

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Ferramenta *Living Kidney Donor Profile Index* num programa de transplantação renal de dador vivo

Rita Isabel da Silva Lopes Barbosa

M

2025



Ferramenta *Living Kidney Donor Profile Index* num programa de transplantação renal de dador vivo

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

ALUNA

Rita Isabel da Silva Lopes Barbosa

Estudante do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Número mecanográfico: 201904756

Endereço eletrónico: rita.barbosa0512@gmail.com / up201904756@up.pt

ORIENTADORA

Dra. Maria Manuela Barbosa de Almeida

Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia no Serviço de Nefrologia / Unidade de Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santo António

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: manuelaalmeida.nefrologia@chporto.min-saude.pt

COORIENTADORA

Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia no Serviço de Nefrologia / Unidade de Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santo António

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: lasailetemartins.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Ferramenta *Living Kidney Donor Profile Index* num programa de transplantação renal de dador vivo

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

ALUNA: Rita Isabel da Silva Lopes Barbosa

Rita Isabel da Silva Lopes Barbosa

ORIENTADORA: Dra. Maria Manuela Barbosa de Almeida

Maria Manuela Barbosa de Almeida

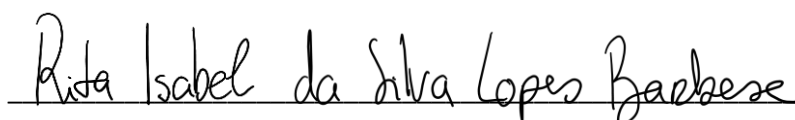
COORDINADORA: Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Porto, junho de 2025

Declaração de Integridade Científica

Eu, Rita Isabel da Silva Lopes Barbosa, número mecanográfico 201904756, estudante do Mestrado Integrado em Medicina, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto, declaro solenemente que a presente dissertação, intitulada: “Ferramenta *Living Kidney Donor Profile Index* num programa de transplantação renal de dador vivo” é da minha autoria, sendo um trabalho original, realizado sem recurso a conduta imprópria que possa desrespeitar os elevados padrões éticos das comunidades académica e científica. Comprometo-me a respeitar os princípios de integridade e assumo a total responsabilidade pela elaboração do presente trabalho.


(Rita Isabel da Silva Lopes Barbosa)

Porto, junho de 2025

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Manuela Almeida, pela enorme disponibilidade que demonstrou durante o desenvolvimento desta dissertação, além de toda a motivação e apoio.

À minha coorientadora, Professora Doutora La Salete Martins, que tendo sido o meu primeiro contacto com a área da nefrologia, despertou em mim a curiosidade que me fez querer começar este trabalho.

Aos meus pais, pelo encorajamento e apoio incondicionais que sempre me ofereceram.

À restante família e amigos que tornaram este percurso mais alegre.

Resumo

Introdução: A Doença Renal Crônica (DRC) apresenta uma prevalência global crescente, com importantes implicações a nível dos cuidados de saúde. O transplante renal de dador vivo é considerado o tratamento ideal, oferecendo os melhores resultados em termos de sobrevida e qualidade de vida dos doentes. Com o objetivo de melhorar os resultados pós-transplantação foram desenvolvidas ferramentas que auxiliam no cálculo do risco de falência do enxerto, como a *Living Kidney Donor Profile Index* (LKDPI), já validada externamente e com um *C-statistic* de 0,59 na população de origem.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo estudar o comportamento preditivo da ferramenta LKDPI, relativamente à perda de enxerto renal censurada para a morte, após transplante renal de dador vivo, numa população de pares dador-recetor do Norte de Portugal.

Metodologia: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo que incluiu todos os pares dador-recetor de transplante renal de dador vivo realizados na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA) entre 1 de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2019. Foram excluídos do estudo os doentes cujos dados para cálculo do LKDPI se encontravam incompletos, e perdas de *follow-up*. O seguimento foi realizado até 31 de dezembro de 2021, sendo censurado aquando da ocorrência de morte do doente. Foi considerado como evento de interesse a perda de enxerto renal censurada para a morte.

Resultados: Dos 361 recetores de enxerto renal, em 54 (15,0%) verificou-se perda de enxerto renal censurada para a morte e 12 (3,3%) morreram, ainda com enxertos funcionantes. Os restantes 295 (81,7%) continuaram vivos e com enxerto funcionante. A mediana de LKDPI foi de 8,06. O *C-statistic* obtido foi de 0,54. De todas as variáveis que compõem o cálculo de LKDPI, apenas a taxa de filtração glomerular (TFG), rácio entre o peso do dador e do recetor e a existência de relação genética entre dador e recetor se mostraram estatisticamente significativas ($p = 0,005$; $p = 0,028$ e $p = 0,001$, respetivamente), relativamente à perda de enxerto renal censurada para a morte.

Conclusão: A ferramenta LKDPI, quando aplicada à nossa população demonstrou uma baixa capacidade preditiva (*C-statistic* = 0,54). De acordo com estes resultados, a ferramenta não deverá ser decisiva relativamente ao transplante. Afiguram-se necessários novos estudos que permitam a criação de ferramentas com maior utilidade preditiva.

Palavras-chave: *Living Kidney Donor Profile Index*, Transplante Renal, Dador Vivo, Tomada de Decisão Clínica, Perda de Enxerto, Estudo Retrospectivo

Abstract

Introduction: The prevalence of Chronic Kidney Disease is increasing worldwide, imposing great implications for healthcare systems. Living donor kidney transplantation is considered the ideal treatment, with better outcomes in terms of patients' survival and quality of life. In order to improve post-transplantation outcomes, risk calculators have been developed to help estimate the risk of graft failure, such as the Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI), with a *C-statistic* of 0.59 in the original population. This calculator has already been externally validated in many cohorts.

Objective: The present study aims to evaluate the predictive performance of the LKDPI for death-censored graft loss, following living donor kidney transplantation in a population of donor-recipient pairs from the north of Portugal.

Methods: This is a retrospective observational study that included all donor-recipient pairs from living donor kidney transplantation, performed at Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA), between January 1st, 1998 and December 31st, 2019. Patients with missing data for LKDPI calculation and those lost to follow-up were excluded from the study. Follow-up was conducted until December 31st, 2021, with censoring at the time of patient's death. Death-censored graft loss was considered the event of interest.

Results: Of the 361 kidney graft recipients, 54 (15.0%) experienced death-censored graft loss and 12 (3.3%) died with functioning grafts. The remaining 295 (81.7%) were alive, with a functioning graft at the end of follow-up. The median LKDPI was 8.06 and the observed C-statistic was 0.54. Among the variables included in LKDPI calculation, only the glomerular filtration rate, the donor-recipient weight ratio, and the genetic relationship between donor and recipient were statistically significant ($p = 0.005$; $p = 0.028$, and $p = 0.001$, respectively) considering death-censored graft loss.

Conclusion: When applied to our cohort, LKDPI demonstrated a low predictive value (C-statistic = 0.54). According to these results, this risk calculator should not be considered decisive in transplant decision-making. Further studies are needed to allow the development of calculators with greater predictive utility.

Key-words: Living Kidney Donor Profile Index, Kidney Transplantation, Living Donors, Clinical Decision-Making, Graft Loss, Retrospective Study

Lista de abreviaturas

AUC – Área sob a curva

DM – Diabetes *Mellitus*

DP – Desvio padrão

DRC – Doença Renal Crónica

EUA – Estados Unidos da América

HLA – Antígeno leucocitário humano

HTA – Hipertensão Arterial

IC – Intervalo de confiança

ICBAS – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

IIQ – Intervalo inter-quartil

IMC – Índice de massa corporal

KDPI – *Kidney Donor Profile Index*

LKDPI – *Living Kidney Donor Profile Index*

OR – *Odds ratio*

PAS – Pressão arterial sistólica

ROC – *Receiver Operating Characteristics*

SRTR – *Scientific Registry of Transplant Recipients*

TFG – Taxa de filtração glomerular

TR – Transplantação renal

TRC – Transplante renal cruzado

TSFR – Terapêuticas de substituição da função renal

ULSSA – Unidade Local de Saúde de Santo António

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	iii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas	v
Índice	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de Figuras	viii
Introdução	1
Métodos	4
Análise estatística	5
Resultados	7
Características da população em estudo	7
Resultados de interesse	7
Valor de LKDPI e avaliação da sua capacidade preditiva	7
Comparação de variáveis entre os grupos de interesse	8
Discussão	10
Conclusão	14
Apêndice.....	15
Tabelas.....	15
Figuras	17
Bibliografia.....	26

Lista de Tabelas

Tabela I. Características da população em estudo que compõem a ferramenta LKDPI..... 15

Tabela II. Resultados da regressão logística binária univariada. 16

Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição das frequências relativas, em percentagem, dos resultados do transplante renal.....	17
Figura 2. Distribuição dos valores de LKDPI na população portuguesa em estudo.....	18
Figura 3. Comparação da mediana do valor de LKDPI entre os grupos sem perda de enxerto e com perda de enxerto renal censurada para a morte.	19
Figura 4. Diferenças na distribuição do valor de LKDPI entre ambos os grupos de interesse.....	20
Figura 5. Análise da curva ROC de LKDPI relativamente à perda de enxerto renal censurada para a morte.....	21
Figura 6. Distribuição dos resultados de interesse, em percentagem, pelo quartil de LKDPI.	22
Figura 7. Comparação das médias e medianas das variáveis contínuas necessárias para o cálculo do LKDPI, entre os grupos de interesse.....	23
Figura 8. Comparação entre as variáveis categóricas incluídas no cálculo de LKDPI e a perda de enxerto censurada para a morte, em percentagem.	24
Figura 9. Comparação entre o número de mismatches HLA-B e HLA-DR e a perda de enxerto renal censurada para a morte, em percentagem.....	25

