

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

JÚLIA DE MELO CARDOSO DE FREITAS

**PREDITORES DE GANHO DE PESO APÓS UM ANO DE TRANSPLANTE
RENAL: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO UTILIZANDO MÉTODO DE
APRENDIZADO DE MÁQUINA**

PORTO ALEGRE

2020

JÚLIA DE MELO CARDOSO DE FREITAS

**PREDITORES DE GANHO DE PESO APÓS UM ANO DE TRANSPLANTE
RENAL: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO UTILIZANDO MÉTODO DE
APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Graduação em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Gabriela Corrêa Souza

Co-orientadora: Prof^a. Cristiane B. Leitão

PORTO ALEGRE

2020

**PREDITORES DE GANHO DE PESO APÓS UM ANO DE TRANSPLANTE
RENAL: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO UTILIZANDO MÉTODO DE
APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Graduação em Nutrição.

Porto Alegre, novembro de 2020.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso “Preditores de ganho de peso após um ano de transplante renal: um estudo exploratório utilizando método de aprendizado de máquina”, elaborado por Júlia de Melo Cardoso de Freitas, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Prof^a. Dr^a. Andrea Carla Bauer (UFRGS)

Prof^a. Ms^a. Thizá Massaia Londero Gai (UFSM)

Prof^a. Dr.^a Gabriela Corrêa Souza – Orientadora (UFRGS)

CIP - Catalogação na Publicação

de Freitas, Júlia de Melo Cardoso
PREDITORES DE GANHO DE PESO APÓS UM ANO DE
TRANSPLANTE RENAL: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO UTILIZANDO
MÉTODO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA / Júlia de Melo
Cardoso de Freitas. -- 2020.

50 f.

Orientadora: Gabriela Correa Souza.

Coorientadora: Cristiane Bauermann Leitão.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2020.

1. Aprendizado de Máquina. 2. Nutrição. 3.
Transplante Renal. 4. Ganho de peso. I. Souza,
Gabriela Correa, orient. II. Leitão, Cristiane
Bauermann, coorient.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha família, Luiz, Ana e Joana, por me incentivarem e motivarem ao máximo a estudar e concluir o curso que sempre sonhei em fazer. Graças a eles, tive acesso a todos os recursos e o suporte necessários para me formar. Me sinto grata e muito privilegiada por tê-los como minha base.

Ao meu namorado Gabriel, por nunca medir esforços para me ajudar, apoiar e motivar a ser uma profissional dedicada. Por ser a pessoa que mais acredita em mim e ser quem mais me incentiva a ir atrás dos meus sonhos.

Aos meus amigos, que sempre me motivaram e deram o apoio necessário, entendendo minha ausência durante alguns momentos que precisei para estudar e realizar este trabalho.

Às Ms. Dr^a. Nut. Camila Corrêa e Dr^a Nut. Elis Pedrollo, que foram grandes incentivadoras e mestres nessa jornada. Por todo o aprendizado, palavras de apoio e disponibilidade para me auxiliar quando necessário. Por quem tenho grande carinho, admiração e são grandes inspirações para mim.

Ao Ms Pedro Ballester, que se mostrou sempre muito prestativo, atencioso e disponível para ajudar nas análises e sanar as dúvidas que eu tive durante a realização deste trabalho.

A Prof^a. Dr^a Cristiane B. Leitão que me co-orientou durante este ano, pelos ensinamentos e disponibilidade, que mesmo durante uma pandemia me auxiliou atenciosamente na realização deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Nut. Gabriela Souza pela oportunidade de participar de um grupo de pesquisa tão enriquecedor, o qual me agregou muito conhecimento e foi onde aprendi a pesquisar por 4 anos e onde cresci muito como profissional. A quem tenho grande admiração pela profissional excelente que é, que mesmo em meio a uma pandemia se mostrou uma grande orientadora, sempre me guiando, ensinando a ser crítica e a realizar um trabalho com qualidade.

RESUMO

Objetivo: Utilizar a técnica de aprendizado de máquina para prever variáveis que possam estar relacionadas com o ganho de peso um ano após a realização do transplante renal.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva, baseado em dados secundários de 374 pacientes transplantados renais em um hospital do sul do Brasil entre janeiro de 2006 e julho de 2013. Foram avaliados parâmetros sócios-demográficos, clínicos e antropométricos. O algoritmo *elastic net* foi utilizado para as análises de *machine learning* (Zou & Hastie, 2005). Todos os experimentos foram realizados em R (versão 3.6.3) com o auxílio da biblioteca *caret*. Todas as variáveis com mais de 15% de missing data foram excluídas e o conjunto foi dividido em treino (75%, N=282) e teste (25%, N=92) para a criação do modelo final de predição.

Resultados: Do total, 72,45% dos pacientes obtiveram algum ganho de peso um ano pós-transplante, sendo que 31,55% obtiveram um ganho de peso $\geq 10\%$ do peso pré-transplante. O sexo feminino foi fator de risco no modelo preditivo para porcentagem de ganho de peso em 12 meses após o transplante renal e foi a segunda variável com maior importância. Transplante de doador falecido, idade do receptor ao transplantar, peso no pré-transplante e rins policísticos como etiologia da doença renal foram fatores protetores para o ganho de peso, sendo o primeiro o de maior relevância de todo o modelo. A correlação apresentada foi fraca (correlação de Pearson 0,28; $p = 0,01$), o erro médio absoluto (MAE) foi de 7,25%.

Conclusão: Apesar de o poder preditivo do modelo utilizando algoritmo de aprendizado de máquina não ter sido satisfatório, os resultados deste estudo apoiam a necessidade de uma intervenção individualizada e multidisciplinar que vise a prevenção de ganho de peso no período pós-transplante, principalmente se o receptor renal for do sexo feminino. Além disso, algoritmos de aprendizado de máquina podem fornecer ferramentas versáteis e viáveis para criar modelos de predição na área do transplante renal e devem ser utilizados em estudos futuros.

Palavras-chave: Transplante renal; Ganho de Peso; Aprendizado de Máquina.

ABSTRACT

Objective: To use the machine learning technique to predict variables that may be related to weight gain one year after kidney transplantation.

Methods: Retrospective cohort study, based on secondary data from 374 kidney transplant patients in a hospital in southern Brazil between January 2006 and July 2013. Socio-demographic, clinical and anthropometric parameters were evaluated. The elastic net algorithm was used for the analysis of machine learning (Zou & Hastie, 2005). All experiments were performed in R (version 3.6.3) with the aid of the caret library. All variables with more than 15% of missing data were excluded and the set was divided into training (75%, N = 282) and testing (25%, N = 92) to create the final prediction model.

Results: Of the total, 72.45% of patients achieved some weight gain one year after transplantation, with 31.55% individuals achieving a weight gain $\geq 10\%$ of pre-transplant weight. Female gender was a risk factor in the predictive model for the percentage of weight gain in 12 months after kidney transplantation and was the second most important variable. Transplantation of deceased donor, age of recipient when transplanting, pre-transplant weight and polycystic kidneys as a cause of kidney disease were protective factors for weight gain, the first being the most relevant of the entire model. The correlation presented was weak (Pearson's correlation 0.28; $p = 0.01$), the mean absolute error (MAE) was 7.25%.

Conclusion: Although the predictive power of the model using machine learning algorithm was not satisfactory, the results of this study support the need for an individualized and multidisciplinary intervention aimed at preventing weight gain in the post-transplant period, especially if the renal recipient is female. In addition, machine learning algorithms can provide versatile and viable tools to create predictive models in the area of kidney transplantation and should be used in future studies.

Keywords: Kidney transplantation; Weight gain; Machine Learning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Protocolo do Aprendizado de Máquina	35
Figura 2 - Variação da média do peso corporal (kg) em um ano	37
Figura 3 - Variação da média de ganho de peso (kg e %) em um ano	38
Figura 4 - Coeficientes preditores com as respectivas importâncias para o desfecho de porcentagem de ganho de peso 12 meses após o transplante renal	39
Figura 5 - Preditores que permaneceram no modelo e a direção da associação	40
Figura 6 - Predição de ganho de peso (%) e ganho de peso real (%) no conjunto de teste	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

CYC: Cyclosporina

DCV: Doenças cardiovasculares

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

DMPT: Diabetes Mellitus pós-transplante

DRC: Doença Renal Crônica

DCV: Doença cardiovascular

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

IA: Inteligência Artificial

IMC: Índice de Massa Corporal

IRODAT: *The International Registry on Organ Donation and Transplantation*

LDL: *Low Density Lipoprotein* - lipoproteína de baixa densidade

OMS: Organização Mundial da Saúde

RBT: Registro Brasileiro de Transplante

SM: Síndrome Metabólica

TAC: Tacrolimus

TCLE: Termo de Compromisso Livre e Esclarecido

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TR: Transplante Renal

Sumário

1. REFERENCIAL TEÓRICO	10
1.1 TRANSPLANTE RENAL	10
1.2 GANHO DE PESO NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL.....	12
1.3. APRENDIZADO DE MÁQUINA E PREDIÇÃO DE DESFECHOS DE INTERESSE NA SAÚDE.....	15
2. JUSTIFICATIVA	19
3. OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GERAL.....	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
REFERÊNCIAS	21
ARTIGO ORIGINAL.....	28

REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 TRANSPLANTE RENAL

Segundo dados do Registro Internacional de Doações de Órgãos e Transplantes de 2018, o Brasil foi o segundo país que mais realizou transplantes de rim no mundo em números absolutos, ficando atrás apenas dos Estados Unidos (IRODAT, 2019). De acordo com o Registro Brasileiro de transplantes (RBT), efetivado pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO, 2019), no ano de 2019 foram realizados 6.283 transplantes renais no País, o que corresponde a um percentual de 26% dos transplantes de órgãos no Brasil neste período.

