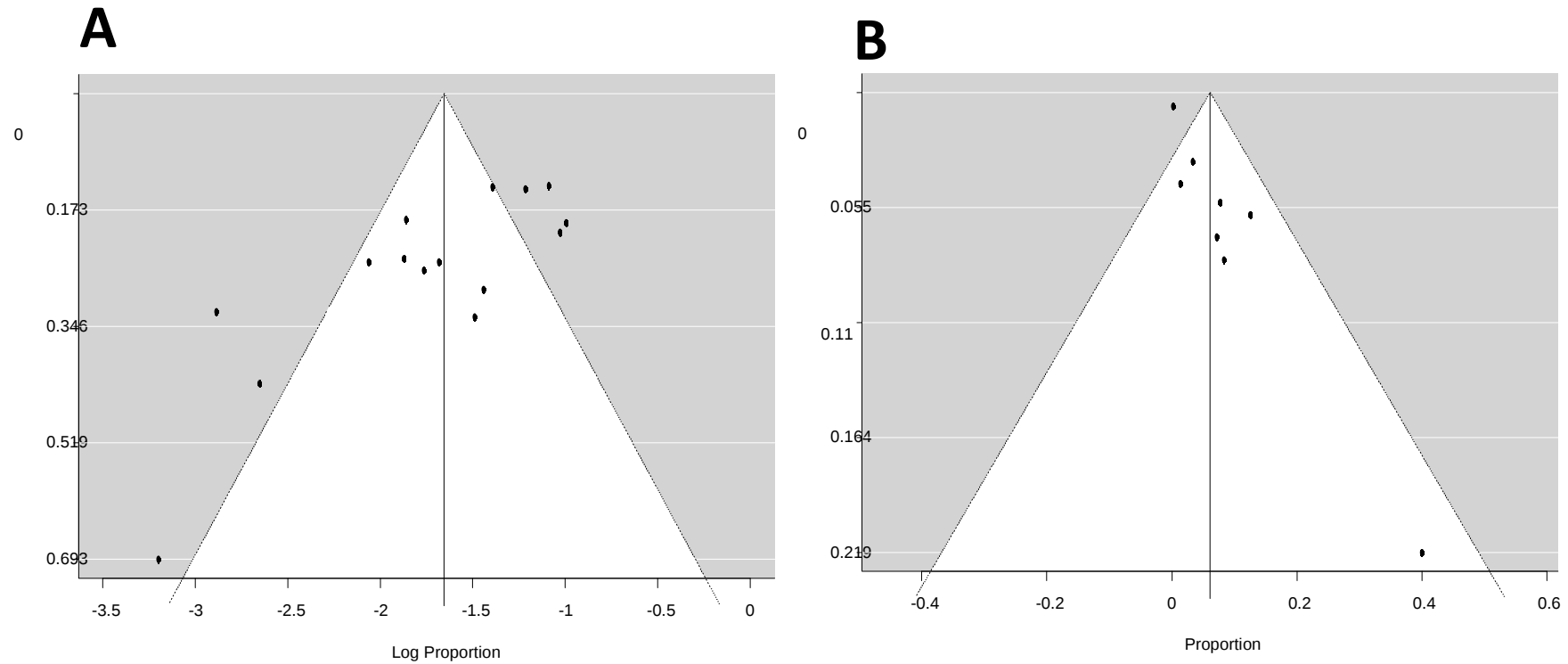


Figura 7 - Gráfico de funil dos estudos que reportaram as morbidades. A, estudos do grupo nefrectomia; B, estudos do grupo embolização.

A principal morbidade no grupo nefrectomia foi abscesso/coleção com 56% dos casos reportados em dois estudos(24, 32), seguido por sangramento com 35,8% dos casos, como descrito em 11 estudos(12, 25, 27, 30, 32-36, 38, 40) e infecção da ferida operatória com 34,4% dos casos como descrito em 9 estudos(12, 25, 27, 33-36, 39, 40) (Tabela 4).

No grupo embolização, as principais morbidades foram os abscessos/coleções, reportadas em três estudos(8, 18, 42), com 83%% dos casos, seguido das infecciosas, reportados em dois estudos(8, 13, 16) representando 66% dos casos.(Tabela 5).

Tabela 4 - Morbidades no grupo nefrectomia, por estudos, em números absolutos.