Introdução

Nas últimas décadas, tem-se verificado um envelhecimento global da população, fruto do desenvolvimento socioeconómico e avanços cruciais na medicina. No entanto, esta alteração demográfica, associada à elevada prevalência de comorbilidades como hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM) e obesidade, apresenta um forte impacto nos sistemas de saúde, ao contribuir para a ocorrência de alterações orgânicas funcionais e estruturais, como no caso do rim.^{1,2}

A Doença Renal Crónica (DRC) apresenta uma prevalência global que tem vindo a crescer, sendo estimada em, aproximadamente, 10%.³ Apresenta importantes implicações tanto a nível de saúde, com risco aumentado de eventos cardiovasculares, como sociais e económicas.^{4,5}

Em Portugal, estima-se que a prevalência de DRC ronde os 20,9% e o mesmo estudo revela que 6,1% da população portuguesa apresenta DRC em estadio 3-5.⁶

Considerando a necessidade de oferecer tratamentos a este grupo de doentes, encontram-se, atualmente, disponíveis terapêuticas de substituição da função renal (TSFR), que são iniciadas no estadio 5 da DRC.⁷ Estas dividem-se em formas de diálise crónica (como hemodiálise e diálise peritoneal), e na transplantação renal (TR), com dadores cadáver e dadores vivos.⁸

O transplante renal de dador vivo é considerado o tratamento ideal, sendo um procedimento eletivo, que oferece os melhores resultados em termos de necessidade de hospitalização, sobrevida do enxerto e do doente, bem como de qualidade de vida. Apresenta como vantagens o facto de permitir um planeamento atempado, órgãos em melhores condições e a possibilidade de transplantação *pre-emptive*.⁹⁻¹¹ Além disso, os enxertos renais de dador vivo apresentam, em regra, função imediata, reduzindo o risco de necessidade de outras TSFR pós-transplante para valores significativamente inferiores.^{12,13}

Os dadores vivos podem, ainda, ser subdivididos em dadores vivos aparentados (indivíduos que apresentam relação genética com o recetor) e dadores vivos não relacionados (indivíduos que não apresentam relação genética com o recetor), podendo apresentar algum tipo de relação, quer de amizade, quer afetiva com o recetor, ou então ser provenientes de um programa de transplante renal cruzado (TRC).¹⁴

Em Portugal, até 2007, eram apenas permitidos transplantes de dadores vivos aparentados, em que se consideravam como possíveis dadores indivíduos até ao 3º grau de parentesco. É com a Lei n.º 22/2007, de 29 de junho, que passam a ser permitidos os transplantes com dadores vivos não relacionados, possibilitando a criação de programas de TRC, como o Programa Nacional de Doação Renal Cruzada, legislado em 2010.^{15,16}

Com vista a oferecer os melhores resultados possíveis com o transplante renal de dador vivo, existem, na atualidade, ferramentas que auxiliam o cálculo do risco de falência do enxerto.¹⁷⁻

¹⁹ Previamente, os estudos existentes voltavam a sua atenção para as características dos dadores e recetores de forma isolada, não considerando a otimização do seu emparelhamento, à exceção da compatibilidade do sistema ABO e do sistema de antígeno leucocitário humano (HLA). No entanto, atualmente, há um conhecimento cada vez mais sólido da correlação entre as características dos dadores e recetores, e da importância de um emparelhamento ótimo para a obtenção de melhores resultados.^{17,20,21} Foi este conhecimento que, aliado ao interesse dos dadores, recetores e serviços de saúde na obtenção dos melhores resultados possíveis com a TR, bem como pela relevância crescente dos programas de TRC, motivou o desenvolvimento destas ferramentas.²²

Este avanço poderá apresentar particular benefício na tomada de decisão quando, por exemplo, um candidato a transplante tem a possibilidade de escolher entre diferentes dadores vivos compatíveis, ou um candidato com um dador vivo compatível poderá entrar em programas de TRC, caso isso se traduza em redução do risco. A entrada de pares compatíveis nestes programas, tem o potencial de enriquecer a *pool* de rins disponíveis e aumentar o número de possíveis emparelhamentos e transplantes.^{17,23}

Uma das ferramentas foi desenvolvida por Ashby *et al.*, usando dados da *Scientific Registry of Transplant Recipients* (SRTR), como um modelo de predição de risco. Esta estima o risco de perda do enxerto aos 5 e 10 anos pós-transplante, com base em características do par dador-recetor, como relação entre idade, sexo, compatibilidade HLA e proporção corporal (rácio de peso e altura entre o par). A capacidade preditiva do modelo foi apenas moderada, de acordo com o valor de *C-statistic* de 0,64. Até ao momento, não foi validada externamente, pelo que a sua aplicabilidade, de forma generalizada, não pode ser afirmada.^{17,24}

A ferramenta *iPREDICTLIVING*, desenvolvida por Haller *et al.*, foi criada com base numa população norueguesa, com o objetivo de prever a sobrevivência do dador, recetor e enxerto após o transplante. Esta foi a primeira calculadora a permitir, de forma simultânea, estimar o risco, quer para o recetor, quer para o dador, com o desenvolvimento de três modelos preditivos. A sua *performance* variou conforme o modelo aplicado, verificando-se um *C-statistic* de 0,81 relativamente ao modelo de morte do dador, 0,77 relativamente à morte do recetor e 0,66 em relação à perda do enxerto. Esta ferramenta já foi validada na população portuguesa.^{18,24}

Outro exemplo é a *Living Kidney Donor Profile Index* (LKDPI) criada por Massie *et al.*, usando também dados da SRTR, sendo comparável com o *Kidney Donor Profile Index* (KDPI), este último usado para enxertos renais de dador cadáver. Trata-se de um modelo de previsão de resultados após transplante renal que permite a comparação entre dois possíveis dadores vivos, mas também entre dador vivo e dador cadáver. Definiu-se que um valor inferior a 0 corresponde a um risco de

falência de enxerto inferior a qualquer dador cadáver, valores superiores a 50 se correlacionam com um risco superior à mediana dos dadores cadáver, e valores superiores a 100 representam um risco de perda de enxerto superior a qualquer dador cadáver. Assim, os autores consideraram existir potencial para a sua aplicação em programas de TRC. Foi criada pela análise retrospectiva de 106019 transplantes renais, dos quais 36025 de dador vivo, realizados entre 2005 e 2013, nos Estados Unidos da América (EUA). De acordo com esta ferramenta, um valor superior de LKDPI deverá relacionar-se com uma maior probabilidade de perda do enxerto renal. Para o seu cálculo, os autores estudaram diversas variáveis e concluíram que características do dador como idade do dador superior a 50 anos, índice de massa corporal (IMC) e pressão arterial sistólica (PAS) mais elevados, antecedentes de consumo tabágico, raça negra, incompatibilidade do sistema ABO com o recetor e *mismatches* HLA-B e HLA-DR se associavam a maior risco de perda do enxerto, enquanto taxa de filtração glomerular (TFG) mais elevada, inexistência de relação genética com o recetor e doação entre indivíduos do sexo masculino se associavam a menor risco de perda do enxerto. Assim, estas variáveis foram incluídas no cálculo de LKDPI. No entanto, na população original a sua capacidade preditiva, para perda de enxerto de qualquer causa, avaliada pelo *C-statistic* foi de 0,59, com intervalo de confiança (IC) de 95% (IC 95%: 0,55 – 0,62), mostrando-se reduzida.¹⁹ Esta ferramenta já foi validada em diversas populações.²⁵⁻²⁷

Por ter sido desenvolvida nos EUA, existe uma forte probabilidade de que os resultados obtidos variem quando aplicados a outras populações, por diferenças demográficas, epidemiológicas e no acesso a cuidados de saúde. Assim, este estudo apresenta como objetivo principal estudar o comportamento preditivo da ferramenta LKDPI para a falência de enxerto renal censurada para a morte, após transplante renal de dador vivo, numa população de pares dador-recetor do Norte de Portugal.

Apesar da sua relevância, o estudo da validação destas ferramentas e a sua aplicação na prática clínica encontram-se, ainda, pouco desenvolvidos.²⁸

Métodos

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo que incluiu todos os pares dador-recetor de transplante renal de dador vivo realizados na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA) entre 1 de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2019. Foram excluídos os doentes cujos dados para cálculo do LKDPI se encontravam incompletos e perdas de *follow-up*.

O seguimento dos doentes foi realizado até 31 de dezembro de 2021, ou até à data de perda do enxerto, com censura aquando da ocorrência de morte do recetor com enxerto funcionante. A perda de enxerto renal censurada para a morte, durante o período de seguimento, foi considerada o evento de interesse, que se define pela necessidade retorno ou início de diálise, bem como re-transplantação. Assim sendo, recetores que morreram com enxerto funcionante não foram considerados perdas de enxerto.

O conceito de censura foi usado de forma conceptual, com o intuito de facilitar a descrição dos resultados.

As variáveis colhidas para o presente estudo incluíram características do dador (idade, sexo, valor de creatinina sérica, PAS, peso, altura, raça e história de tabagismo), do recetor (sexo e peso), bem como fatores relacionados com o par (existência de relação biológica, compatibilidade ABO, número de *mismatches* HLA-B e HLA-DR) e ainda os resultados de interesse (perda do enxerto renal e morte do recetor com enxerto funcionante).