Na atualidade, o transplante renal é considerado o tratamento mais indicado para tratar pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio terminal, apresentando maior custo efetividade (ELSHAHAT ET AL., 2020), maior sobrevida e uma melhor qualidade de vida quando comparados aos métodos dialíticos (SILVA, CAULLIRAUX, ARAÚJO, & ROCHA, 2016). Uma recente revisão sistemática (ELSHAHAT et al., 2020), cujo objetivo era identificar qual o melhor tratamento para doentes renais crônicos avaliando custo-benefício, qualidade de vida auto relatada e expectativa de vida, constatou que o transplante renal apresentou menores custos ao sistema de saúde, melhor qualidade de vida e ainda uma maior expectativa de vida para esta população.

Um estudo australiano utilizou um modelo analítico de decisão para estimar os benefícios de sobrevivência médios e incrementais e os custos de cuidados de saúde, comparando pacientes em diálise na lista de espera e pacientes transplantados renais. Concluiu-se que, mesmo em pacientes com comorbidades associadas, o transplante obteve um custo-benefício positivo e trouxe ainda um ganho de seis meses a 3 anos na expectativa de vida dos pacientes (WONG ET AL., 2012).

Apesar de o transplante renal ser o tratamento de escolha para pacientes com DRC terminal, algumas comorbidades são extremamente comuns em receptores de enxerto renal e suas implicações no sucesso do tratamento ainda não estão totalmente compreendidas (WU ET AL., 2019).

Fatores de risco metabólico para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) como a regulação anormal da glicose, dislipidemia, síndrome metabólica (SM), obesidade e doenças ósseas são extremamente comuns no período pós-transplante. Além disso, estes fatores muitas vezes podem interferir negativamente no período pós-operatório e diminuir a sobrevida do enxerto (PIOTTI, GANDOLFINI, PALMISANO, & MAGGIORE, 2018). Estas comorbidades podem ter causas associadas à própria DRC, associadas a hábitos de vida não saudáveis como inatividade física, tabagismo e alimentação inadequada, além do uso crônico de medicamentos imunossupressores (KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR LIPID MANAGEMENT, 2014).

O uso da terapia imunossupressora fornece uma proteção eficaz para o enxerto contra efeitos indesejáveis impulsionados pelo sistema imune, mas seus efeitos colaterais associados podem ser prejudiciais para a sobrevivência do enxerto ou até mesmo do paciente. O tratamento com medicamentos imunossupressores pode afetar diretamente o metabolismo da glicose em receptores de enxerto renal, sendo os corticosteroides e o tacrolimus (TAC) alguns dos medicamentos que estão diretamente associadas com o desenvolvimento de Diabetes mellitus (DM) Pós Transplante (DMPT) (WAGNER ET AL., 2017).

Estima-se uma incidência entre 10% e 37% de DMPT em pacientes tratados com o protocolo imunossupressor (combinação de TAC, micofenolato e corticosteroides) no transplante renal (FIRST ET AL, 2013; SHARIF ET AL., 2014; LONDERO TM ET AL, 2019). Um recente estudo realizado com 84 pacientes transplantados renais que desenvolveram DM no primeiro ano após o transplante demonstrou que a troca do TAC pela cyclosporina (CYC) resultou em uma melhora no metabolismo da glicose e um potencial para reverter a DMPT em 34% dos pacientes (WISSING ET AL., 2018). Entretanto, apesar do benefício ao metabolismo da glicose, a conversão do tratamento de TAC para CYC foi associada com uma diminuição da função renal, uma pequena elevação na lipoproteína de baixa densidade (LDL) e um importante aumento na incidência de episódios infecciosos.

Além da DMPT, a dislipidemia também pode ser encontrada em pacientes receptores de enxerto renal. A patogênese da dislipidemia pós-transplante é multifatorial, mas o papel principal é desempenhado por alguns medicamentos imunossupressoras (ARNETT ET AL., 2019). O uso de medicamentos como CYC, TAC, sirolimus, everolimus, corticosteróides, azatioprina e micofenolato são reconhecidamente associados a anormalidades no metabolismo lipídico

(PONTICELLI, ARNABOLDI, MORONI, & CORSINI, 2020). O acúmulo de lipídios séricos e a lipotoxicidade provenientes da dislipidemia podem levar a uma disfunção renal, já que o acúmulo de lipídios está associado com alterações das adipocinas, resistência à ação da insulina e geração de espécies reativas de oxigênio, que podem levar a mudanças na barreira de filtração glomerular e falência renal (BOBULESCU, 2010; IZQUIERDO-LAHUERTA, MARTÍNEZ-GARCÍA, & MEDINA-GÓMEZ, 2016).

Ainda, os medicamentos corticosteroides são conhecidos por causarem ganho de peso em receptores de enxerto renal, o que agrava a resistência à ação da insulina e dislipidemias, aumentando assim o risco de desenvolver DMPT, SM e DCV (WARDEN & DUELL, 2019). Em um estudo que buscou comparar a segurança e os benefícios da retirada precoce dos corticosteroides em um grupo selecionado de receptores de transplante renal comparado a um grupo que continuou a receber corticoides de manutenção (n=103) observou-se que o grupo que fez o uso contínuo de corticosteroides teve um aumento de peso maior do que o grupo sem esteroides (67% vs.34%; P = 0,002) (AHMAD, KHAN, NADEEM, & FOURTOUNAS, 2020). Os corticosteroides podem causar hiperfagia e efeitos metabólicos como redistribuição da massa gorda e alteração do metabolismo de lipídios, que podem influenciar diretamente no peso corporal destes pacientes (DE LUCENA & RANGEL, 2018; DE OLIVEIRA ET AL., 2014).

Conforme diminuem as complicações imediatas pós-transplante (infeciosas e cirúrgicas), espera-se um aumento progressivo da sobrevida do paciente, de modo que as complicações cardiovasculares passam a contribuir mais entre as causas de mortalidade. (TSAI HI, LIU FC, LEE CW, 2017). Em receptores de transplante renal, as anormalidades metabólicas resultantes do uso de imunossupressores podem ser efetivamente controladas por mudanças no estilo de vida associadas ao tratamento farmacológico (PIOTTI ET AL., 2018).

1.2 GANHO DE PESO NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL

A atual epidemia de obesidade é também refletida na população de doentes renais crônicos. Estudos apontam que aproximadamente 11 - 35% dos receptores de transplante renal são obesos (Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²) no momento

da cirurgia (DEVINE, COURTNEY, & MAXWELL, 2019; WOŁOSZYK P, 2020; NOHRE M, 2020).

Uma metanálise de 2014, com 21 estudos e 9296 pacientes, avaliou o efeito da obesidade pré-transplante sobre desfechos negativos no pós-transplante renal. Essa metanálise demonstrou que nos estudos que analisaram pacientes transplantados antes do ano 2000, a obesidade aumentava o risco para perda do enxerto, morte por DCV e morte por todas as causas. Contudo, em estudos com pacientes transplantados depois do ano 2000 a obesidade pré-transplante não teve influência nos desfechos. Os autores comentam que a melhora de técnicas e experiência na cirurgia e no tratamento do paciente transplantado renal, como melhor manejo de comorbidades associadas a DRC e melhores terapias imunossupressoras diminuíram o risco para desfechos negativos no pós-transplante (NICOLETTO ET AL., 2014).

Entretanto, o ganho de peso excessivo após o transplante de rim pode aumentar o risco de hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperlipidemia, DM, perda da função renal e DCV (BECKMANN, DRENT, RUPPAR, & GEEST, 2015; HEINBOKEL ET AL., 2013). Um grande estudo, com 1810 pacientes transplantados renais, acompanhados em média por 8 anos, mostrou que o número de pacientes obesos dobrou após o primeiro ano de transplante (de 5,6% para 11,4%), e que neste mesmo período um ganho de peso maior que 5% do peso pré-transplante foi associado com um risco três vezes maior para perda de função do enxerto (HOOGEVEEN ET AL., 2011).

Além do ganho de peso, o transplante renal bem-sucedido está amplamente associado com um ganho de gordura corporal, aumento da circunferência da cintura e perda de massa magra, o que pode indicar um tipo de obesidade chamada de sarcopênica, que pode levar a desfechos metabólicos negativos (WOŁOSZYK P, 2020). Um recente estudo buscou avaliar as modificações na composição corporal após o transplante renal. Receptores que tiveram sucesso no transplante apresentaram um aumento significativo de peso aos 3 e 12 meses após a cirurgia (média de 2,2 kg e 6,6 kg respectivamente), e este aumento foi principalmente relacionado ao tecido adiposo acumulado na região abdominal. Um acréscimo significativo de gordura visceral e subcutânea aos 12 meses foi observado e, ainda, apresentou uma correlação significativa com a HOMA-IR (WORKENEH ET AL., 2019).

Fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de DMPT incluem enxerto de doador falecido, idade avançada no momento do transplante, etnia hispânica ou negra, presença de hipertensão, obesidade, tratamento imunossupressor ou elevado ganho de peso no período pós-transplante (DEVINE ET AL., 2019). Sabe-se que a DMPT é altamente associada com o aumento de risco para eventos cardiovasculares e morte prematura em pacientes transplantados renais, (EIDE, ANINE, HALDEN, & HARTMANN, 2016; SEOANE-PILLADO ET AL., 2017). Outro fator que é impactado pelo ganho de peso excessivo é a taxa de filtração glomerular (TFG). Diversos estudos (KOSTAKIS, KASSIMATIS, BIANCHI, PARASKEVA, & FLACH, 2019; NÖHRE ET AL., 2020; LIESE J ET AL., 2017) apresentaram uma associação importante entre menor TFG (< 30 ml/min/1.73m²) e maiores valores de IMC em pacientes receptores de enxerto renal.

Um estudo norte- americano, que buscou relatos pessoais de receptores renais sobre os possíveis motivos do ganho de peso no pós-transplante, apresentou os seguintes resultados: aumento do apetite causado pelos medicamentos corticosteroides, liberação para uma dieta menos restritiva do que a prescrita durante a diálise, falta de informações acerca de nutrição e melhora da qualidade de vida com consequente aumento do apetite (STANFILL, BLOODWORTH, & CASHION, 2012). Contudo, a literatura aponta outros fatores que podem estar associados com o ganho de peso pós-transplante, como origem étnica africana, ser mais jovem ao realizar a cirurgia, sexo feminino, modalidade da diálise e uso de TAC (NÖHRE ET AL., 2020; SAIGI-MORGUI ET AL., 2016; SABBATINI ET AL., 2019).