Autor	Total	Sng	Inf/ Sep	Abs/ Col	Col cir	Her inc	Aneu	Inf Fo	Neur	TGI	Card	Pulm	Trom Ven	Alt linf	Out	NR
Bolilla AJA 2015(24)	12			12												
Ariyarathenam A. 2015(25)	14	2	1					3				4	4			
Freitas R. 2015(26)	35															35
Alberts V.P 2013(27)	39	22						14		2	5	6				
Eng MMP 2006(30)	9	5					4									
Mazzucchi E. 2003(32)	13	9	1	2												
Khakhar A.K. 2003(33)	14	2	1			2		4	3			2				
Emiroglu R. 2003(34)	6	4						1							1	
Arvind NK, 2002(35)	17	5	3					9								
González-Satué C, 2000(18)	2				2											
Koh Y.B 1996(36)	9	2						4		1		1			1	
Burgos Revilla F.J.B. 1994(38)	35	12	11						3	2		2			5	
Sharma D K, 1989(39)	6				1			3				1			1	
Chiverton G.S. 1987(40)	24	3						5		6		4		5	1	
Voesten, H. G. J. 1982(12)	14	4					1	7				1			1	

Legenda: Sng= Sangramento; Inf/Sep = Infecção/sepse; Absc/Col = Abscesso/coleção; Col cir = Coleção cirurgia; Her inc = hérnia incisional; Aneu = aneurisma; Inf Fo = Infecção da ferida operatória; Neur = Neurológico; TGI = Trato gastro intestinal; Card = Cardiológico, Pulm = Pulmonar; Trom Ven = Trombose venosa; Alt linf = Alteração linfática; Hem = Hematúria; Out = Outros, NR = Não reportado

Tabela 5 - Morbidades no grupo embolização, por estudos, em números absolutos

Autor	Total	Sangra- mento	Infecção	Abcesso /Coleção	Hema- toma	Outros
Solinas, A. 2005 (31)	0					
Delgado P. 2005 (13)	0					
Capocasale E. 2005 (16)	1		1			
Perez Martinez, J. 2005	0					
Atar, E. 2003 (8)	2		1	1		
Cofan F. 2002 (17)	1				1	
González-Satué C, 2000 (18)	3			3		
Lorenzo V. 1993 (42)	1			1		

Morbidade específicas da embolização percutânea

A síndrome pós-embolização teve uma incidência de 68% nos pacientes submetidos à embolização [IC 95% 57 - 82%, $I^2 = 62,5\%$] reportadas em sete série de casos (7, 8, 13, 16-18, 42), com um total de 85 participantes(Figura 8).

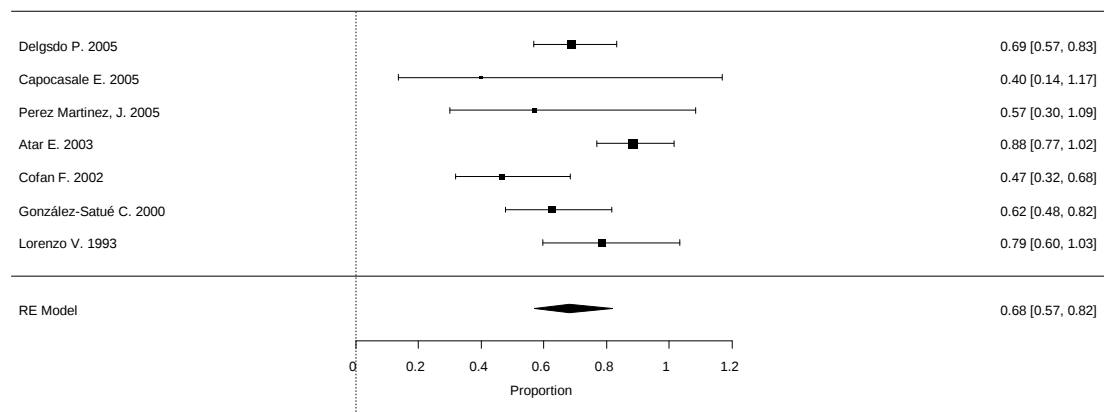


Figura 8 - Morbidade: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). Incidência de síndrome pós-embolização (x100).

A necessidade de nefrectomia pós embolização ocorreu em 20% [IC 95% 11 - 38%, $I^2 = 67,7\%$] reportados em seis série de casos (8, 13, 16-18, 42) com um total de 85 participantes(Figura 9). Dentre as causas relatadas, 61% das indicações foram à persistência ou o reaparecimento da síndrome de intolerância ao enxerto, 15% devido infecções do enxerto, reportados em 3 estudos(13, 17, 43) e 15% por abscesso, reportado em 2 trabalhos(8, 13)(Tabela 6).