A TFG foi calculada utilizando a fórmula CKD-EPI 2009: $TFG = 141 * \text{mínimo} \left(\frac{\text{Creatinina sérica}}{k}, 1 \right)^{\alpha} * \text{máximo} \left(\frac{\text{Creatinina sérica}}{k}, 1 \right)^{-1,209} * 0,993^{\text{Idade}} * 1,018 \text{ (se Sexo Feminino)} * 1,159 \text{ (se Raça Negra)}$. Considerando que: $k = 0,7$, se Sexo Feminino; $k = 0,9$ se Sexo Masculino; $\alpha = -0,329$ se Sexo Feminino; $\alpha = -0,411$ se Sexo Masculino.²⁹

O valor de LKDPI para cada um dos pares foi calculado de acordo com a fórmula descrita por Massie *et al.*: $LKDPI = -11,30 + 1,85 * [(idade do dador - 50), \text{ se idade do dador} > 50] - 0,381 * TFG + 1,17 * IMC (+22,34, \text{ se raça negra}) (+14,33, \text{ se história de tabagismo}) + 0,44 * PAS (-21,68, \text{ se dador e recetor ambos do sexo masculino}) (+27,30, \text{ se incompatibilidade ABO}) (-10,61, \text{ se sem relação biológica}) + 8,57 * (\text{número de mismatches HLA-B}) + 8,26 * (\text{número de mismatches HLA-DR}) - 50,87 * [\text{mínimo} \left(\frac{\text{peso dador}}{\text{peso recetor}}, 0,9 \right)]$.¹⁹

Os dados utilizados foram recolhidos a partir da revisão do processo clínico de cada doente.

O consentimento informado foi dispensado, por se tratar de um estudo observacional retrospectivo, não invasivo, que não incluiu dados pessoais dos doentes e cujos resultados não traduzem alterações na vida dos pares incluídos.

A realização do estudo foi aprovada pela Comissão de Ética da ULSSA | Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Gabinete de Projetos de Investigação do Centro Académico Clínico, pela Direção do Centro Académico Clínico ICBAS – Centro Hospitalar do Porto e pelo Presidente do Conselho de Administração.

Análise estatística

Foram definidos dois grupos de interesse: recetores que apresentaram perda do enxerto renal censurada para a morte e recetores que mantiveram enxerto funcionante ao longo do período em que integraram o seguimento. Esta distinção necessitou do registo das mortes de recetores, uma vez que a perda de enxerto será censurada para a morte.

Para caracterizar a população em estudo, foi realizada uma análise descritiva das diversas variáveis. As variáveis contínuas que compõem o cálculo da ferramenta em estudo foram submetidas ao teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*, considerando valores de $p < 0,05$ como critério para considerar a distribuição não normal. As variáveis que apresentam distribuição normal foram descritas de acordo com os valores mínimo, máximo, média e desvio padrão (DP). Já aquelas em que não se verifica distribuição normal foram apresentadas com os valores mínimo, máximo, mediana e intervalo inter-quartil (IIQ). O LKDPI foi apresentado na forma de mediana e IIQ, de forma permitir a sua comparação com os restantes estudos. As variáveis categóricas foram caracterizadas de acordo com as frequências absolutas e relativas.

Com o objetivo de avaliar o desempenho preditivo da ferramenta LKDPI em relação à perda de enxerto renal censurada para a morte, nesta população, foi realizada uma análise da curva *Receiver Operating Characteristics* (ROC), incluindo a área sob a curva (AUC) e o IC de 95%, obtendo-se o valor de *C-statistic* que reflete a capacidade preditiva do modelo. Considera-se que quanto mais próximo de 1 for este valor, melhor a capacidade preditiva do mesmo.³⁰

A associação do valor de LKDPI com a perda de enxerto foi também avaliada de forma categórica, dividindo os valores por quartis, à semelhança do que já foi anteriormente descrito na literatura.²⁵ Após a divisão por quartis, realizou-se o teste de Qui-Quadrado de *Pearson* para avaliar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Posteriormente comparou-se os resultados entre o quartil com valores mais elevados e os restantes.

Posteriormente, cada variável incluída no cálculo de LKDPI, descrita por Massie *et al.* como apresentando associação estatisticamente significativa com a perda do enxerto, foi analisada individualmente. Foram aplicados testes não paramétricos (teste de *Mann-Whitney U*) e paramétricos (teste de *T-Student*) de forma a comparar as variáveis contínuas entre os grupos de interesse, e o teste de Qui-Quadrado de *Pearson* e teste Exato de *Fisher* para as variáveis

categóricas, conforme adequado. A idade do dador será tratada como variável contínua e como variável categórica (idade igual ou inferior a 50 anos e idade superior a 50 anos), de forma a comparar com o artigo original. Também, conforme o artigo original avaliou-se se transplantes realizados entre dois indivíduos do sexo masculino teriam menores taxas de perda de enxerto.¹⁹ Assim, considerou-se o grupo “M-M” como dador e recetor do sexo masculino, grupo “F-F” como dador e recetor do sexo feminino, grupo “F-M” como dador do sexo feminino e recetor do sexo masculino, e grupo “M-F” como dador do sexo masculino e recetor do sexo feminino. Os três últimos grupos foram analisados em conjunto e comparados com o primeiro.

Para todas as variáveis foi realizada uma regressão logística binária univariada, de forma a estimar o impacto, tendo posteriormente incluído todas as variáveis que apresentaram significância estatística numa regressão logística múltipla, com o objetivo de determinar se esses fatores se associam de forma independente a perda do enxerto, através da interpretação dos *Odds ratio* (OR) e *p-value*, considerando um IC de 95%.

Para todas as análises, um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

A análise estatística foi realizada usando a versão 30.0 do *software IBM® SPSS Statistics* (IBM Corp., Armonk, NY, USA) para o Windows.

Resultados

Características da população em estudo

O presente estudo analisou um total de 365 pares dador-recetor submetidos a transplante renal de dador vivo. Destes, 4 pares foram excluídos por informação insuficiente para o cálculo de LKDPI.

Dos 361 dadores incluídos, verificou-se que 251 (69,5%) eram do sexo feminino e a média de idades era de $46,70 \pm 10,77$ anos (19 – 76). 142 (39,3%) dadores tinham idade superior a 50 anos. Já em relação aos recetores, 236 (65,4%) eram do sexo masculino. 66 (18,3%) dos transplantes tinham dador e recetor do sexo masculino. Dois dos dadores eram de raça negra (0,6%), sendo os restantes 359 (99,4%) de raça caucasiana. Ainda, 59 dadores (16,3%) apresentavam antecedentes pessoais de consumo tabágico.

A TFG estimada dos dadores apresentou uma mediana de 102 mL/min/1,73m² (IIQ 90 – 111). A mediana da PAS dos dadores foi de 120 mmHg (IIQ 112 – 130), apresentando amplitude de variação entre 90 e 175mmHg. Em relação ao IMC dos dadores, registou-se uma mediana 25 kg/m² (IIQ 23 – 28), com amplitude compreendida entre 17,4 e 34kg/m². Relativamente ao rácio entre o peso do dador e o peso do recetor, foi registada uma mediana de 1,01 (IIQ 0,84 – 1,20), com um valor mínimo de 0,51 e máximo de 3,22.

Dos pares, 241 (66,8%) apresentavam relação genética entre dador e recetor e a incompatibilidade do sistema ABO verificou-se em 15 (4,2%) dos pares.

Relativamente ao número de *mismatches*, 52,4% dos doentes apresentavam 1 *mismatch* HLA-B e 54% apresentavam 1 *mismatch* HLA-DR (Tabela I).

Resultados de interesse

Durante o período de seguimento, dos 361 recetores de transplante renal, em 54 (15,0%) verificou-se perda do enxerto renal censurada para a morte, e 12 (3,3%) morreram, ainda com enxertos funcionantes, os restantes 295 (81,7%) continuaram vivos e com enxerto funcionante (Figura 1).

Valor de LKDPI e avaliação da sua capacidade preditiva

A mediana de LKDPI foi de 8,06 (IIQ = -4,42 – 23,20), tendo estes valores uma amplitude que variou entre -47,35 e 70,90 (Figura 2). De todos os pares, 120 (33,24%) apresentavam um valor de LKDPI < 0, e 10 (2,77%) apresentavam um valor de LKDPI > 50.

A mediana de LKDPI foi superior nos indivíduos com perda de enxerto renal, comparativamente àqueles com enxerto funcionante (Figura 3), no entanto, a diferença na distribuição dos valores de LKDPI entre os grupos de interesse (Figura 4) não se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,418$).

Para avaliar a capacidade discriminativa da ferramenta em relação à perda do enxerto renal censurada para a morte, foi realizada uma análise da curva ROC. O *C-statistic* foi de 0,54 (IC 95%: 0,45 – 0,62, $p = 0,041$), demonstrando que nesta população, o modelo foi apenas fracamente preditivo (Figura 5).

Quando se dividiu o valor de LKDPI em quartis, considerou-se que Q1 [- 47,35; -4,43], Q2 [- 4,42; 8,06], Q3 [8,07; 23,20] e Q4 [23,21; 70,90]. A perda de enxerto revelou-se superior quanto maior o quartil em estudo (Figura 6), no entanto, estes valores não se revelaram estatisticamente significativos ($p = 0,702$). O quartil com valores superiores foi comparado com os restantes, em conjunto, e também com o primeiro quartil, isoladamente, e continuou sem mostrar significância estatística relativamente aos resultados de interesse ($p = 0,417$ e $p = 0,311$, respetivamente).

Comparação de variáveis entre os grupos de interesse

Todas as variáveis contínuas que compõem a ferramenta LKDPI foram analisadas usando o teste de *Mann-Whitney U*, ou o teste de *T-Student*, conforme o mais adequado, para comparação da distribuição de cada uma das variáveis entre os dois grupos de interesse. Assim, observou-se que a média da idade e a mediana do IMC do dador eram superiores no grupo com perda do enxerto, no entanto, a distribuição destas variáveis não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p = 0,410$; $p = 0,102$, respetivamente). Neste estudo, a mediana da PAS entre ambos os grupos foi a mesma, não se verificando diferenças estatisticamente significativas na sua distribuição ($p = 0,891$). Demonstrou-se também que a mediana da TFG era inferior no grupo com perda de enxerto, e que a mediana do rácio entre o peso do dador e do recetor era superior no grupo com perda de enxerto. A distribuição destas variáveis entre os grupos de interesse traduziu diferenças com significância estatística ($p = 0,024$ e $p = 0,007$, respetivamente) (Figura 7).