Como o ganho de peso após o transplante parece ser multifatorial, a criação de um modelo de predição para esse desfecho deve prever ajuste para variáveis correlacionadas. Pensando na facilidade de lidar com um grande número de dados e na eficácia para criar modelos preditores de desfechos complexos, como o ganho de peso pós-transplante, o uso de algoritmos de aprendizado de máquina poderia auxiliar os profissionais de saúde no desenvolvimento de protocolos de cuidado visando a prevenção de desfechos negativos na prática clínica (XIE, X. ET AL 2011).

1.3. APRENDIZADO DE MÁQUINA E PREDIÇÃO DE DESFECHOS DE INTERESSE NA SAÚDE

O aprendizado de máquina, que consiste em um tipo de técnica de Inteligência Artificial (IA), tem como objetivo principal desenvolver algoritmos de computador com capacidade de interpretar dados e prever desfechos quando expostos a novos dados. Assim, a máquina aprende sobre os dados a partir dos próprios dados (HASTIE T, TIBSHIRANI R, FRIEDMAN J.; 2009). As técnicas compreendidas no aprendizado de máquina requerem uma preparação sucinta do conjunto de dados para que uma sequência finita de instruções programadas, titulada de algoritmos, realize a classificação do conjunto de forma automática. Com base nesta classificação, um especialista pode aferir a acurácia do algoritmo e usar o mesmo modelo criado neste momento para analisar novos dados (RUSSEL & NORVIG, 2013).

A inteligência artificial já vem sendo amplamente usada em serviços bancários, financeiros, de consumo, logística e gestão de capital humano. Na área da saúde, dados de prevalência, incidência e evolução de doenças provenientes de “*big data*” tomaram o lugar de análises realizadas com estatística convencional, tendo o potencial de antecipar surtos epidêmicos e até auxiliar no planejamento de políticas públicas preventivas (LOBO LC, 2018). A literatura vem trazendo que estes modelos podem abranger a complexidade do problema de forma ampla e mais efetiva do que modelos estatísticos convencionais, já que o aprendizado de máquina pode construir modelos que fazem previsões ou classificação dos dados disponíveis utilizando um grande volume de dados (DEO, 2015). Existem dois grandes paradigmas de técnicas de aprendizado de máquina, sendo elas a aprendizagem supervisionada e a não supervisionada.

A aprendizagem supervisionada consiste na técnica de quando o desfecho de um certo conjunto de dados é conhecido, isto é, um conjunto foi anotado em que pares de variáveis independentes e dependentes está disponível. Nesse processo o modelo tenta identificar padrões e estabelecer previsões. Já no aprendizado não supervisionado não existe uma variável desfecho anotada, e geralmente é utilizado para diminuir a dimensionalidade de um conjunto de dados, dessa forma, o algoritmo fica encarregado de identificar padrões para rotular e agrupar os dados. (SILVA L, 2016).

Em geral, usa-se aprendizado supervisionado para problemas de classificação ou de regressão conforme o tipo de variável resposta que será predita. Em classificação, a variável resposta a ser predita é de ordem categórica, e nas análises estima-se a categoria de um novo exemplar por meio da análise de seus atributos e das categorias que existem. Já na regressão, o resultado final da análise do novo exemplar em um conjunto de dados é uma variável contínua (SILVA L, 2016).

Como tipos de algoritmos da aprendizagem supervisionada existem as árvores de decisão, *Elastic Net*, as redes neurais artificiais, Naïve Bayes e *random forest*, que podem ser utilizados para construir modelos preditivos pela aplicação dos mesmos. Por outro lado, na aprendizagem não supervisionada onde os algoritmos podem ajudar, por exemplo, na análise e compreensão inicial de um conjunto dos dados a partir de seu agrupamento, podem ser usados os algoritmos SOM (Self Organizing Map) e K-means nestes casos (FERNANDES, 2019).

As técnicas de aprendizado de máquina vêm sendo utilizadas com o objetivo de predição de anormalidades metabólicas e seus desfechos associados, como DM e obesidade (Zou et al., 2018). Oliveira et al realizou um estudo para detectar diabetes não diagnosticada, com os dados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) utilizando algoritmos supervisionados como K-NN, redes neurais, *Naive bayes* e *random forest* para as análises. O objetivo do estudo era verificar o desempenho destes algoritmos em comparação com a regressão logística. O algoritmo de redes neurais teve melhor desempenho quando comparado a outros algoritmos de aprendizado supervisionada (OLIVERA ET AL., 2017).

Um estudo recente (GOLDSTEIN ET AL., 2018) com 12 pacientes obesos ou com sobrepeso, utilizou técnicas de aprendizado de máquina para predizer lapsos dietéticos, que podem ser descritos como desvio do seguimento das recomendações dietéticas, em um programa de perda de peso. Os próprios participantes alimentavam o banco de dados com seu auto relato, para posteriormente desenvolver um modelo que pudesse predizer os lapsos dietéticos em um modelo teste. O modelo de *árvore de decisão* foi utilizado para predizer os lapsos com uma razoável acurácia (0,72) para o grupo de participantes.

Para analisar preditores de obesidade infantil, a partir de um banco de dados com crianças maiores de dois anos de idade, denominado CHICA (Child Health Improvement through Computer Automation), um estudo testou inúmeros métodos de aprendizado de máquina (*RandomTree*, *RandomForest*, J48, ID3, *Naive bayes* e

Bayes) para criar um modelo com uma boa acurácia e sensibilidade. O objetivo do estudo foi buscar preditores de obesidade infantil em crianças maiores de 2 anos para que profissionais pudessem intervir o mais precocemente possível nestes alvos, a fim de prevenir desfechos negativos no futuro. O modelo mais sensível para prever obesidade foi o ID3 onde o algoritmo pode demonstrar quais são os preditores mais importantes da obesidade futura nesta coorte. A partir desta árvore de predição desenvolvida, pode-se concluir que crianças que foram obesas antes dos 24 meses de idade têm 72% de chance de ser obesas no futuro, além de inúmeras outras predições. Além disso, o estudo pode concluir que usando técnicas robustas de aprendizado de máquina, o modelo desenvolvido foi capaz de lidar com os dados ausentes de um conjunto de dados clínicos sem a necessidade de selecionar cuidadosamente um conjunto de dados longitudinal para análise, criando um modelo com um alto nível de acurácia (0,85) e sensibilidade (aproximadamente 0,9) (DUGAN, MUKHOPADHYAY, CARROLL, & DOWNS, 2015).

No cenário do transplante renal, alguns estudos já utilizaram essa técnica. Um estudo comparou o desempenho da regressão linear múltipla e técnicas de aprendizado de máquina na predição do ajuste da dose do TAC, um fármaco usado no esquema de imunossupressão pós-transplante, em pacientes chineses receptores de transplante renal, considerando todos os fatores clínicos e genéticos que pudessem interferir no nível sérico deste fármaco e nas suas possíveis consequências. Baseado na predição da dose estável de TAC verificou-se que o algoritmo da Árvore de Regressão desempenhou com maior acurácia a predição da dose estável do medicamento quando comparados a outros tipos de algoritmos. Entretanto, o estudo conclui que apesar da utilização do aprendizado de máquina seja positivo para resolver problemas com banco de dados com inúmeras variáveis simultaneamente, os autores sugerem uma melhor avaliação e cuidado com o seu uso na prática clínica (TANG ET AL., 2017).

Baseado na dificuldade que a estatística convencional tem em lidar com grandes bancos de dados (Big Data) uma revisão narrativa procurou avaliar as principais técnicas de aprendizado de máquina utilizadas para realizar a análise de sobrevida para o transplante renal. Árvores de decisão, redes neurais, *random forest* e *support vector machines* (SVM) foram encontrados como os algoritmos de aprendizado de máquina mais frequentemente utilizados. Os autores comentam que o principal benefício do uso dos algoritmos de aprendizado de máquina é sua

flexibilidade e capacidade de adaptação ao problema de interesse (DÍEZ-SANMARTÍN & SARAS CABEZUELO, 2020).

Ademais, na atual literatura que abrange modelos de aprendizado de máquina, não é possível encontrar unanimidade ao escolher qual o melhor algoritmo a ser utilizado, sendo assim a escolha do algoritmo e, conseqüentemente, sua performance depende do tipo de dados e variáveis a serem analisadas, não existindo um algoritmo no estilo “*one fits all*”.

Por fim, os algoritmos de aprendizado de máquina podem facilitar a tomada de decisões ao lidar com banco de dados com muitas informações e existe uma perspectiva positiva na adoção desta técnica proveniente da Inteligência artificial em futuras pesquisas (FERNANDES, 2019). Todavia, em relação ao ganho de peso de pacientes transplantados renais ou aspectos associados a este aumento de peso, ainda não há estudos utilizando técnicas de aprendizado de máquina.

2. JUSTIFICATIVA

Apesar dos diversos benefícios que o transplante renal propicia ao indivíduo com DRC em estágio terminal, inúmeras complicações metabólicas podem ser identificadas após o transplante como obesidade, SM e DMPT (JENSSEN & HARTMANN, 2019; WARDEN & DUELL, 2019; WU ET AL., 2019). Estas complicações são fatores de risco para outros desfechos negativos, tais quais diminuição da sobrevida do enxerto e do paciente (ALSHELLEH ET AL., 2019; GOMES ET AL., 2018). O ganho de peso excessivo, que acaba por ser frequente em receptores de transplante renal, pode estar fortemente relacionado com estes desfechos (WARDEN & DUELL, 2019).