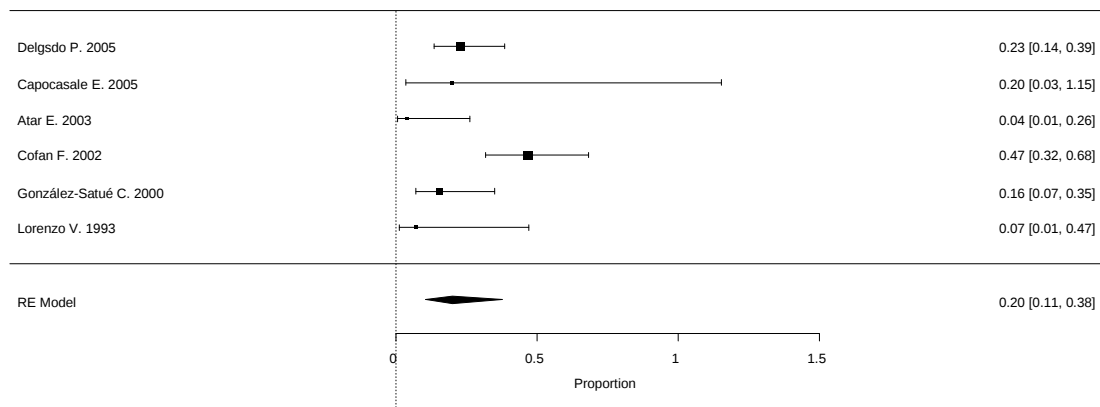


Figura 9 - Morbidade: gráficos em floresta (metanálise proporcional de efeito randômico). Necessidade de embolização pós nefrectomia (x100).

Tabela 6 – Indicações de nefrectomia pós embolização, por estudos, em números absolutos.

Autor	Total	Síndrome de intolerância	Infecção Do enxerto	Abcesso /Coleção	sepsis	Alteração vascular
Delgado P. 2005(13)	11	8	3			
Capocasale E. 2005(16)	1				1	
Atar, E. 2003(8)	2		1			1
Cofan F. 2002(17)	6	6				
González-Satué C, 2000(18)	5	2		3		
Lorenzo V. 1993(42)	1			1		

5. DISCUSSÃO

Não existe padronização até o momento da técnica de remoção do enxerto disfuncionante após o transplante renal. Admite-se a necessidade da remoção do enxerto nos casos de síndrome de intolerância ou persistência do estado inflamatório crônico(13, 16, 17). Geralmente, nos casos de perda do enxerto no primeiro ano do transplante ou por complicações vasculares como a trombose, prefere-se a remoção cirurgica do enxerto. Nos casos tardios, após um ano de transplante, pode-se optar pela permanência do enxerto com redução ou mesmo retirada total dos imunossupressores(44). No entanto, o nível de evidência para esta conduta é considerado baixo por se basear da opinião de especialistas (45).

Assim, quando há a indicação de remoção do enxerto renal a técnica clássica é a nefrectomia (46) e recentemente foi descrita a técnica de embolização percutânea (17, 18) como alternativa menos invasiva e potencialmente com menor morbidade e mortalidade. Esta é a primeira revisão de série de casos da literatura com objetivo de comparar estas duas abordagens para o enxerto renal disfuncionante.

O primeiro ponto a ser discutido são as taxas de mortalidade entre os dois procedimentos. Não é descrita na literatura a taxa de mortalidade da nefrectomia cirurgica, entretanto, a remoção do enxerto disfuncionante é tecnicamente mais difícil que o transplante devido a resposta inflamatória e a fibrose que surgem como consequência da rejeição e do tempo após o transplante(45). A presente revisão mostrou que a taxa de mortalidade da

nefrectomia é elevada atingindo 4%. Os dados apresentaram uma grande heterogeneidade, possivelmente por viés de publicação, o que pode sugerir uma mortalidade ainda maior para este procedimento. Esta possível heterogeneidade é comum em relatos e série de casos, nos quais os resultados negativos tem menor chance de ser publicados(47). Os dados do presente estudo mostram taxas de mortalidade na nefrectomia maiores que as admissões por emergências cirúrgicas nos Estados Unidos (1,23%) e menores que as admissões por emergências que requerem laparotomia (23,76%)(48). Em comparação com a cirurgia do transplante renal, os dados de mortalidade para nefrectomia por enxerto disfuncionante, também são mais elevadas(1). Em contraponto, a mortalidade na embolização foi menor com grande homogeneidade dos dados sugerindo ausência de vies de publicação. Assim a mortalidade na embolização nesta série foi pequena comum aos procedimentos menos invasivos.