O teste do Qui-Quadrado de *Pearson* foi utilizado para analisar a relação entre variáveis categóricas e os grupos de interesse. Verificou-se que a percentagem de perda de enxerto foi superior em transplantes entre indivíduos do sexo masculino, quando os dadores tinham idade superior a 50 anos e em dadores sem antecedentes tabágicos, contudo nenhuma destas diferenças se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,667$; $p = 0,487$; $p = 0,553$, respetivamente). A taxa de perda de enxerto também foi superior nos transplantes com compatibilidade ABO, no entanto, a diferença não se revelou estatisticamente significativa ($p = 0,141$). A relação com a raça também

foi estudada, verificando-se uma taxa de perda de enxerto superior em doadores caucasianos e nenhuma em doadores de raça negra, contudo esta conclusão não pode ser considerada válida do ponto de vista estatístico, pois o número de doadores negros presentes na amostra é muito reduzido ($n = 2$), não conferindo representatividade suficiente. A percentagem de perda de enxerto foi significativamente inferior ($p < 0,001$) em doadores não relacionados. A relação entre o número de *mismatches* e a perda do enxerto renal foram estudadas. Verificaram-se maiores taxas de perda de enxerto quando existia um *mismatch* HLA-DR, mas esta diferença não se revelou estatisticamente significativa ($p = 0,225$), além de também não demonstrar associação significativa, quando avaliado de forma crescente ($p = 0,862$). Quanto ao número de *mismatches* HLA-B, verificou-se também uma maior taxa de perda de enxerto na presença de um *mismatch*, sendo uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,027$), no entanto, ao procurar uma associação crescente não se demonstrou significância estatística ($p = 0,227$), revelando que a relação entre o número de *mismatches* e a perda de enxerto renal não seguem um padrão linear crescente (Figura 8; Figura 9).

De todas as variáveis que compõem o LKDPI, apenas três mostraram associação estatisticamente significativa com os resultados de interesse, após a realização de regressão logística binária univariada. O impacto da raça e da incompatibilidade ABO não tiveram o potencial de ser avaliados pela regressão logística devido ao tamanho reduzido da amostra (Tabela II). Demonstrou-se que o aumento de uma unidade no valor da TFG se traduz numa redução de, aproximadamente, 2% no risco de perda do enxerto, e o aumento de uma unidade no rácio entre o peso do doador e recetor se traduz num aumento de 2,4 vezes na probabilidade de perda do enxerto. A inexistência de relação genética entre o par traduziu-se numa redução de risco de perda de enxerto censurada para a morte de 75%.

Estas variáveis foram incluídas numa regressão múltipla, avaliando o seu impacto de forma independente na perda do enxerto. Assim, por cada aumento de 1mL/min/1,73m² na TFG do doador, manteve-se uma diminuição de, aproximadamente, 2% no risco de perda do enxerto (OR = 0,972; IC 95% 0,952 – 0,991; $p = 0,005$), o aumento de uma unidade no rácio de peso entre doador e recetor traduziu-se num risco 2 vezes aumentado de perda do enxerto (OR = 2,530; IC 95%: 1,04 – 5,797; $p = 0,028$) e o transplante entre pares não relacionados associou-se a uma redução de 76% na probabilidade de perda do enxerto (OR = 0,209; IC 95%: 0,085 – 0,514; $p = 0,001$).

Discussão

Face à necessidade de órgãos para transplante e pela melhoria dos cuidados de saúde recebidos pelos doentes transplantados é de grande utilidade a criação de uma ferramenta que permita auxiliar a tomada de decisão por parte das equipas, escolhendo um enxerto com o maior potencial de sobrevida possível. Assim, a ferramenta criada por Massie *et al.* poderia assumir esse potencial, no entanto, previamente à sua aplicação de forma rotineira no dia-a-dia clínico, é essencial o seu estudo e validação em diferentes populações.

Massie *et al.*, no seu trabalho, definiram como resultado de interesse a perda de enxerto de qualquer causa.¹⁹ No nosso estudo, à semelhança de outros já publicados, o resultado de interesse foi a perda de enxerto censurada para a morte. Esta escolha deve-se ao facto de a morte do recetor com enxerto funcionante não refletir necessariamente uma falha do transplante. Esta abordagem visa avaliar a aplicabilidade do valor de LKDPI à prática clínica, focando-se exclusivamente na disfunção do enxerto renal como critério de decisão.

Avaliando a qualidade do enxerto, de acordo com a ferramenta LKDPI, esta demonstrou-se maior na população portuguesa, com uma mediana de 8, inferior à reportada por Massie *et al.* (mediana de LKDPI = 13), refletindo diferenças entre as populações em estudo. Além disso, na amostra portuguesa demonstrou-se uma maior proporção de enxertos com qualidade superior a qualquer enxerto de dador cadáver (33,24% na população portuguesa comparativamente a 26,5% na população americana). Um fator que poderá ser relevante é que 12% dos dadores vivos nos EUA eram negros, e apenas 0,6% na população portuguesa. Além disso, 15% dos transplantes nos EUA incluíram dadores com IMC superior a 30kg/m², com o estudo de Massie *et al.* a incluir dadores com até 45kg/m² de IMC.¹⁹ Em Portugal, apenas 10% dos dadores tinham um IMC superior a 30kg/m², com um máximo de 34kg/m². Ambos os fatores aumentam o LKDPI.

Relativamente ao valor preditivo da ferramenta em relação à perda de enxerto censurada para a morte, este estudo obteve um *C-statistic* de 0,54, semelhante ao reportado por Massie *et al.* (0,59).¹⁹ Além disso, não seria expectável a obtenção de um valor superior àquele obtido na população em que foi criada.

A capacidade preditiva desta ferramenta não demonstra uma enorme utilidade relativamente à sua aplicação à prática clínica, já que, para qualquer modelo preditivo, um valor de 0,5 demonstra a ausência de poder discriminativo, significando que o modelo não consegue diferenciar entre dois grupos melhor do que a aleatoriedade. Assim, um valor de 0,54 indica que o modelo é apenas fracamente preditivo, ou seja, apenas marginalmente melhor do que a predição aleatória. Em termos práticos, significa que a ferramenta, quando aplicada à população deste estudo, seria capaz de correlacionar corretamente o valor de LKDPI com a perda do enxerto renal

censurada para a morte em apenas 54% das situações. Em geral, espera-se que bons modelos preditivos apresentem valores significativamente superiores a 0,5.

Este resultado poderá, em parte, ser explicado pelo facto de o cálculo do valor de LKDPI ser maioritariamente baseado em características somente do dador, não considerando características do recetor que podem, por sua vez, contribuir para a falência do enxerto. Assim, tal como descrito por Massie *et al.*, mesmo um enxerto renal de ótima qualidade tem um maior risco de falência se o recetor tiver mais comorbilidades.¹⁹ Diversos trabalhos publicados até à data demonstram a importância das características do recetor no desfecho do transplante. Considerando apenas a perda de enxerto censurada para a morte, fatores relativos ao recetor, como a idade, o IMC, o valor do painel de reatividade a anticorpos, terapêuticas de substituição da função renal prévias, infeção pelo vírus da hepatite C e o nível educacional de cada um dos doentes apresentavam um impacto estatisticamente significativo no resultado do transplante.³¹ É de salientar que, apesar da sua relevância, nenhum destes fatores é considerado no cálculo de LKDPI. No próprio artigo original, os autores reconhecem que por melhores que sejam as características dos dadores e por menor valor de LKDPI obtido, as características do recetor representam, de forma independente, um papel importante relativamente aos resultados da transplantação.¹⁹

Outra possível explicação para o baixo poder preditivo da ferramenta na nossa população é o facto de, ao analisarmos individualmente cada parâmetro que compõe o cálculo de LKDPI relativamente à perda ou não de enxerto, apenas a TFG, o rácio entre o peso do dador e do recetor e a inexistência de relação genética entre o par apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, conforme o descrito por Massie *et al.* Assim, ao não apresentarem significância perante o resultado de interesse, os outros componentes incluídos no cálculo da ferramenta poderão diluir a capacidade preditiva da mesma na nossa população. Além disso, embora no teste de Qui-Quadrado de *Pearson*, o número de *mismatches* HLA-B tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa relativamente aos resultados de interesse, concluiu-se que na nossa população não existiu uma associação linear entre o aumento do número de *mismatches* e o aumento de probabilidade de perda do enxerto, o que contrasta com o descrito na população estudada por Massie *et al.*¹⁹

Vários trabalhos foram publicados com o objetivo de validar e aplicar a ferramenta LKDPI em diferentes populações, tendo reportado valores preditivos semelhantes aos do presente trabalho. A maioria utilizou a perda de enxerto censurada para a morte como forma de avaliar a capacidade preditiva do modelo. Na Alemanha, um estudo retrospectivo unicêntrico com 416 transplantes renais de dador vivo reportou um *C-statistic* de 0,55.²⁵ Na população mexicana, um estudo retrospectivo de 821 transplantes apresentou um *C-statistic* de 0,54.²⁶ Na Coreia do Sul, um estudo com 2598 transplantes renais de dador vivo obteve um *C-statistic* de 0,57.³² Um estudo

australiano usou o mesmo resultado de interesse com 4524 transplantes e obteve um *C-statistic* de 0,54.³³ No Canadá, avaliou-se a perda de enxerto de qualquer causa e de uma análise retrospectiva de 645 transplantes obteve-se um *C-statistic* de 0,55.²⁷

Apesar do seu baixo poder discriminativo, alguns artigos usam a ferramenta como forma de comparar entre possíveis dadores. Um destes exemplos é um trabalho publicado por Basu *et al.*, cujo principal objetivo era avaliar os benefícios de se incluírem pares dador-recetor compatíveis em programas de TRC. Para auxiliar a comparação entre as características dos dadores inicialmente pretendidos e aqueles que se tornaram dadores pelo TRC, calcularam o valor de LKDPI e concluíram que esses doentes acabaram por receber um enxerto com um valor de LKDPI inferior ao que originalmente receberiam, ou seja, na teoria teria melhor qualidade.³⁴ No entanto, o trabalho de Irish *et. al.* realizado com base numa população australiana, cujo principal objetivo era a avaliação da utilidade preditiva da ferramenta LKDPI relativamente à perda de enxerto censurada para a morte, concluiu que a ferramenta não deve ser utilizada como indicação absoluta para incentivar pares dador-recetor compatíveis a integrar programas de TRC.³³ Esta conclusão vai de encontro aos resultados obtidos no presente estudo.