Pensando na facilidade que os algoritmos de aprendizado de máquina têm de processar os dados mais rapidamente e com mais sensibilidade quando comparados à estatística convencional (DÍEZ-SANMARTÍN & SARASA CABEZUELO, 2020), este trabalho se propõe a analisar as variáveis correspondentes ao período pré-transplante que podem estar associados com o ganho de peso após o transplante renal utilizando um algoritmo de aprendizado de máquina.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Utilizar modelos matemáticos oriundos do aprendizado de máquina para prever variáveis que possam estar relacionadas com o ganho de peso um ano após a realização do transplante renal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar se a técnica de aprendizado de máquina supervisionado é capaz de prever o ganho de peso um ano após o transplante renal com acurácia satisfatória.

REFERÊNCIAS

AHMAD, N., Khan, T., Nadeem, N., & Fourtounas, K. Steroid-Sparing and Steroid-Based Immunosuppression in Kidney Transplant: Is There a Difference in Outcomes and Recipient Comorbidities? **Experimental and Clinical Transplantation**, 18(5):572-576, 2020.

ALSHELLEH S, AlAwwa I, Oweis A, AlRyalat SA, Al-Essa M, Saeed I, Alhawari HH, Alzoubi KH. Prevalence of metabolic syndrome in dialysis and transplant patients. **Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity**, 12:575-579, 2019.

ARNETT DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, 140(11):596-646, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/dezembro – 2019. **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XXV, n. 4, 2019.

BECKMANN, S., Ivanović, N., Drent, G., Ruppert, T., & De Geest, S. Weight gain, overweight and obesity in solid organ transplantation--a study protocol for a systematic literature review. **Systematic Reviews**, 4(1):2, 2015.

BOBULESCU, I. A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, 19(4):393–402, 2010.

DE LUCENA, D. D., & Rangel, É. B. Glucocorticoids use in kidney transplant setting. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, 14(10):1023–1041, 2018.

DE OLIVEIRA, C. M. C., Moura, Á. E. F., Gonçalves, L., Pinheiro, L. S. F., Pinheiro, F. M. L., & Esmeraldo, R. M. Post-transplantation weight gain: Prevalence and the impact of steroid-free therapy. **Transplantation Proceedings**, 46(6):1735–1740, 2014.

DEO, R. C. Machine learning in medicine. **Circulation**, 132(20):1920–1930, 2015.

DEVINE, P. A., Courtney, A. E., & Maxwell, A. P. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. **Journal of Nephrology**, 32(3):389–399, 2019.

DÍEZ-SANMARTÍN, C., & Sarasa Cabezuelo, A. Application of Artificial Intelligence Techniques to Predict Survival in Kidney Transplantation: A Review. **Journal of Clinical Medicine**, 9(2):572, 2020.

DUGAN, T. M., Mukhopadhyay, S., Carroll, A., & Downs, S. Machine learning techniques for prediction of early childhood obesity. **Applied Clinical Informatics**, 6(3):506–520, 2015.

EIDE, I. A., Anine, T., Halden, S., & Hartmann, A. Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. **Transplant International**, 29(5):568-578, 2016.

ELSHAHAT, S., Cockwell, P., Maxwell, A. P., Griffin, M., O'Brien, T., & O'Neill, C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. **PLoS ONE**, 15(3):1–19, 2020.

FERNANDES, Fernando Timoteo; Chiavegatto Filho, Alexandre Dias Porto. Perspectivas do uso de mineração de dados e aprendizado de máquina em saúde e segurança no trabalho. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 44, e13, 2019.

FIRST, M. R., Dhadda, S., Croy, R., Holman, J., & Fitzsimmons, W. E. New-onset diabetes after transplantation (NODAT): An evaluation of definitions in clinical trials. **Transplantation**, 96(1):58–64, 2013.

GOLDSTEIN, S. P., Zhang, F., Thomas, J. G., Butryn, M. L., Herbert, J. D., & Forman, E. M. (2018). Application of Machine Learning to Predict Dietary Lapses During Weight Loss. **Journal of Diabetes Science and Technology**, 12(5):1045-1052, 2018.

GOMES, V., Ferreira, F., Guerra, J., Bugalho, M. J., Gomes, V., Ferreira, F., & Bugalho, M. J. New-onset diabetes after kidney transplantation: Incidence and associated factors. **World Journal Diabetes**, 9(7):132–137, 2018.

HAP, K., Madziarska, K., Hap, W., Zmonarski, S., Zielińska, D., Kamińska, D., Mazanowska, O. Are Females More Prone Than Males to Become Obese After Kidney Transplantation? **Annals of Transplantation**, 24:57–61, 2019.

HARHAY MN, Jia Y, Thiessen-Philbrook H, et al. The association of discharge decisions after deceased donor kidney transplantation with the risk of early readmission: Results from the deceased donor study. **Clinical Transplantation**, 32(4):e13215, 2018.

HASTIE, T., Tibshirani T., Friedman JH. The Elements of Statistical Learning. **Springer Series in Statistic**, second edition. Springer, 2009.

HEINBOKEL, T., Floerchinger, B., Schmiderer, A., Edtinger, K., Liu, G., Elkhal, A., & Tullius, S. G. Obesity and its impact on transplantation and alloimmunity. **Transplantation**, 96(1):10–16., 2013.

HENG, A. E., Montaurier, C., Cano, N., Caillot, N., Blot, A., Meunier, N., Morio, B. Energy expenditure, spontaneous physical activity and with weight gain in kidney transplant recipients. **Clinical Nutrition**, 34(3):457–464, 2015.

HOOGEVEEN, E. K., Aalten, J., Rothman, K. J., Roodnat, J. I., Mallat, M. J. K., Borm, G., W. de Fijte, J. Effect of Obesity on the Outcome of Kidney Transplantation: A 20-Year Follow-Up. **Clinical and translational research**, 91(8):869–874, 2011.

IRODAT – **International Registry in Organ Donation and Transplantation**, 2019
disponível em: <https://www.irodat.org/?p=database&c=BR#data>.

IZQUIERDO-LAHUERTA, A., Martínez-García, C., & Medina-Gómez, G. Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease. **Journal of Nephrology**, 29(5):603–610, 2016.

JENSSEN, T., & Hartmann, A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. **Nature Reviews Endocrinology**, 15(3):172–188, 2019.

KDIGO. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR LIPID MANAGEMENT. **Kidney International**, 85(6):1303-1309, 2014.

KOSTAKIS, I. D., Kassimatis, T., Bianchi, V., Paraskeva, P., & Flach, C. UK renal transplant outcomes in low and high BMI recipients : the need for a national policy. **Journal of Nephrology**, 33(2):371-381, 2019.

LOBO, Luiz Carlos. Inteligência artificial, o Futuro da Medicina e a Educação Médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, 42(3):3-8, 2018.

LONDERO TM, Giaretta LS, Farenzena LP, Manfro RC, Canani LH, Lavinsky D, Leitão CB, Bauer AC. Microvascular Complications of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 104(2):557-567, 2019.

NICOLETTO, B. B., Fonseca, N. K. O., Manfro, R. C., Gonçalves, L. F. S., Leitão, C.B., Souza, G. C. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: systematic review and meta-analysis. **Transplantation**, 98(2):167–176, 2014.

NÖHRE, M., Schieffer, E., Hanke, A., Pape, L., Schiffer, L., Schiffer, M., & de Zwaan, M. Obesity After Kidney Transplantation—Results of a KTx360° Substudy. **Frontiers in Psychiatry**, (11)399, 2020.

OLIVERA, A. R., Roesler, V., Iochpe, I., Schmidt, M. I., Vigo, Á., Barreto, S. M., & Duncan, B. B. Comparison of machine-learning algorithms to build a predictive model for detecting undiagnosed diabetes – ELSA-Brasil : accuracy study Comparação de

algoritmos de aprendizagem de máquina para construir um modelo preditivo para detecção de diabetes não di. **Sao Paulo Medical Journal**. 135(3):234–246, 2017.

PIOTTI, G., Gandolfini, I., Palmisano, A., & Maggiore, U. Metabolic risk profile in kidney transplant candidates and recipients. **Review**, 34(3):388-400, 2019.

PONTICELLI, C., Arnaboldi, L., Moroni, G., & Corsini, A. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. **Expert Opinion on Drug Safety**, 19(3): 257–267, 2020.

RUSSEL, S. J., & Norvig, P. Inteligência Artificial. **Elsevier**, 3a edição, 2013.

SABBATINI M, Ferreri L, Pisani A, Capuano I, Morgillo M, Memoli A, Riccio E, Guida B. Nutritional management in renal transplant recipients: A transplant team opportunity to improve graft survival. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, 29(4): 319–324, 2019.

SAIGI-MORGUI N, Quteineh L, Bochud PY, Crettol S, Kutalik Z, Wojtowicz A, Bibert S, Beckmann S, Mueller NJ, Binet I, van Delden C, Steiger J, Mohacsi P, Stirnimann G, Soccia PM, Pascual M, Eap CB; Swiss Transplant Cohort Study. Weighted Genetic Risk Scores and Prediction of Weight Gain in Solid Organ Transplant Populations. **PLoS ONE**, 11(10): e0164443, 2016.

SCHMID-MOHLER, G., Zala, P., Graf, N., Witschi, P., Mueller, T. F., Peter Wüthrich, R., Spirig, R. Comparison of a Behavioral Versus an Educational Weight Management Intervention after Renal Transplantation: A Randomized Controlled Trial. **Transplantation Direct**, 5(12): 1–9, 2019.

SEOANE-PILLADO, M. T., Pita-Fernández, S., Valdés-Cañedo, F., Seijo-Bestilleiro, R., Pérttega-Díaz, S., Fernández-Rivera, C., Alonso-Hernández, Á., González-Martín, C., & Balboa-Barreiro, V. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: A competing risks survival analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**, 17(1): 1–7, 2017.

SILVA TC, Zhao Liang - Machine Learning in Complex Networks, **Springer**. 5: 71- 91, 2016.

SILVA, Silvia Brand et al. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**. 32(6): e00013515, 2016.

SHARIF A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohn S, Säemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. **American Journal Transplantation** 14(9):1992-2000, 2014.