O segundo ponto são as morbidades comuns a ambos os procedimentos. É relatada uma alta morbidade após a nefrectomia cirúrgica com complicações como sangramentos e infecções(45). Os dados de morbidade do presente estudo para a nefrectomia cirúrgica atingem 19%. Estas taxas são semelhantes aos pacientes admitidos por emergências cirúrgicas nos Estados Unidos (15%)(48). Já as complicações para a embolização percutânea foram menores (5%) e com maior homogeneidade dos resultados.

O terceiro ponto são as morbidades específicas da embolização. A síndrome pós-embolização ainda é um evento frequente deste tipo de procedimento ocorrendo em 68% dos casos. Dados semelhantes são relatados em casos de embolização de artéria renal por trauma ou tumores(49, 50).

Apesar de frequência da síndrome pós-embolização ela é facilmente manuseada com analgésicos e antitérmicos.

Os pontos fracos desta revisão estão na indicação dos procedimentos de remoção do enxerto disfuncionante. Pelas análises dos resultados reportados e pela ausência de estudos prospectivos não é possível estabelecer a percentagem de casos que tiveram sucesso com manejo clínico e destes a percentagem de indicação de remoção do enxerto. Dos casos que tiveram indicação de remoção do enxerto, as indicações foram semelhantes na nefrectomia e na embolização, porém faltam estudos prospectivos em especial naqueles pacientes com perda precoce do enxerto de causa vascular que possivelmente não foram eletivos para embolização.

Os pontos fortes do trabalho está na compilação de todos os resultados disponíveis na literatura sobre nefrectomia e embolização permitindo estipular os valores de mortalidade e morbidade destes procedimentos ainda não reportados na literatura. Na ausência de ensaios clínicos as revisões de séries de casos são a melhor fonte de evidência disponível.

O que esta presente revisão abordou é que a nefrectomia após o transplante apresenta uma mortalidade e morbidade maiores que o transplante renal possivelmente pelas dificuldades cirúrgicas de fibrose do enxerto. A embolização, sendo uma técnica menos invasiva, pode ser uma alternativa com menores complicações porém ainda não é um procedimento plenamente conhecido e que resulta em morbidades específicas como a síndrome pós-embolização. Assim, a remoção do enxerto renal disfuncionante deve ser pensado individualmente já que até o momento não existe técnica perfeita e

sua remoção antes da realização de um segundo transplante esta associada a maior tempo até o um novo transplante e maior chance de reativação(51).

Implicações para a Prática

Como resumo de toda evidência disponível das séries de casos, elaboramos um fluxograma de manejo do paciente com enxerto disfuncionante após o transplante renal. Assim as perdas por causas vasculares, infecções e sangramentos devem ter preferencialmente uma abordagem cirúrgica. As perdas por disfunção tardia, excluindo as causas vasculares, podem ter abordagem inicial de retirada gradual da imunossupressão. O tempo após o transplante para este tipo de abordagem não é definido porém a opinião de especialistas sugere um período de 1 ano. Consideramos um tempo adequado após pelos menos 6 meses do transplante. A retirada gradual pode ser feita suspendendo-se o uso dos antiproliferativos (micofenolato, azatioprina ou m-TOR) e concomitante redução gradual dos inibidores da calcineurina semanalmente até sua suspensão num período de 4 semanas. Sugere-se a manutenção de doses baixas de prednisona por 6 meses. O surgimento da síndrome de intolerância ao enxerto ou a persistência de um estado inflamatório sugere a necessidade de remoção do enxerto renal. Neste caso pode-se optar pela embolização percutânea e reservar a nefrectomia para os casos onde não houve sucesso com a embolização. Seguindo este fluxograma, a embolização é utilizada como primeira escolha nos casos de falha do manejo clínico da retirada gradual da imunossupressão. Assim nesta forma de abordagem a remoção cirúrgica do enxerto renal é feita somente em casos

de complicações vasculares que geralmente são precoces e não oferecem muitos desafios técnicos diferente da nefrectomia realizada tardiamente que tem maior dificuldade devido a aderências e fibrose. Justifica-se também evitar a cirurgia devido a maior sensibilização contra anticorpos HLA que ocorrem nos pacientes submetidos a nefrectomia. As áreas incertas nesta abordagem ficam reservadas para as perdas por rejeição aguda onde a retirada da imunossupressão pode apresentar altas taxas de síndrome de intolerância e as perdas precoces até seis meses de transplante (Figura 10 – Anexo)

Futuras Pesquisas

Os seguintes pontos de incerteza no manejo do enxerto disfuncionante merecem estudos adicionais: o manejo do enxerto disfuncionante com a retirada gradual da imunossupressão: como realizar e qual a taxa de sucesso desta abordagem; e estudos prospectivos controlados comparando a melhor técnica de tratamento do enxerto disfuncionante (nefrectomia ou embolização percutânea).