Ainda na nossa população, ao dividir o valor de LKDPI em quartis e comparar com os resultados de interesse tentamos avaliar o comportamento desta ferramenta enquanto variável categórica, no entanto, esta não demonstrou significância estatística mesmo aquando a aplicação deste processo, podendo assim concluir que na nossa população, a ferramenta LKDPI não apresenta correlação estatisticamente significativa com o desfecho da transplantação, quer enquanto variável contínua, quer enquanto variável categórica.

O presente estudo apresenta algumas limitações. O facto de a população ser relativamente pequena tem impacto nos resultados, considerando que a população com perda do enxerto foi relativamente reduzida, além de não se poderem tirar conclusões estatisticamente significativas a partir dos transplantes realizados com incompatibilidade ABO ou cujo dador era de raça negra, pela falta de representatividade da amostra. Além disso, no artigo original, para avaliação das variáveis que seriam estatisticamente significativas relativamente à perda de enxerto, os autores usaram modelos de regressão *Cox*, que diferem do usado por nós pela inclusão da variável tempo, que não foi incluída neste trabalho. Outra possível limitação é o facto de neste estudo, à semelhança da maioria dos reportados até à data, a calibração do modelo não ter podido ser avaliada. Tal resultou de não se encontrarem disponíveis as probabilidades previstas de perda de enxerto, de acordo com o valor de LKDPI, pelo que a única hipótese de estabelecer uma abordagem comparativa seria usando a escala do KDPI. Esta abordagem não seria ideal na nossa população pois, por incluir apenas valores superiores iguais ou superiores a 0, resultaria na exclusão de, aproximadamente,

um terço da nossa amostra, além de exigir a inclusão da variável tempo que não foi considerada na presente análise.

Estudos futuros nesta área poderão contribuir para o aumento do conhecimento já existente, como a inclusão de populações maiores, introdução da variável tempo na sua análise de forma a estimar a sobrevida do enxerto, além da probabilidade de perda, e explorar o impacto de novas variáveis na perda do enxerto, de forma a melhorar os modelos já existentes ou criação de um novo modelo que apresente uma capacidade preditiva superior, que permita a sua inclusão na prática clínica diária.

Conclusão

A ferramenta LKDPI, quando aplicada à nossa população de pares de transplante renal de dador vivo, demonstrou uma baixa capacidade preditiva em relação à perda de enxerto censurada para a morte (*C-statistic* = 0,54), prevendo corretamente o desfecho em apenas 54% das situações em que é aplicada. De acordo com os resultados deste estudo, a ferramenta não deve ser decisiva relativamente ao transplante. Antes de se considerar a sua aplicação rotineira é importante ter em conta as diferenças entre a população na qual foi criada e as populações às quais será aplicada. Afiguram-se necessários novos estudos que permitam criar uma ferramenta que apresente maior utilidade a nível preditivo, possivelmente com inclusão de fatores relativos ao recetor do enxerto. A criação destas calculadoras apresenta um enorme potencial de facilitar o processo de tomada de decisão e poderá integrar o futuro da prática clínica.

Apêndice

Tabelas

Tabela I. Características da população em estudo que compõem a ferramenta LKDPI.

Variáveis em estudo	N = 361
<u>Características dos dadores</u>	
Idade, em anos, média $\pm$ DP	46,70 $\pm$ 10,77
> 50 anos, n (%)	142 (39,3%)
$\leq$ 50 anos, n (%)	219 (60,7%)
Sexo	
Feminino, n (%)	251 (69,5%)
Masculino, n (%)	110 (30,5%)
Raça	
Negra, n (%)	2 (0,6%)
Caucasiana, n (%)	359 (99,4%)
TFG, em mL/min/1,73m², mediana (IIQ)	102 (90 – 111)
PAS, em mmHg, mediana (IIQ)	120 (112 – 130)
IMC, em kg/m², mediana (IIQ)	25 (23 – 28)
História de tabagismo	
Sim, n (%)	59 (16,3%)
Não, n (%)	302 (83,7%)
<u>Características dos recetores</u>	
Sexo	
Feminino, n (%)	125 (34,6%)
Masculino, n (%)	236 (65,4%)
<u>Características do par dador-recetor</u>	
Existência de relação genética	
Sim, n (%)	241 (66,8%)
Não, n (%)	120 (33,2%)
Existência de incompatibilidade ABO	
Sim, n (%)	15 (4,2%)
Não, n (%)	346 (95,8%)
Número de mismatches HLA-B	
0, n (%)	64 (17,7%)
1, n (%)	189 (52,4%)
2, n (%)	108 (29,9%)
Número de mismatches HLA-DR	
0, n (%)	89 (24,7%)
1, n (%)	195 (54,0%)
2, n (%)	77 (21,3%)
Rácio peso dador/ peso recetor, mediana (IIQ)	1,01 (0,84 – 1,20)

DP, Desvio padrão; HLA, Antígeno leucocitário humano; IIQ, Intervalo interquartil; IMC, Índice de massa corporal; PAS, Pressão arterial sistólica; TFG, Taxa de filtração glomerular

Tabela II. Resultados da regressão logística binária univariada.

Variável	OR	IC 95%	p-value
Antecedentes tabágicos	0,730	0,311 - 1,706	0,468
Idade > 50 anos (variável categórica)	1,230	0,686 - 2,204	0,487
Idade (variável contínua)	1,012	0,985 - 1,040	0,388
IMC do dador	1,075	0,985 - 1,173	0,985
PAS do dador	1,001	0,979 - 1,022	0,954
Peso dador/ peso recetor	3,024	1,370 - 6,673	0,006
Dadores não relacionados	0,212	0,088 - 0,510	< 0,001
TFG do dador	0,977	0,958 - 0,996	0,017
Transplante H-H	1,172	0,568 - 2,417	0,667
<i>Mismatches</i> HLA-B	0,769	0,503 - 1,188	0,227
<i>Mismatches</i> HLA-DR	1,038	0,678 - 1,591	0,862

H-H, Transplante entre indivíduos do sexo masculino; HLA, Antígeno leucocitário humano; IC, Intervalo de confiança; IMC, Índice de massa corporal; OR, *Odds ratio*; PAS, Pressão arterial sistólica; TFG, Taxa de filtração glomerular.

Figuras

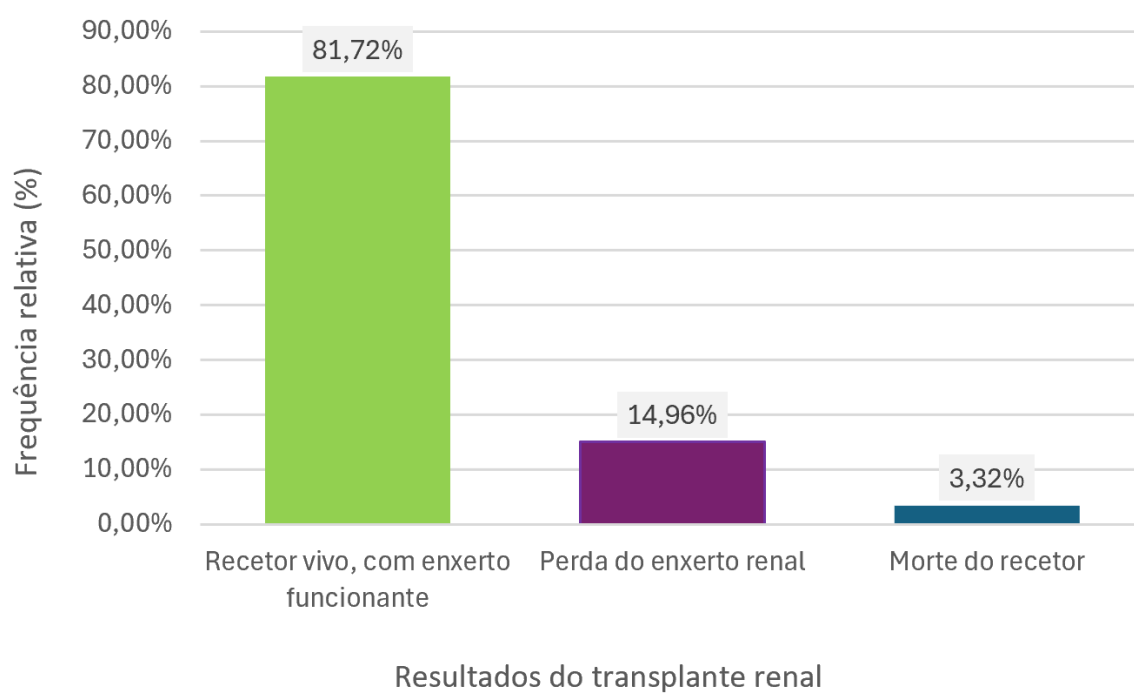


Figura 1. Distribuição das frequências relativas, em percentagem, dos resultados do transplante renal.