STANFILL, A., Bloodworth, R., & Cashion, A. Lessons learned: Experiences of gaining weight by kidney transplant recipients. **Progress in Transplantation**, 22(1):71–78, 2012.

LIESE J, Bottner N, Büttner S, Reinisch A, Woeste G, Wortmann M, Hauser IA, Bechstein WO, Ulrich F. Influence of the recipient body mass index on the outcomes after kidney transplantation. **Langenbeck's Archives Surgery**, 403(1):73-82, 2018.

TANG, J., Liu, R., Zhang, Y. L., Liu, M. Z., Hu, Y. F., Shao, M. J., Zhang, W. Application of Machine-Learning Models to Predict Tacrolimus Stable Dose in Renal Transplant Recipients. **Scientific Reports**, 8;7:42192, 2017.

TSAI HI, Liu FC, Lee CW, et al. Cardiovascular disease risk in patients receiving organ transplantation: a national cohort study. **Transplant International**, 30:1161–1171, 2017.

WAGNER, A., Vries, A. P. J. De, Cuesto, G., Acebes, A., Salido, E., Torres, A., & Porrini, E. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic b Cells. **American Journal Transplant**, 17(11):2829-2840, 2017.

WARDEN, B. A., & Duell, P. B. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. **Journal of Clinical Lipidology**, 13(2):231–245, 2019.

WOŁOSZYK P, Małgorzewicz S, Chamienia A, Dębska-Ślizień A. Obesity After Successful Kidney Transplantation. **Transplant Proceedings**; 52(8):2352-2356, 2020.

WONG G, Howard K, Chapman JR, Chadban S, Cross N, Tong A, Webster AC, Craig JC. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. **PLoS One**, 7(1):e29591, 2012.

WISSING KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, Broeders N, Kianda M, Kuypers DRJ (2018). Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. **American Journal Transplant**, 18(7):1726-1734, 2017.

WORKENEH, B., Moore, L. W., Joy, V., Fong, N., Shypailo, R., Gaber, A. O., & Mitch, W. E. Successful Kidney Transplantation Is Associated With Weight Gain From Truncal Obesity and Insulin Resistance. **Journal of Renal Nutrition**, 1–8, 2019.

WU, D. A., Robb, M. L., Forsythe, J. L. R., Bradley, C., Cairns, J., Draper, H., Oniscu, G. C. Recipient Comorbidity and Survival Outcomes after Kidney Transplantation. **Transplantation**, 104(6):1246-1255, 2019.

XIE X, Ho JW, Murphy C, Kaiser G, Xu B, Chen TY. Testing and Validating Machine Learning Classifiers by Metamorphic Testing. **Journal of Systems and Software**, 84(4):544-558, 2011.

ZOU H., Hastie T. **Journal of the Royal Statistical Society**, 67(2):301-320, 2005.

ZOU, Q., Qu, K., Luo, Y., Yin, D., Ju, Y., & Tang, H. Predicting Diabetes Mellitus With Machine Learning Techniques. **Frontiers in Genetics**, 9:515, 2018.

ARTIGO ORIGINAL

Revista de escolha: Journal of Renal Nutrition

Fator de Impacto: 2,92 (2019)

ISSN: 1051-2276 (impresso); 1532-8530 (web)

PREDITORES DE GANHO DE PESO APÓS UM ANO DE TRANSPLANTE RENAL: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO UTILIZANDO MÉTODO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA

Acad. Júlia de Melo Cardoso de Freitas Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rio Grande do Sul, Brasil.

Profa. Dra. Cristiane Bauermann Leitão Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna e Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre HCPA, Rio Grande do Sul, Brasil.

Ms. Camila Corrêa Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rio Grande do Sul, Brasil. Serviço de Nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Dra. Elis Forcellini Pedrollo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rio Grande do Sul, Brasil.

Mr. Pedro L. Ballester Neuroscience PhD Student, Neuroscience Graduate Program, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

Profa. Dra. Gabriela Corrêa Souza Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Departamento de Nutrição e Programa de Alimentação, Nutrição e Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rio Grande do Sul, Brasil. Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição (CESAN), UFRGS/HCPA, Rio Grande do Sul, Brasil.

Endereço para correspondência do autor:

Gabriela C. Souza.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350; sala 2201F

90035-903 – Porto Alegre, Brasil

Telefone: +55 51 33597313

Email: gcsouza@hcpa.edu.br

RESUMO

Objetivo: Utilizar a técnica de aprendizado de máquina para prever variáveis que possam estar relacionadas com o ganho de peso um ano após a realização do transplante renal.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva, baseado em dados secundários de 374 pacientes transplantados renais em um hospital do sul do Brasil entre janeiro de 2006 e julho de 2013. Foram avaliados parâmetros sócios-demográficos, clínicos e antropométricos. O algoritmo elastic net foi utilizado para as análises de *machine learning* (Zou & Hastie, 2005). Todos os experimentos foram realizados em R (versão 3.6.3) com o auxílio da biblioteca *caret*. Todas as variáveis com mais de 15% de missing data foram excluídas e o conjunto foi dividido em treino (75%, N=282) e teste (25%, N=92) para a criação do modelo final de predição.

Resultados: Do total, 72,45% dos pacientes obtiveram algum ganho de peso um ano pós-transplante, sendo que 31,55% obtiveram um ganho de peso $\geq 10\%$ do peso pré-transplante. O sexo feminino foi fator de risco no modelo preditivo para porcentagem de ganho de peso em 12 meses após o transplante renal e foi a segunda variável com maior importância. Transplante de doador falecido, idade do receptor ao transplantar, peso no pré-transplante e rins policísticos como etiologia da doença renal foram fatores protetores para o ganho de peso, sendo o primeiro o de maior relevância de todo o modelo. A correlação apresentada foi fraca (correlação de Pearson 0,28; $p = 0,01$), o erro médio absoluto (MAE) foi de 7,25%.

Conclusão: Apesar de o poder preditivo do modelo utilizando algoritmo de aprendizado de máquina não ter sido satisfatório, os resultados deste estudo apoiam a necessidade de uma intervenção individualizada e multidisciplinar que vise a prevenção de ganho de peso no período pós-transplante, principalmente se o receptor renal for do sexo feminino. Além disso, algoritmos de aprendizado de máquina podem fornecer ferramentas versáteis e viáveis para criar modelos de predição na área do transplante renal e devem ser utilizados em estudos futuros.

Palavras-chave: Transplante renal; Ganho de Peso; Aprendizado de Máquina.

ABSTRACT

Objective: To use the machine learning technique to predict variables that may be related to weight gain one year after kidney transplantation.

Methods: Retrospective cohort study, based on secondary data from 374 kidney transplant patients in a hospital in southern Brazil between January 2006 and July 2013. Socio-demographic, clinical and anthropometric parameters were evaluated. The elastic net algorithm was used for the analysis of machine learning (Zou & Hastie, 2005). All experiments were performed in R (version 3.6.3) with the aid of the caret library. All variables with more than 15% of missing data were excluded and the set was divided into training (75%, N = 282) and testing (25%, N = 92) to create the final prediction model.

Results: Of the total, 72.45% of patients achieved some weight gain one year after transplantation, with 31.55% individuals achieving a weight gain $\geq 10\%$ of pre-transplant weight. Female gender was a risk factor in the predictive model for the percentage of weight gain in 12 months after kidney transplantation and was the second most important variable. Transplantation of deceased donor, age of recipient when transplanting, pre-transplant weight and polycystic kidneys as a cause of kidney disease were protective factors for weight gain, the first being the most relevant of the entire model. The correlation presented was weak (Pearson's correlation 0.28; $p = 0.01$), the mean absolute error (MAE) was 7.25%.

Conclusion: Although the predictive power of the model using machine learning algorithm was not satisfactory, the results of this study support the need for an individualized and multidisciplinary intervention aimed at preventing weight gain in the post-transplant period, especially if the renal recipient is female. In addition, machine learning algorithms can provide versatile and viable tools to create predictive models in the area of kidney transplantation and should be used in future studies.

Keywords: Kidney transplantation; Weight gain; Machine Learning.

INTRODUÇÃO

Atualmente o transplante renal (TR) é considerado a terapêutica mais indicada para tratar pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio terminal, apresentando melhor custo efetividade¹, maior sobrevida e uma melhor qualidade de vida quando comparados aos métodos dialíticos². Apesar dos benefícios que o TR traz ao doente renal crônico, algumas comorbidades são extremamente comuns em receptores de enxerto renal e suas implicações no sucesso do tratamento ainda não estão totalmente compreendidas³. Fatores de risco metabólico para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) como doenças relacionadas a regulação anormal da glicose, dislipidemia, síndrome metabólica (SM), obesidade e doenças ósseas são extremamente comuns no período pós-transplante. Além disso, estes fatores muitas vezes podem interferir negativamente no período pós-operatório e diminuir a sobrevida do enxerto⁴.

O ganho de peso excessivo ocorre com frequência após o TR^{5,6} e está relacionado com maior risco de desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperlipidemia, diabetes mellitus pós transplante (DMPT), perda da função renal e DCV^{7,8}. Estima-se um aumento de cerca de 10% do peso pré-transplante no primeiro ano após o tratamento⁹, que pode estar associado com o tratamento imunossupressor causando hiperfagia¹⁰ devido aos glicocorticoides, aumento da ingestão calórica e redução de atividade física, além dos fatores não modificáveis como fatores genéticos e características do indivíduo^{11,12}. Contudo, a literatura aponta que outros fatores podem estar associados positivamente ao ganho de peso pós-transplante como ser de etnia afro-americana, ser jovem ao realizar a cirurgia, sexo feminino, modalidade da diálise e uso de tacrolimus^{12,13,14}.

Como o ganho de peso após o transplante parece ser multifatorial, a criação de um modelo de predição para esse desfecho deve prever ajuste para variáveis correlacionadas. Pensando na facilidade de lidar com um grande número de dados e na eficácia para criar modelos preditores de desfechos complexos, como o ganho de peso pós-transplante, o uso de algoritmos de aprendizado de máquina poderia auxiliar os profissionais de saúde no desenvolvimento de protocolos de cuidado visando a prevenção de desfechos negativos na prática clínica¹⁵.