6. CONCLUSÃO

Em resumo, a nefrectomia é uma técnica cirúrgica com alta mortalidade e morbidade e a embolização percutânea é uma técnica com menores taxas de mortalidade e morbidade, comum aos procedimentos menos invasivos. Assim, a embolização é uma técnica nova e atrativa, apesar da elevada taxa de síndrome pós-embolização. Essa é uma complicação específica da terapia, porém, que na maioria dos casos, cursa com sintomas de fácil manejo. A necessidade de remoção do enxerto após a embolização ocorre por falha da terapia e tem uma incidência tolerável.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. The New England journal of medicine. 1999;341(23):1725-30.
2. Legendre C, Kreis H. A tribute to Jean Hamburger's contribution to organ transplantation. Am J Transplant. 2010;10(11):2392-5.
3. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2013;26(7):662-72.
4. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. Transplantation. 2006;81(7):953-65.
5. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. Expert opinion on investigational drugs. 2007;16(5):625-33.
6. Arias M, González J. Resultados del trasplante renal. Supervivencia del paciente y del injerto. Trasplante renal Madrid: Panamericana. 2007:238-42.
7. Perez Martinez J, Gallego E, Julia E, Llamas F, Lopez A, Palao F, et al. [Embolization of non-functioning renal allograft: efficacy and control of systemic inflammation]. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia. 2005;25(4):422-7.
8. Atar E, Belenky A, Neuman-Levin M, Yussim A, Bar-Nathan N, Bachar GN. Nonfunctioning renal allograft embolization as an alternative to graft

nephrectomy: report on seven years' experience. Cardiovascular and interventional radiology. 2003;26(1):37-9.

9. Noel C, Hazzan M, Boukelmoune M, Jaillard S, Dufosse F, Codaccioni MX, et al. Indication for allograft nephrectomy after irreversible rejection: Is there an ideal delay? Transplantation proceedings. 1997;29(1-2):145-6.

10. Sutherland DER, Simmons RL, Howard RJ, Najarian JS. Intracapsular technique of transplant nephrectomy. Surgery Gynecology and Obstetrics. 1978;146(6):950-2.

11. Silberman H, Fitzgibbons TJ, Butler J, Berne TV. Renal allografts retained in situ after failure. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1980;115(1):42-3.

12. Voesten HGJ, Slooff MJH, Hooykaas JAP. Safe removal of failed transplanted kidneys. British Journal of Surgery. 1982;69(8):480-1.

13. Delgado P, Diaz F, Gonzalez A, Sanchez E, Gutierrez P, Hernandez D, et al. Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidence and efficacy of percutaneous embolization. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2005;46(2):339-44.

14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Annals of internal medicine. 2009;151(4):264-9.

15. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Jama. 2000;283(15):2008-12.

16. Capocasale E, Larini P, Mazzoni MP, Marcato C, Dalla Valle R, Busi N, et al. Percutaneous renal artery embolization of nonfunctioning allograft: preliminary experience. *Transplantation proceedings*. 2005;37(6):2523-4.
17. Cofan F, Real MI, Vilardell J, Montanya X, Blasco J, Martin P, et al. Percutaneous renal artery embolisation of non-functioning renal allografts with clinical intolerance. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2002;15(4):149-55.
18. Gonzalez-Satue C, Riera L, Franco E, Castelao A, Sancho C, Ponce A, et al. [Percutaneous embolization of non-functioning renal graft as therapeutic alternative to surgical transplantectomy]. *Actas urologicas espanolas*. 2000;24(4):319-24.
19. Ihaka R, Gentleman R. R: a language for data analysis and graphics. *Journal of computational and graphical statistics*. 1996;5(3):299-314.
20. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*. 2010;36(3):1-48.
21. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177-88.
22. El Dib R, Nascimento Junior P, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. *Acta cirurgica brasileira*. 2013;28(12):870-6.
23. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60.
24. Bonilla AJA, Alfaro AG, Henandez JPC, Rubio JHG, Gomez EG, Valiente JC, et al. Review of a transplantectomy series. *Transplantation proceedings*. 2015;47(1):81-3.