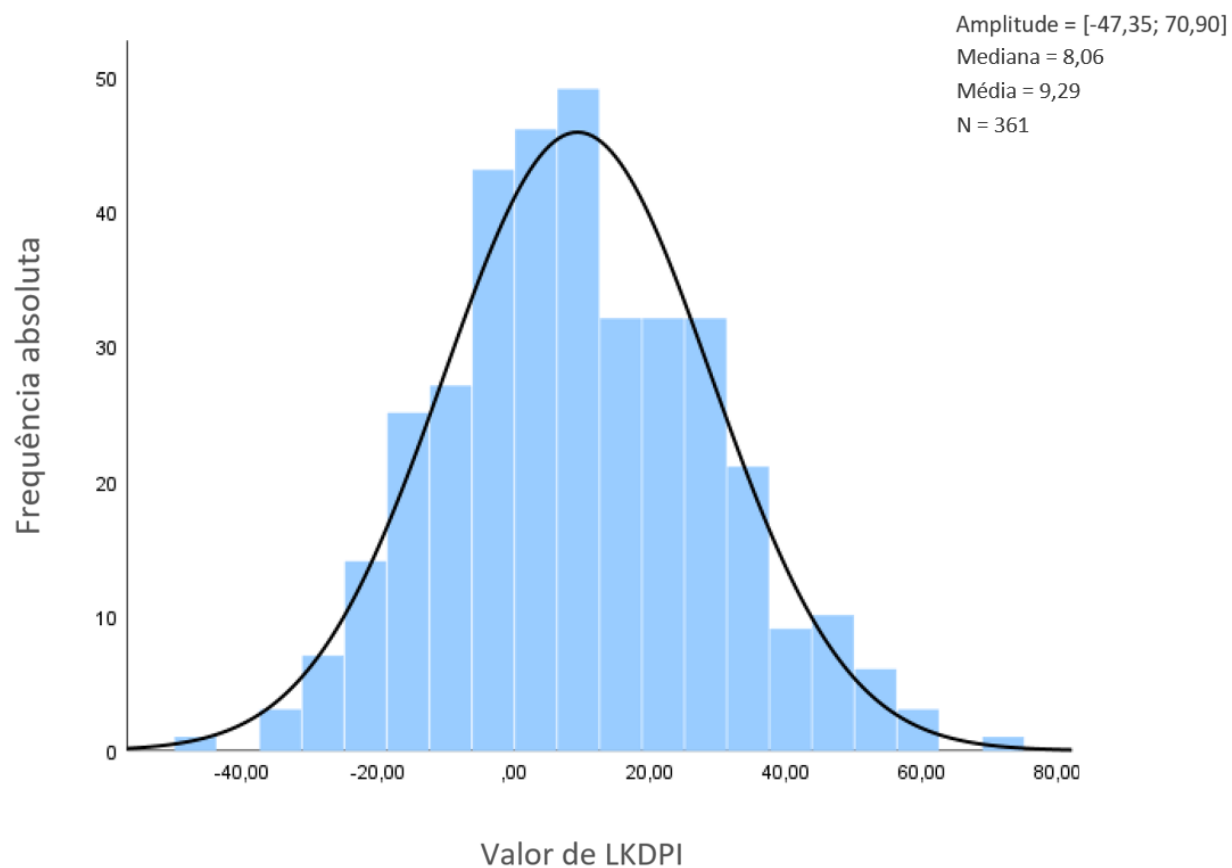


Figura 2. Distribuição dos valores de LKDPI na população portuguesa em estudo.
LKDPI, *Living Kidney Donor Profile Index*;

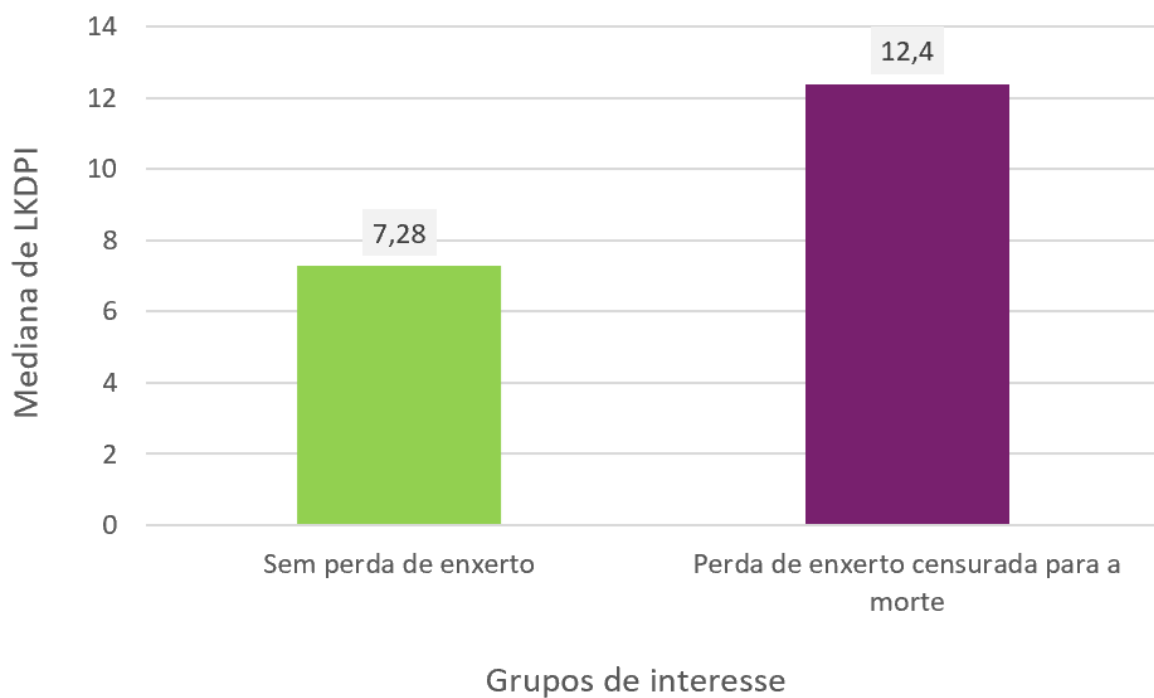


Figura 3. Comparação da mediana do valor de LKDPI entre os grupos sem perda de enxerto e com perda de enxerto renal censurada para a morte.

LKDPI, *Living Kidney Donor Profile Index*.

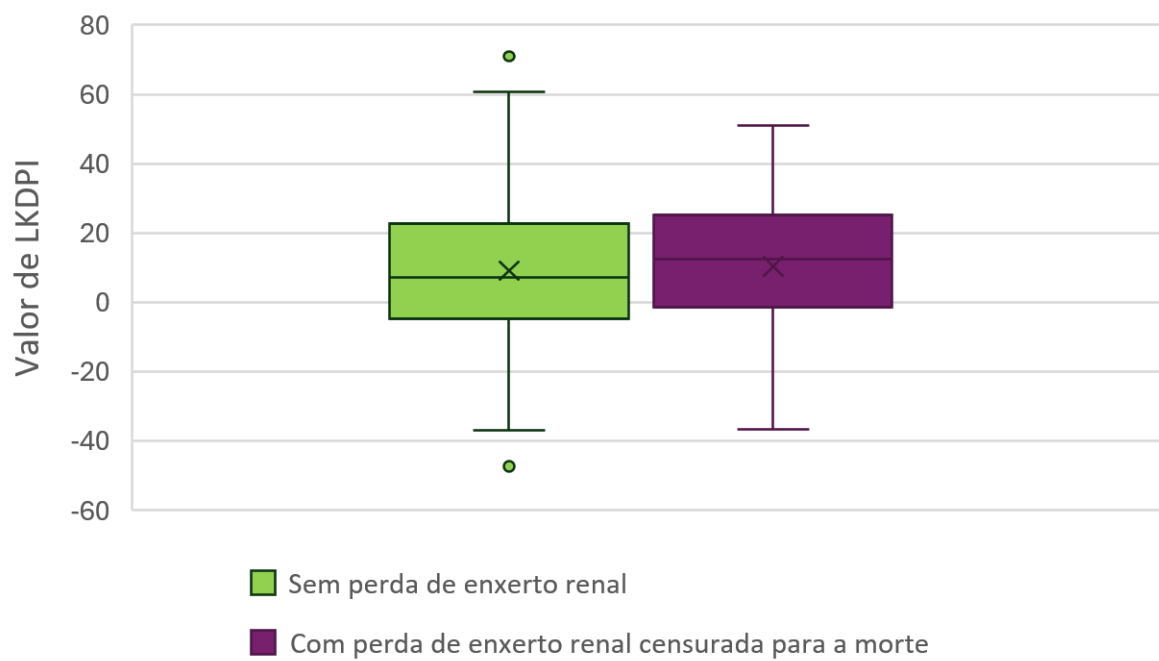


Figura 4. Diferenças na distribuição do valor de LKDPI entre ambos os grupos de interesse.
LKDPI, *Living Kidney Donor Profile Index*.