O algoritmo de aprendizado de máquina denominado *Elastic Net* é eficaz para obter associações diretas e independentes entre o desfecho selecionado e as

variáveis¹⁶ que foram escolhidas e ajustadas para um conjunto de fatores de confusão selecionados previamente. Assim, este trabalho se propõe a analisar as variáveis correspondentes ao período pré-transplante que podem estar associados com o ganho de peso após o transplante renal utilizando este algoritmo.

METODOLOGIA

Delineamento: Estudo de coorte retrospectiva, baseado em dados secundários, com pacientes transplantados renais no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre janeiro de 2006 e julho de 2013.

Crítérios de inclusão e exclusão: Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão são: diagnóstico de diabetes mellitus (DM) anterior ao transplante, morte ou perda do enxerto no primeiro ano após o transplante, ter realizado retransplante ou transplante de múltiplos órgãos ou pacientes sem dados de peso durante os períodos estabelecidos.

Avaliação clínica e laboratorial: Foram avaliados parâmetros sócios-demográficos, clínicos e antropométricos coletados durante os registros de prontuário das consultas médicas ambulatoriais. Dados como idade ao transplantar, sexo do indivíduo, etnia, etiologia da DRC, comorbidades, história familiar de DM, tempo de duração em meses e tipo de diálise (diálise peritoneal ou hemodiálise), e perfil do doador do enxerto (sexo e se era doador vivo ou falecido) foram coletados do prontuário do paciente.

As variáveis antropométricas avaliadas foram peso e estatura. Os dados de peso coletados correspondem ao peso seco no período pré-transplante e o peso corporal em três, seis e doze meses após a cirurgia. O IMC (Índice de Massa Corporal) foi calculado e baseado nos pontos de corte da Organização Mundial da Saúde (OMS). Ademais, também são apresentados os ganhos de peso em percentual nos períodos já citados.

As variáveis laboratoriais analisadas foram glicose de jejum e perfil lipídico (colesterol total, colesterol-LDL e colesterol-HDL, e triglicerídios). Tais variáveis foram determinadas pelas seguintes técnicas padronizadas na instituição: a glicemia de jejum, por método enzimático de referência com hexoquinase, e para a determinação tanto de colesterol total e HDL, quanto de triglicerídeos, foi feito o teste enzimático calorimétrico

(Merk Diagnostics). O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald: $\text{Colesterol-LDL} = \text{Colesterol total} - (\text{colesterol - HDL} + \text{triglicerídeos} / 5)$, quando o nível de triglicerídeos for menor que 400 mg/dL.

Desfecho: Porcentagem de ganho de peso em 12 meses após a realização do transplante renal.

Aspectos éticos: Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os pesquisadores implicados assinaram o Termo de Compromisso para uso dos dados para fins de pesquisa, mantendo assim as informações confidenciais do prontuário do paciente. Como trata-se de estudo retrospectivo e com coleta de dados secundários de prontuários eletrônicos, o comitê de ética dispensou o TCLE (termo de compromisso livre e esclarecido).

Análise estatística: O tamanho da amostra havia sido calculado pelo software WinPepi, com base no estudo por Cashion et al (2014)¹⁷, que avaliou os fatores associados com ganho de peso no período pós transplante. Um tamanho de amostra com 258 pacientes no total foi necessário considerando um poder de 90%, nível de significância de 5% para um aumento de peso corporal de pelo menos quatro kg após um ano de seguimento. Este cálculo de tamanho amostral não se aplica ao algoritmo utilizado de aprendizado de máquina.

Os dados da análise descritiva da amostra foram analisados utilizando o programa SPSS 18. Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliação da normalidade. Variáveis contínuas distribuídas assimetricamente foram expressas como mediana e intervalo interquartil; e as variáveis categóricas foram expressas como absolutas e frequências relativas.

O aprendizado de máquina foi utilizado para gerar um modelo preditivo para análise do percentual de ganho de peso adquirido aos 12 meses após o transplante renal. O algoritmo de regressão Elastic Net ¹⁶ foi utilizado para obter associações diretas e independentes entre o desfecho selecionado e as variáveis, que foram escolhidas e ajustadas para um conjunto de fatores de confusão selecionados anteriormente. Correlação de Pearson foi utilizada para estimar a acurácia do modelo.

Todos os experimentos foram realizados em R (versão 3.6.3) com o auxílio da

biblioteca *caret* (<http://topepo.github.io/caret/index.html>). Todas as variáveis com mais de 15% de missing data foram excluídas e o conjunto foi dividido em treino (75%, N=282) e teste (25%, N=92). Variáveis que possuíam valores faltantes foram imputadas utilizando a correspondente média, se variáveis contínuas, ou moda, caso variáveis categóricas, obtidas do conjunto de treino. Diversos modelos são treinados utilizando diferentes hiperparâmetros em um modelo de busca por grid (valores padrão do *caret*). Para cada modelo treinado, validação cruzada com 10 *folds* é aplicada, sendo a média dos *folds* utilizada para a decisão do melhor modelo. O melhor modelo então é salvo e utilizado para a predição no conjunto de testes, resultado este que é reportado neste trabalho (Figura 1).

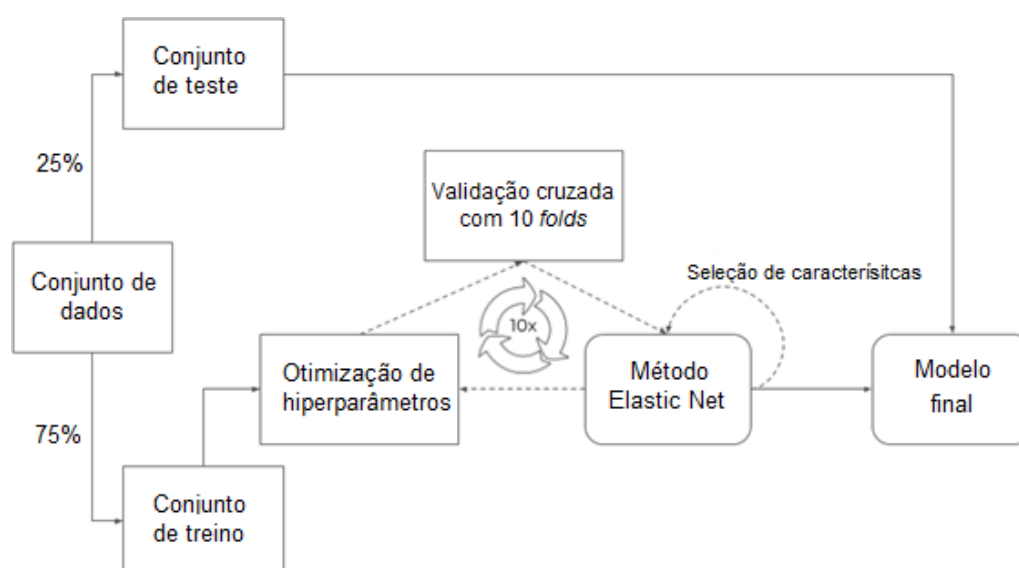


Figura 1. Protocolo do Aprendizado de Máquina (adaptada de Marcon et al, 2019)¹⁸

RESULTADOS

Um total de 374 receptores de transplante renal tiveram seus prontuários avaliados e dados coletados retrospectivamente. Deste total de indivíduos, 193 (51,6%) são homens, 334 (89,3%) de etnia branca e apresentaram uma média de idade de $44,4 \pm 12,8$ anos. Em relação a doença de base 128 (34,2%) foram classificados como etiologia indeterminada, 106 (28,3%) por hipertensão arterial sistêmica e 53 (14,2%) por rins policísticos (Tabela 1). Cinco (1,33%) pacientes não utilizaram nenhum tipo de terapia renal substitutiva antes do transplante, enquanto 94,9% realizaram hemodiálise. A média de tempo de diálise foi de 30 (15 – 60) meses. A tabela 1 apresenta a caracterização da amostra.

Tabela 1. Características dos pacientes referentes ao período pré-transplante renal

Variável	N = 374
Idade (anos)	44,4 ± 12,8
Sexo Masculino n (%)	193 (51,6)
Etnia - Brancos n (%)	334 (89,3)
Doença de base n (%)	
Indeterminado	128 (34,2)
Hipertensão	106 (28,3)
Rins policísticos	53 (14,2)
Glomerulonefrite/nefropatia IgA/lúpus	61 (16,3)
Outras doenças	26 (7,0)
Hipertensão prévia n (%) (n = 357)	239 (66,9)
História Familiar DM n (%) (n=217)	103 (47,5)
Tipo de Diálise n (%)	
Diálise Peritoneal	14 (3,7)
Hemodiálise	355 (94,9)
Tempo de Diálise (meses)	30,0 (15,0 - 60,0)
Tipo de Doador - falecido n (%)	267 (71,4)
Sexo doador - masculino (n= 369) n (%)	187 (50,9)
Peso pré-transplante (kilos)	67,11 ± 0,65
IMC pré-transplante (kg/m ²)	24,43 (21,96 - 27,08)
Exames laboratoriais pré-transplante	
Glicose (mg/dL) (n = 217)	90,0 (83,0 - 101,0)
Colesterol total (mg/dL) (n = 203)	166,0 (139,0 - 193,0)
HDL (mg/dL) (n = 189)	37,0 (30,5 - 48,0)
LDL (mg/dL) (n = 173)	94,0 (75,0 - 118,0)
Triglicerídeos (mg/dL) (n = 194)	149 (105,7 - 214,2)

IgA = Imunoglobulina A; DM = Diabetes mellito; IMC = Índice de massa corporal; HDL= High density lipoprotein; LDL= Low density lipoprotein

Com relação aos dados de IMC pré-transplante, a média foi de $24,7 \pm 4,1$ kg/m², bem como 35 (9,9%) indivíduos foram classificados como obesos, 119 (33,6%) sobrepeso, 187 (52,8%) como eutróficos e 13 (3,7%) desnutridos. Ao final do primeiro ano pós-transplante a média de IMC aumentou para $26,2 \pm 5,0$ kg/m², sendo que 61 (17,3%) foram classificados como obesos, 133 (37,8%) como sobrepeso, 148 (42%) eutróficos e 10 (2,8%) desnutridos. Do total, 271 (72,4%) pacientes obtiveram algum ganho de peso no período de um ano pós-transplante, sendo que destes, 118 (31,6%) indivíduos obtiveram um ganho de peso $\geq 10\%$ do peso pré-transplante. O aumento de peso (em kg e % de peso) está apresentado nas Figuras 2 e 3.