25. Ariyarathenam A, Bamford A, Akoh JA. Transplant nephrectomy - A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(6):1108-12.
26. Freitas R, Malheiro J, Santos C, Costa R, Martins LS, Almeida M, et al. Allograft nephrectomy: a single-institution, 10-year experience. *Transplant Proc.* 2015;47(4):992-5.
27. Alberts VP, Minnee RC, Bemelman FJ, van Donselaar-van der Pant KAMI, Idu MM. Transplant nephrectomy: What are the surgical risks? *Annals of Transplantation.* 2013;18(1):174-81.
28. Yang XZ, Yang L, Chen ZQ, Yang YY. Arterial embolization for treating post-transplanted renal failure. *Journal of Interventional Radiology.* 2008;17(7):484-5.
29. Wang Y, Li XB, Hu XP, Zhang Y, Wang W, Yin H, et al. Operation opportunity for nephrectomy of transplanted kidney. *National Medical Journal of China.* 2008;88(16):1093-5.
30. Eng MMP, Power RE, Hickey DP, Little DM. Vascular Complications of Allograft Nephrectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2006;32(2):212-6.
31. Solinas A, De Giorgi F, Frongia M. Ablation of non functioning renal allograft by embolization: a valid alternative to graft nephrectomy? *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia.* 2005;77(2):99-102.
32. Mazzucchi E, Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Ianhez LE, Arap S. Surgical complications of graft nephrectomy in the modern transplant era. *The Journal of urology.* 2003;170(3):734-7.

33. Khakhar AK, Shahinian VB, House AA, Muirhead N, Hollomby DJ, Leckie SH, et al. The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transplantation proceedings*. 2003;35(2):862-3.
34. Emiroglu R, Sevmis S, Moray G, Karakayali H, Bilgin N, Yagmurdu MC, et al. One center's experience with allograft nephrectomy. *Transplantation proceedings*. 2003;35(7):2668-9.
35. Arvind NK, Srivastava A, Kumar A, Das SK. Graft nephrectomy: The SGPGI experience. *Indian Journal of Urology*. 2002;19(1):68-72.
36. Koh YB, Lee KH, Moon IS, Park JS, Lee YK, Yang CW, et al. Transplant nephrectomy in 927 kidney transplantations. *Transplantation proceedings*. 1996;28(3):1470-1.
37. Lechevallier E. [Kidney transplantectomy: a multicenter study of the Committee of Transplantation of the French Urology Association]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 1995;5(2):204-10.
38. Burgos Revilla FJ, Orofino Azcue L, del Hoyo Campos J, Rodriguez Rodriguez R, Marcen Letosa R, Gomez Dosantos V, et al. [Nephrectomy of the transplanted kidney]. *Archivos espanoles de urologia*. 1994;47(3):255-61.
39. Sharma DK, Pandey AP, Nath V, Gopalakrishnan G. Allograft nephrectomy - A 16-year experience. *British journal of urology*. 1989;64(2):122-4.
40. Chiverton SG, Murie JA, Allen RD, Morris PJ. Renal transplant nephrectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1987;164(4):324-8.

41. DiSesa VJ, Tilney NL. Conservative management of the failed renal allograft: indications for transplant nephrectomy. *Current surgery*. 1982;39(6):417-8.
42. Lorenzo V, Diaz F, Perez L, Dominguez ML, Machado M, Rodriguez A, et al. Ablation of irreversibly rejected renal allograft by embolization with absolute ethanol: a new clinical application. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1993;22(4):592-5.
43. Gonzalez-Satue C, Riera L, Franco E, Escalante E, Dominguez J, Serrallach N. Percutaneous embolization of the failed renal allograft in patients with graft intolerance syndrome. *BJU international*. 2000;86(6):610-2.
44. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, Carretero D, Rodriguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(9):2494-501.
45. Danovitch GM. *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA USA. 2010;Fifth Edition:Pg 194.
46. Fernandez Aparicio T, Minana Lopez B, Fraile Gomez B, Polo Villar G, Diaz Gonzalez R, Leiva Galvis O. [Renal transplantectomy]. *Archivos espanoles de urologia*. 1996;49(10):1079-91.
47. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d4002.