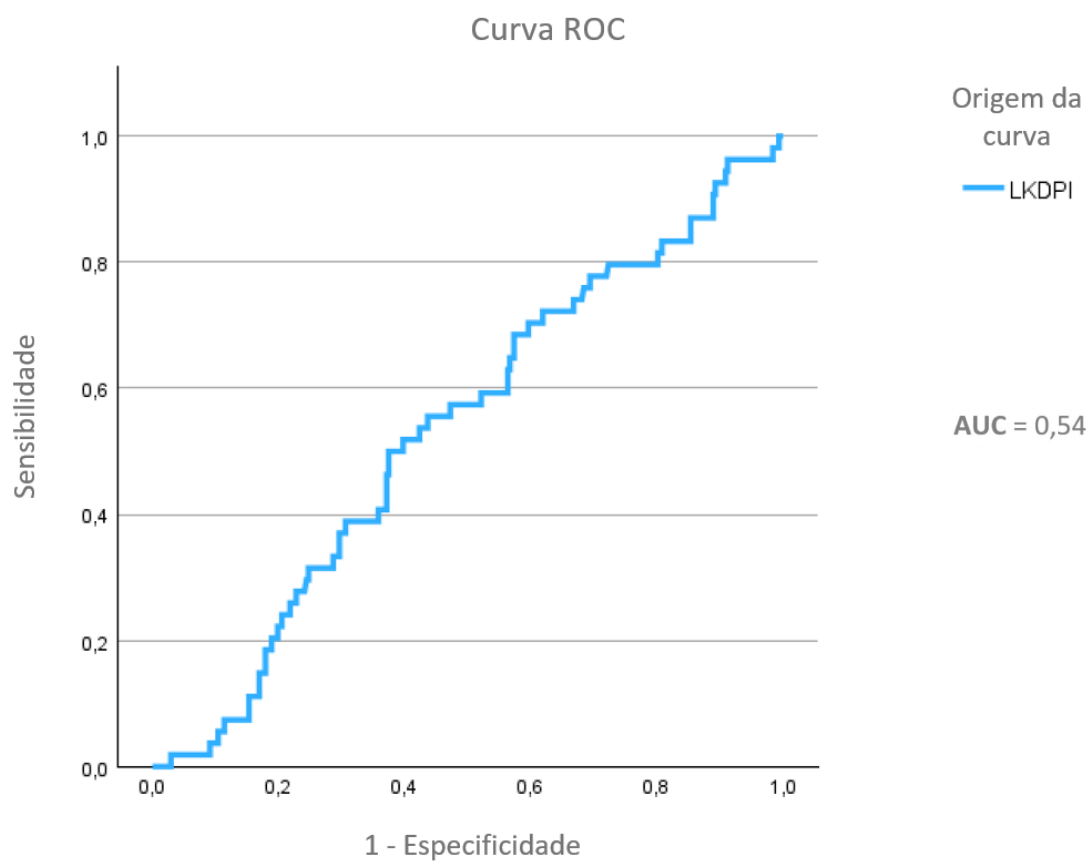


Figura 5. Análise da curva ROC de LKDPI relativamente à perda de enxerto renal censurada para a morte.

AUC, Área sob a curva; LKDPI, *Living Kidney Donor Profile Index*; ROC, *Receiver Operating Characteristics*.

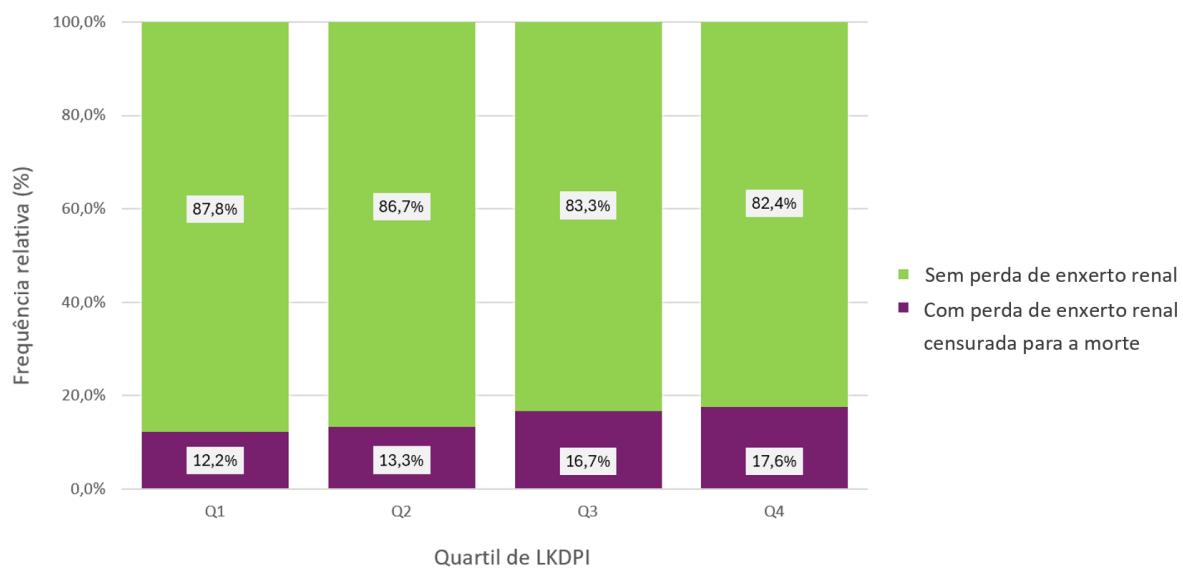


Figura 6. Distribuição dos resultados de interesse, em percentagem, pelo quartil de LKDPI. Q1, Q2, Q3 e Q4 correspondem ao primeiro, segundo, terceiro e quarto quartis de LKDPI, respetivamente; LKDPI, *Living Kidney Donor Profile Index*.

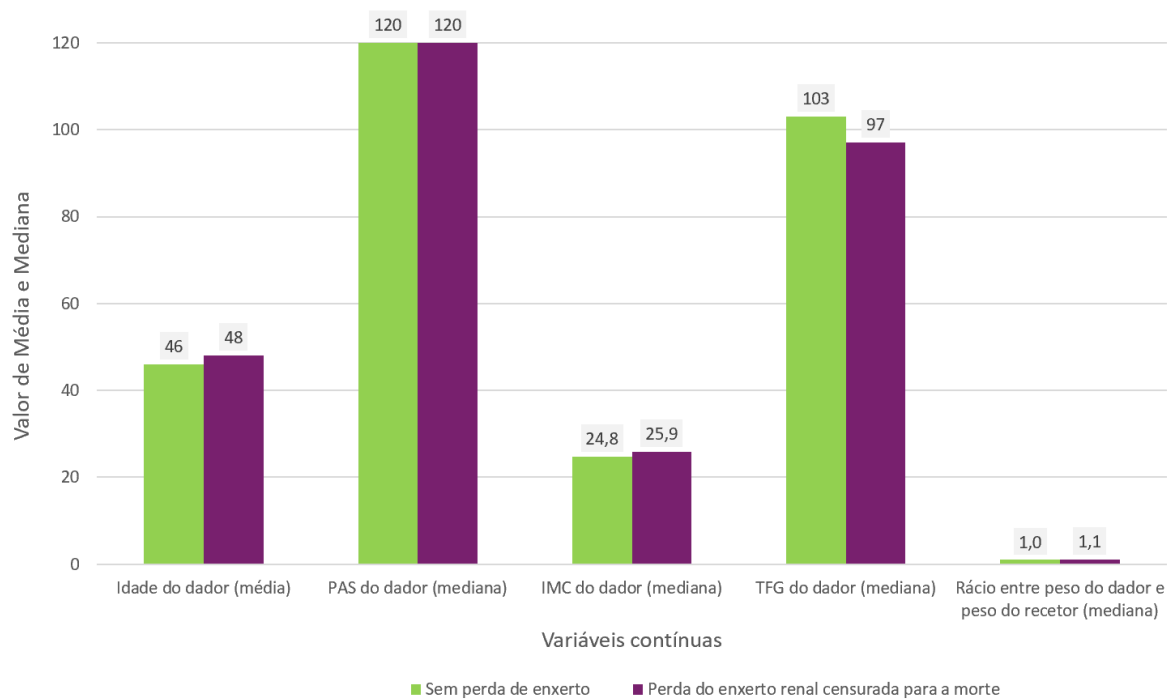


Figura 7. Comparação das médias e medianas das variáveis contínuas necessárias para o cálculo do LKDPI, entre os grupos de interesse.

IMC, Índice de massa corporal; PAS, Pressão arterial sistólica; TFG, Taxa de filtração glomerular.

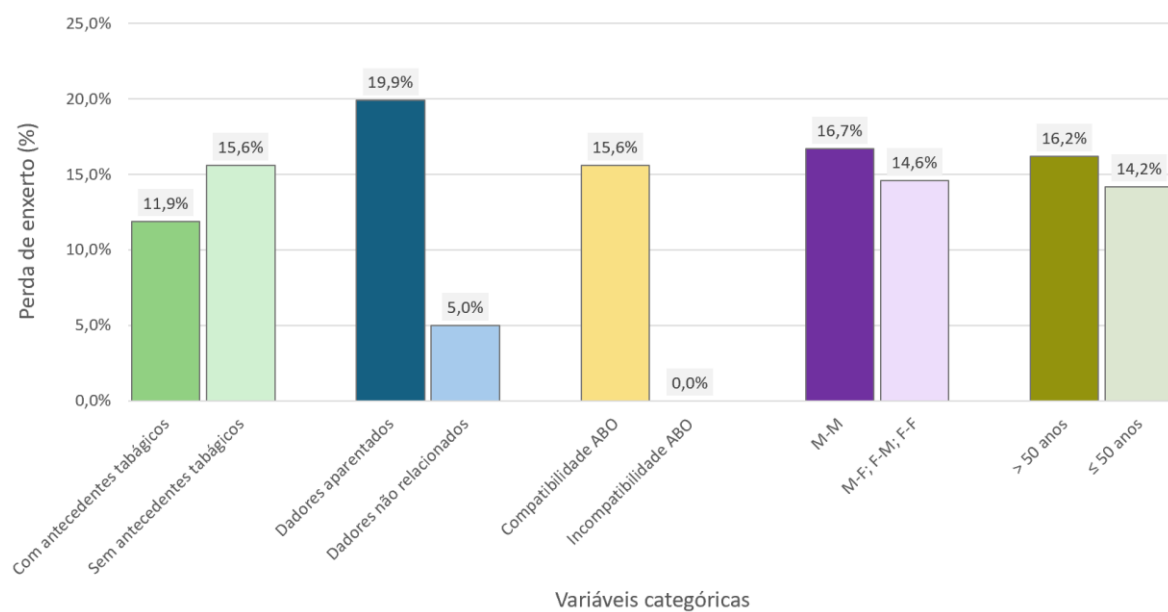


Figura 8. Comparação entre as variáveis categóricas incluídas no cálculo de LKDPI e a perda de enxerto censurada para a morte, em percentagem.