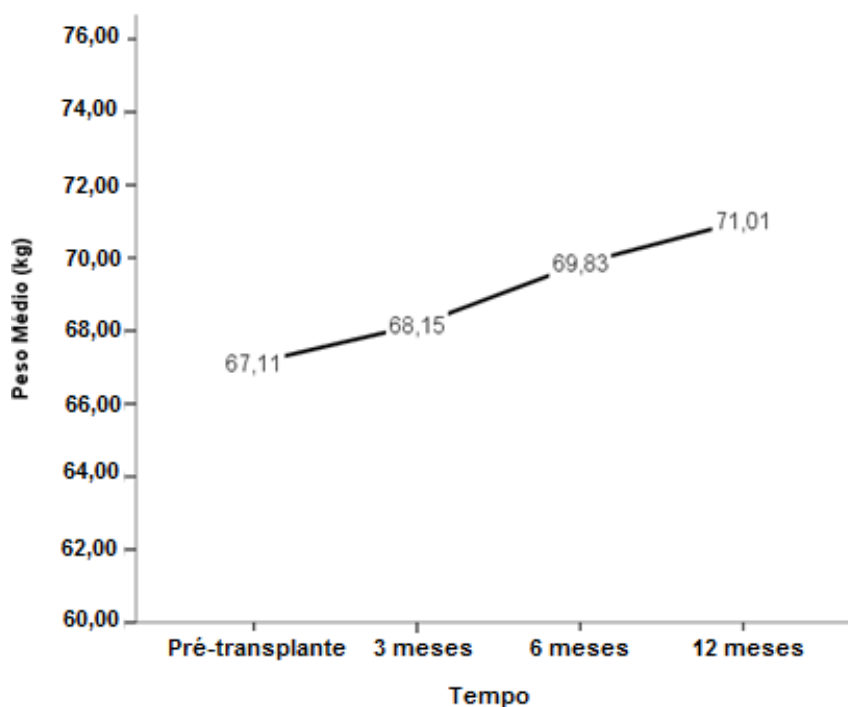


Figura 2. Variação da média do peso corporal (kg) em um ano

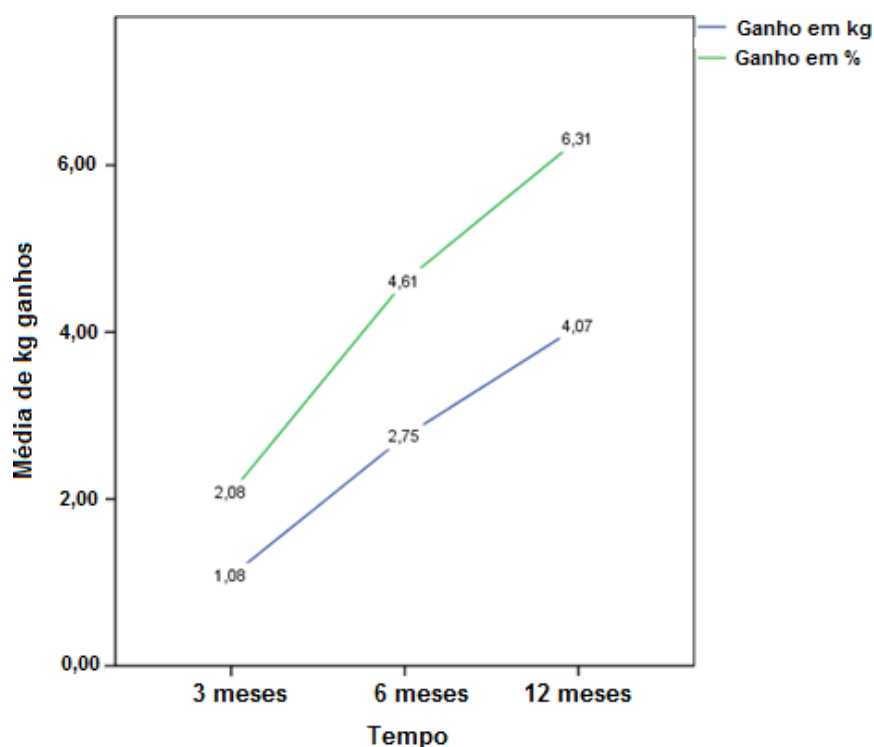


Figura 3. Variação da média de ganho de peso (kg e %) em um ano

As variáveis incluídas no modelo de aprendizado de máquina selecionados estão descritas abaixo e apresentadas na Figura 4. O modelo excluiu variáveis sem relevância para a análise, embora todas as variáveis da Tabela 1 estivessem disponíveis. Permaneceram após as etapas de treino e teste do modelo as variáveis sexo, tipo (vivo ou falecido) de doador e as seguintes variáveis relativas ao receptor: sexo, etnia, idade ao transplantar, altura, peso e IMC pré-transplante, doença de base, tipo de diálise, tempo de diálise diagnóstico de HAS prévio ao transplante.

Somente cinco variáveis tiveram importância na predição e foram incluídas no modelo de predição final. A direção da associação está representada na Figura 5. O sexo feminino foi fator de risco no modelo preditivo para ganho de peso em 12 meses após o transplante renal e foi a segunda variável com maior importância. Enxerto de doador falecido, idade do receptor ao transplantar, peso no pré-transplante e rins policísticos como etiologia da doença renal foram fatores protetores para o ganho de peso, sendo o primeiro o de maior relevância de todo o modelo.

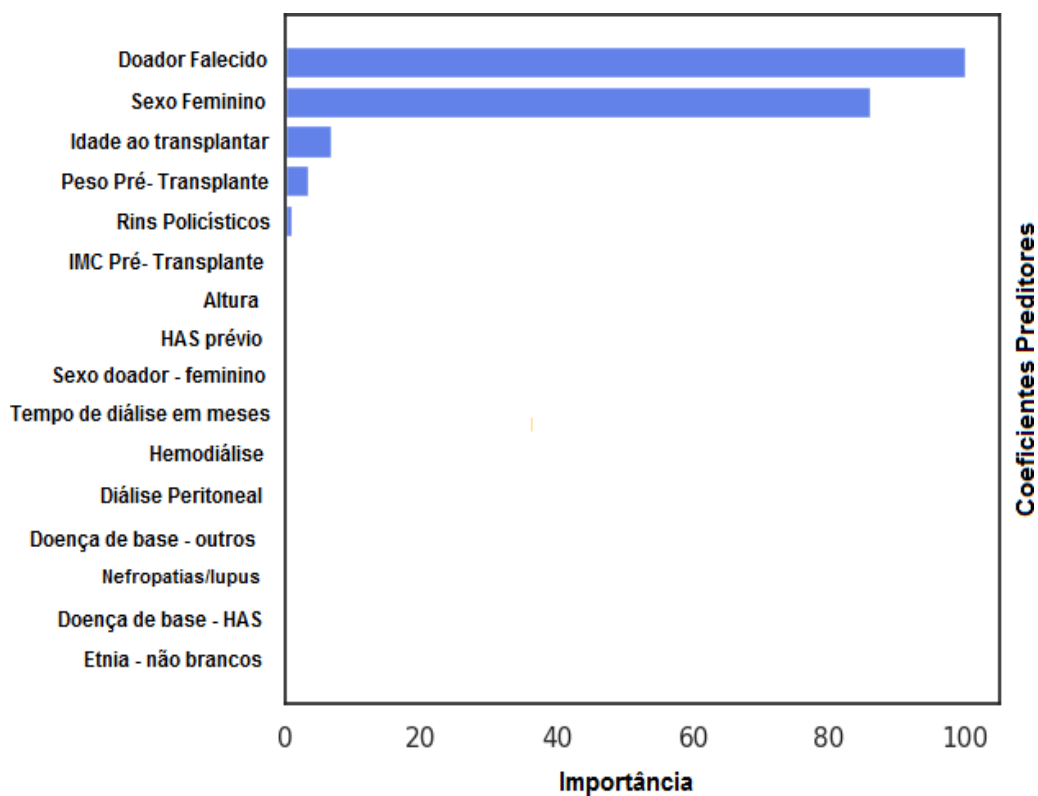


Figura 4. Coeficientes preditores com as respectivas importâncias para o desfecho de porcentagem de ganho de peso 12 meses após o transplante renal.