48. Scott JW, Olufajo OA, Brat GA, Rose JA, Zogg CK, Haider AH, et al. Use of National Burden to Define Operative Emergency General Surgery. *JAMA surgery*. 2016;151(6):e160480.
49. Guzinski M, Kurcz J, Tupikowski K, Antosz E, Slowik P, Garcarek J. The Role of Transarterial Embolization in the Treatment of Renal Tumors. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2015;24(5):837-43.
50. Thorlund MG, Wennevik GE, Andersen M, Andersen PE, Lund L. High success rate after arterial renal embolisation. *Danish medical journal*. 2015;62(5).
51. Wang K, Xu X, Fan M, Qianfeng Z. Allograft nephrectomy vs. no-allograft nephrectomy for renal transplantation: a meta-analysis. *Clin Transplant*. 2016;30(1):33-43.

8. ANEXOS

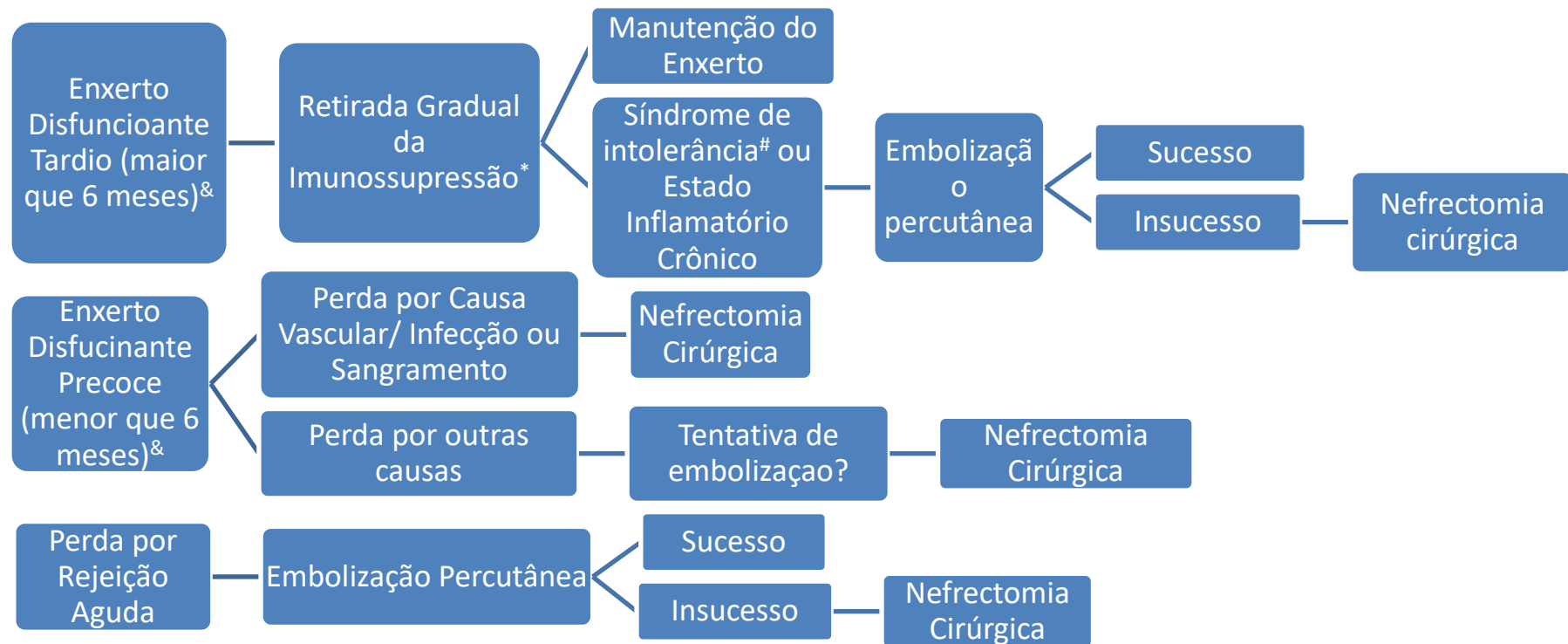


Figura 10. Fluxograma de manejo do enxerto disfuncionante

& Exceto perda por Rejeição Aguda * Retirada gradual da imunossupressão: suspende-se o uso dos antiproliferativos (micofenolato, azatioprina ou m-Tor) e concomitante redução gradual dos inibidores da calcineurina semanalmente até sua suspensão num período de 4 semanas. Sugere-se a manutenção de doses baixas de prednisona por 6 meses. # Síndrome de intolerância ao enxerto: dor local, febre e hematúria