M-M, transplante renal entre dois indivíduos do sexo masculino; M-F, transplante entre dador do sexo masculino e recetor do sexo feminino; F-M, transplante com dador do sexo feminino e recetor do sexo masculino; F-F, transplante entre dois indivíduos do sexo feminino.

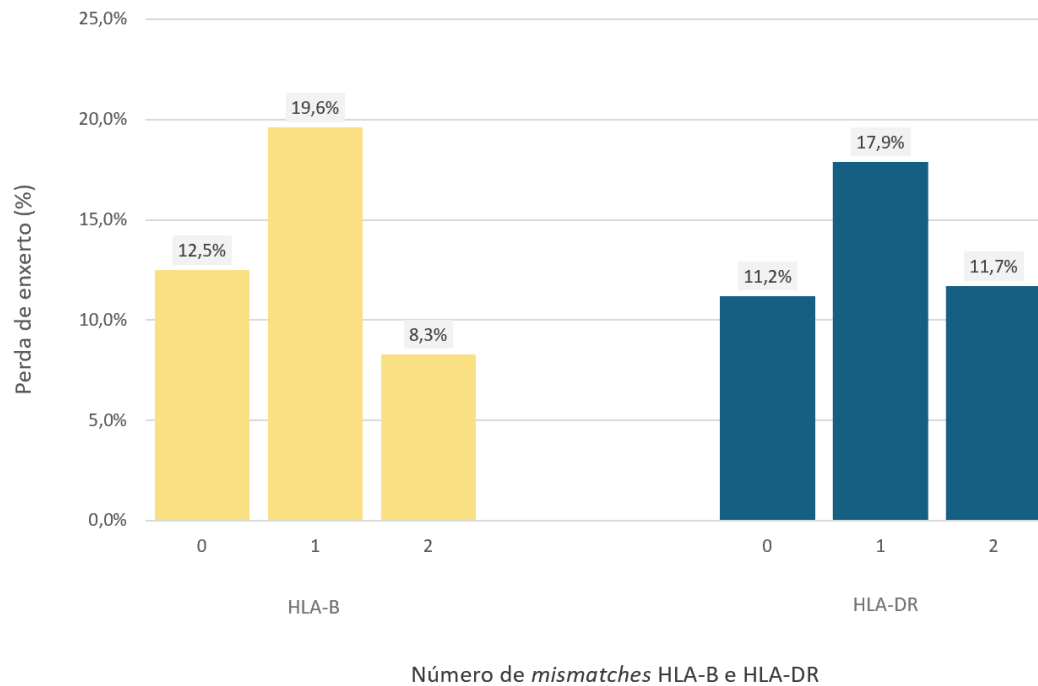


Figura 9. Comparação entre o número de *mismatches* HLA-B e HLA-DR e a perda de enxerto renal censurada para a morte, em percentagem.
HLA, antígeno leucocitário humano.

Bibliografia

1. Zhou M, Zhao G, Zeng Y, Zhu J, Cheng F, Liang W. Aging and cardiovascular disease: current status and challenges. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2022;23(4):135.
2. Dybiec J, Szlagor M, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Structural and functional changes in aging kidneys. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(23):15435.
3. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet* 2020;395(10225):709-733.
4. Darlington O, Dickerson C, Evans M, et al. Costs and healthcare resource use associated with risk of cardiovascular morbidity in patients with chronic kidney disease: evidence from a systematic literature review. *Advances in therapy* 2021;38:994-1010.
5. Braun L, Sood V, Hogue S, Lieberman B, Copley-Merriman C. High burden and unmet patient needs in chronic kidney disease. *International journal of nephrology and renovascular disease* 2012:151-163.
6. Vinhas J, Aires I, Batista C, et al. RENA study: cross-sectional study to evaluate CKD prevalence in Portugal. *Nephron* 2020;144(10):479-487.
7. Rivara MB, Mehrotra R. Timing of dialysis initiation: what has changed since IDEAL? *Seminars in nephrology*: Elsevier; 2017:181-193.
8. Phadke G, Khanna R. Renal replacement therapies. *Missouri Medicine* 2011;108(1):45.
9. Kim I, Maggiore U, Knight SR, Rana Magar R, Pengel LH, Dor FJ. Pre-emptive living donor kidney transplantation: a public health justification to change the default. *Frontiers in Public Health* 2023;11:1124453.
10. Suzuki A, Kenmochi T, Maruyama M, et al. Changes in quality of life in deceased versus living-donor kidney transplantations. *Transplantation proceedings*: Elsevier; 2012:287-289.
11. Simforoosh N, Shemshaki H, Nadjafi-Semnani M, Sotoudeh M. Living related and living unrelated kidney transplantations: a systematic review and meta-analysis. *World journal of transplantation* 2017;7(2):152.
12. Park H, Hong Y, Kim H, et al. Delayed graft function in living-donor renal transplantation: 10-year experience. *Transplantation proceedings*: Elsevier; 2012:43-46.

13. Bellini MI, Courtney AE, McCaughan JA. Living donor kidney transplantation improves graft and recipient survival in patients with multiple kidney transplants. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(7):2118.
14. Poldervaart RA, Laging M, Royaards T, et al. Alternative living kidney donation programs boost genetically unrelated donation. *Journal of Transplantation* 2015;2015(1):748102.
15. Frade IC, Fonseca I, Dias L, et al. Impact assessment in living kidney donation: psychosocial aspects in the donor. *Transplantation proceedings: Elsevier*; 2008:677-681.
16. Ribeiro CI, Pestana N, Silva F, et al. TRANSPLANTE RENAL CRUZADO EM PORTUGAL–UM EXEMPLO DE SUCESSO. *Brazilian Journal of Transplantation* 2019;22(2):6-9.
17. Ashby VB, Leichtman AB, Rees MA, et al. A kidney graft survival calculator that accounts for mismatches in age, sex, HLA, and body size. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2017;12(7):1148.
18. Haller MC, Wallisch C, Mjøen G, et al. Predicting donor, recipient and graft survival in living donor kidney transplantation to inform pretransplant counselling: the donor and recipient linked iPREDICTLIVING tool—a retrospective study. *Transplant International* 2020;33(7):729-739.
19. Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, et al. A risk index for living donor kidney transplantation. *American journal of transplantation* 2016;16(7):2077-2084.
20. Jackson KR, Segev DL. Rethinking incompatibility in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2022;22(4):1031-1036.
21. Vinson A, Tennankore K, Kiberd B. Donor-Recipient Matching in Kidney Transplant: We're Not There Yet. *Transplantation Proceedings: Elsevier*; 2021:1909-1914.
22. Schaapherder AF, Kaisar M, Mumford L, et al. Donor characteristics and their impact on kidney transplantation outcomes: Results from two nationwide instrumental variable analyses based on outcomes of donor kidney pairs accepted for transplantation. *EClinicalMedicine* 2022;50.
23. Gentry SE, Segev DL, Simmerling M, Montgomery RA. Expanding kidney paired donation through participation by compatible pairs. *American Journal of Transplantation* 2007;7(10):2361-2370.

24. Almeida M, Ribeiro C, Silvano J, et al. Clinical performance of the iPREDICTLIVING tool for the prediction of the post-transplant recipient and living donor outcomes in a European cohort. *Clinical Transplantation* 2024;38(3):e15283.
25. Rehse G, Halleck F, Khadzhynov D, et al. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019;34(6):1063-1070.
26. Martinez-Mier G, Vazquez-Crespo LV, Angeles-Hernández F, et al. Retroactive application of a new risk index for living donor kidney transplantation to renal transplants in Veracruz, Mexico. *Transplantation Proceedings: Elsevier*; 2020:1077-1080.
27. Shantier M, Li Y, Ashwin M, Famure O, Singh SK. Use of the living kidney donor profile index in the Canadian kidney transplant recipient population: a validation study. *Canadian journal of kidney health and disease* 2020;7:2054358120906976.
28. Haller MC, Aschauer C, Wallisch C, et al. Prediction models for living organ transplantation are poorly developed, reported, and validated: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology* 2022;145:126-135.
29. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150(9):604-612.
30. Jacobs JP, Shahian DM, O'Brien SM, Badhwar V. Assessing the performance of risk models with discrimination and calibration. *The Annals of Thoracic Surgery* 2023;115(1):282-286.
31. Molmenti EP, Alex A, Rosen L, et al. Recipient criteria predictive of graft failure in kidney transplantation. *International Journal of Angiology* 2016;25(01):029-038.
32. Kim HJ. Clinical relevance of the Living Kidney Donor Profile Index in Asian kidney transplant recipients. *Korean Journal of Transplantation* 2022;36(Supple 1):S140.
33. Irish GL, McMichael LC, Kadatz M, et al. The living kidney donor profile index fails to discriminate allograft survival: implications for its use in kidney paired donation programs. *American Journal of Transplantation* 2023;23(2):232-238.
34. Basu A, Prieto M, Kosberg C, et al. Ten years of kidney paired donation at Mayo Clinic: the benefits of incorporating ABO/HLA compatible pairs. *Transplantation* 2020;104(6):1229-1238.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