Análise Estatística de Metanálise de Proporção utilizando o R

1-) Obter o R:

R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

Referência para o metafor

Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. Journal of Statistical Software, 36(3), 1-48. URL: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>

2-) Importar e abrir o pacote metafor

install.packages("metafor")

library(metafor)

3-) Utilizar a função: Meta-Analysis via the Mantel-Haenszel Method

rma.mh

Função utilizada:

Resultado <- rma.mh(xi = casos, ni = total, data = nomedabase, measure="PLN", method="HE", add=0.1)

Onde:

Resultado= variável que armazena os resultados da função

xi= número de casos afetados

ni= número total da série

data= nome da tabela com os dados

measure=PLN (análise de proporção)

method=HE (Hedges estimator). Modelo de efeitos mistos (Mixed-effects)

add=0.1 (substituir os valores nulos por 0,1)

Obter o gráfico:

forest(Resultado, transf = exp, slab = Tabela\$Titulo)

Funnel(Resultado)

Análise detalhada esta descrita na ajuda da função abaixo:

Outcome Measures for Individual Groups

In this section, outcome measures will be described which may be useful when the goal of a meta-analysis is to synthesize studies that characterize some property of individual groups. We will again distinguish between measures that are applicable when the characteristic of interest is a dichotomous variable, when the characteristic represents an event count, or when the characteristic assessed is a quantitative variable.

Measures for Dichotomous Variables

A meta-analysis may be conducted to aggregate studies that provide data for individual groups with respect to a dichotomous dependent variable. Here, one needs to specify x_i and n_i , denoting the number of individuals experiencing the event of interest and the total number of individuals, respectively. Instead of specifying n_i , one can use m_i to specify the number of individuals that do not experience the event of interest. The options for the `measure` argument are then:

- "PR" for the *raw proportion*.
- "PLN" for the *log transformed proportion*.
- "PLO" for the *logit transformed proportion* (i.e., log odds).
- "PAS" for the *arcsine square-root transformed proportion* (i.e., the angular transformation).
- "PFT" for the *Freeman-Tukey double arcsine transformed proportion* (Freeman & Tukey, 1950).

Zero cell entries can be problematic for certain outcome measures. When `to="only0"` (the default), the value of `add` (the default is 1/2) is added to x_i and m_i only for studies where x_i or m_i is equal to 0. When `to="all"`, the value of `add` is added to x_i and m_i in all studies. When `to="if0all"`, the value of `add` is added in all studies, but only when there is at least one study with a zero value for x_i or m_i . Setting `to="none"` or `add=0` has the same effect: No adjustment to the observed values is made. Depending on the outcome measure and the data, this may lead to division by zero inside of the function (when this occurs, the resulting value is recoded to NA).

Datasets corresponding to data of this type are provided in [dat.pritz1997](#) and [dat.debruin2009](#).

Formulário de extração dos dados gerais

Autor			
Título			
País			
Tipo de estudo			
	Embolização	Nefrectomia	Total
Número de Participantes			
Média de idade			
Sexo Masculino			
Raça caucasiana			
Doença de Base			
Hipertensão			
Diabetes			
Glomerulonefrites			
Desconhecido			
Outros			
Causa da perda do enxerto			
Rejeição aguda			
Hemorragia			
Não funcionante			
trombose			
Infecção			
Recidiva da glomerulonefrite			
Rejeição crônica			
Nefropatia crônica			
Outros			
Indicação do Procedimento			
Síndrome de intolerância			
Estado inflamatório crônico			
Rejeição aguda			
Ruptura do enxerto			
Hematúria			
Anemia			
Infecção			
Trombose			
Hemorragia			
Rejeição Crônica			
Outros			

Formulário de extração dos desfechos

Autor			
Título			
País			
Tipo de estudo			
	Embolização	Nefrectomia	Total
Desfechos			
Mortalidade em 30 dias			
Sepse/Infecção			
Cardiológico			
Pulmonar			
Neurológico			
Hemorragia			
Outros			
Tempo (dias)			
Morbidade Gerais (complicações)			
Sepse/Infecção			
Abscesso/Coleção			
Coleção na cirurgia			
Hérnia incisional			
Aneurisma			
Infecção da ferida operatória			
Cardiológico			
Pulmonar			
Neurológico			
Hemorragia			
Outros			
Morbidade Específica (complicações)			
Síndrome Pós-embolização			
Enxertectomia pós-embolização			