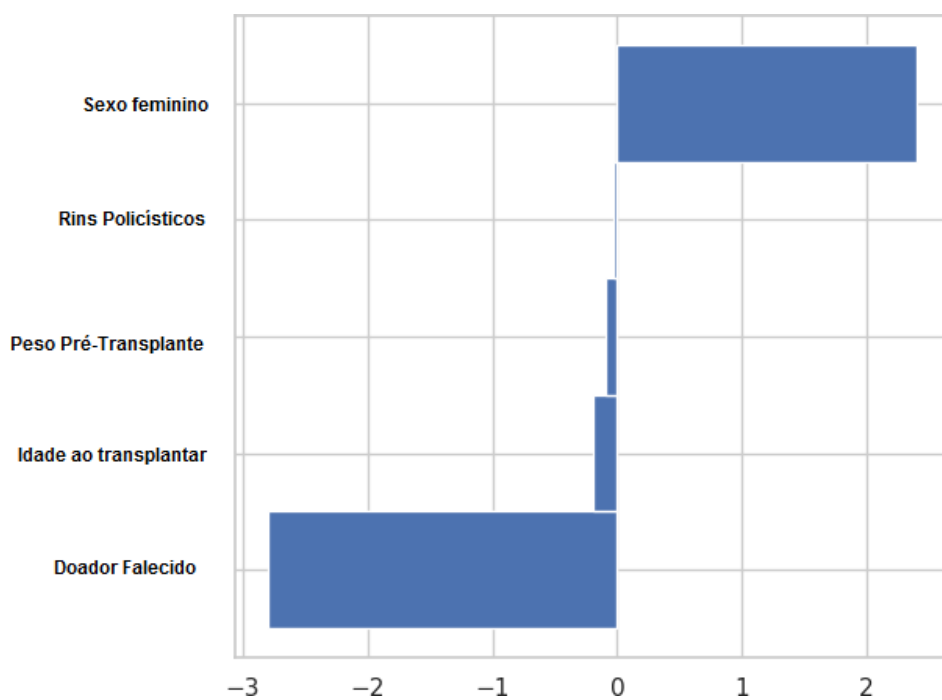


Figura 5. Preditores que permaneceram no modelo e a direção da associação

A Figura 6 mostra a expressão gráfica do modelo preditivo, com a predição de ganho de peso no eixo X e o ganho de peso real observado no eixo Y na amostra de teste. A correlação apresentada foi fraca (correlação de Pearson 0,28; $p = 0,01$), o erro médio absoluto (MAE) foi de 7,25%.

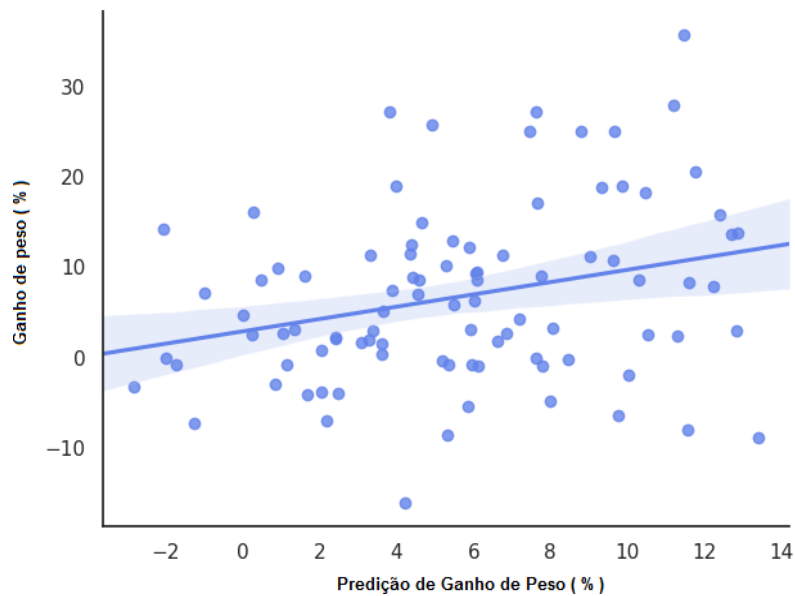


Figura 6. Predição de ganho de peso (%) e ganho de peso real (%) no conjunto de teste.

DISCUSSÃO

Nessa amostra de pacientes acompanhados por um ano após a realização de transplante renal ocorreu uma média de ganho de peso de $4,06 \pm 0,38$ kg ($6,31 \pm 0,56$ % do peso corporal). O modelo de predição para o desfecho de porcentagem de ganho de peso em 12 meses incluiu cinco variáveis e as de maior importância foram sexo feminino (aumento de risco) e doador falecido (redução de risco). Idade, peso no pré-transplante e rins policísticos como etiologia da doença renal tiveram uma importância pequena (redução de risco). A acurácia do modelo foi baixa, com uma correlação fraca e dispersão média (erro absoluto médio) $>5\%$, o que é considerado uma variação clinicamente relevante.

Destaca-se que durante o processo de treinamento da Elastic Net, a regularização imposta pelo modelo favorece o uso de menos variáveis, uma característica que é empiricamente associada a melhor generalização do modelo (i.e. mais acurado para dados nunca antes vistos). Dessa forma, a importância de variáveis deve ser avaliada com cautela, considerando que o modelo favorece eliminar variáveis que poderiam de alguma forma estar associadas ao desfecho caso uma regressão linear fosse utilizada.

Um estudo prévio foi realizado pelo nosso grupo (dados não publicados) com o mesmo objetivo, mas utilizando estatística convencional. Os fatores de risco independentes para ganho de peso de 5% em 12 meses foram sexo feminino e menor peso pré-transplante em diferentes modelos de regressão linear multivariada. Doador vivo e menor número de hospitalizações também foram associados de forma independente ao ganho de peso. Pelo exposto, as duas análises, estatística convencional do estudo prévio e os resultados de aprendizado de máquina do presente estudo, confirmaram a importância do sexo feminino como preditor de ganho de peso, assim como o tipo de doador. Os demais fatores parecem ter uma relevância menor nos modelos de predição quando é empregado o algoritmo de *machine learning*.

O ganho de peso excessivo é frequentemente observado em receptores de transplante renal, principalmente nos primeiros 12 meses após o transplante. Neste estudo retrospectivo 51,6% dos receptores tiveram um ganho de peso $\geq 5\%$ do peso

pré-transplante, enquanto que 31,6% obtiveram um ganho de peso $\geq 10\%$ do peso pré-transplante em um ano após a cirurgia.

Os resultados encontrados em relação ao ganho de peso em um ano corroboram com resultados de estudos prévios^{11, 17, 18}. Com o uso do algoritmo de regressão Elastic Net, a única variável que foi fator de risco para ganho de peso nesta amostra foi ser do sexo feminino.

Muitos estudos^{19, 20, 21, 22, 23} corroboram com o nosso achado de o sexo feminino ser um importante preditor de ganho de peso em pacientes transplantados renais. Um recente estudo realizado na Polônia²⁴ com 62 pacientes transplantados renais procurou avaliar se o sexo do receptor do enxerto renal tem algum impacto no aumento do IMC dois anos após realização do transplante. Os autores concluíram que houve um ganho de peso importante em ambos os sexos, porém o aumento do IMC foi duas vezes maior em mulheres do que em homens. Os autores especulam se este significativo aumento de peso em mulheres que passaram pelo transplante renal pode ser causado pelo fato de as mulheres terem mais tempo livre após a cirurgia já que tem uma tendência menor a voltar a alguma rotina empregatícia. Alguns dados²⁵ demonstraram que homens que receberam o enxerto renal são mais propensos a voltar a rotina normal de trabalho ou até a conseguir um novo emprego após o transplante quando comparado às mulheres, e por isso teriam menos tendência a ganhar peso excessivamente.

Outro estudo²³ que buscou analisar o ganho de peso, aumento de IMC e aumento das medidas de percentual de gordura relacionado com o gênero e raça de indivíduos transplantados renais encontrou que particularmente as mulheres e os afro-americanos tiveram um aumento significativo destes três parâmetros um ano após o transplante, demonstrando que é de importância clínica o cuidado e monitoramento individualizado do estado nutricional nessas populações.. Além disso, um achado interessante foi de que as mulheres afro-americanas constituíram o grupo que apresentou maior risco para aumento do percentual de gordura corporal, demonstrando que fatores genéticos também podem desempenhar um papel importante para este desfecho e merecem uma atenção especial para o desenvolvimento de novos estudos.

Um estudo²⁶ com resultados associando o sexo feminino como uma variável importante para prever ganho de peso, mostrou que o ganho de peso durante o primeiro ano pós- transplante foi significativamente maior em mulheres, além delas

apresentarem uma maior adiposidade total e abdominal, maior ganho de medida em circunferência do quadril e maior prevalência de DMPT e dislipidemia neste período. Os resultados sugerem que o sexo feminino é fator de risco para o ganho de peso excessivo, além de outros fatores associados ao desenvolvimento de DCV, e motivando novos estudos para desenvolvimento de protocolos para prevenção de ganho de peso.

No modelo de predição deste estudo, uma variável que mostrou ser fator protetor para ganho de peso foi ter recebido enxerto renal de doador falecido. A literatura traz que estes receptores parecem desenvolver infecções e complicações mais frequentemente do que receptores de doadores vivos, mostrando-se como um fator que influencia diretamente no sucesso do transplante²⁷. Além disso, estudos mostram que na prática clínica, receptores de doadores vivos são usualmente tratados com menores doses de imunossupressores quando comparados a doador falecido, o que pode também influenciar no ganho de peso²⁸. Portanto, pacientes receptores de enxerto de doador falecido parecem adoecer mais, receber maiores doses de imunossupressores, ter mais complicações e conseqüentemente maior tempo de hospitalização, sendo estes fatores influenciadores no ganho de peso após o transplante²⁹.

O racional para se utilizar algoritmos de aprendizado de máquina para prever variáveis associadas ao ganho de peso após o transplante renal foi a possibilidade de encontrar fatores associados com esse desfecho antes desconhecido e com a realização de ajustes múltiplos para potenciais confundidores. Além disso, tais modelos podem abranger a complexidade do problema de forma mais efetiva e completa do que modelos estatísticos convencionais³⁰. Os métodos de aprendizado de máquina se apresentam como uma forma de lidar com exemplos de alta dimensionalidade (diversos atributos) e podem mapear os dados de forma não-linear entre grupos. Alguns métodos também lidam bem com dados faltantes, uma realidade frequente em bancos de dados clínicos, visto que estes são inerentemente passíveis de erros.

Embora nosso estudo utilizando algoritmo de máquina tenha encontrado variáveis relacionadas ao período pré-transplante com razoabilidade clínica para associação com o ganho de peso um ano após o transplante, o poder preditivo do modelo não foi satisfatório, tendo como resultado final uma correlação baixa das

variáveis com o desfecho e um erro médio >5% (Erro médio absoluto= 7,25% / Correlação de Pearson = 0,28 para p: 0,01). Isso demonstra que outras variáveis que possam estar relacionadas com o peso corporal bem como o consumo alimentar e qualidade da dieta, hábitos de vida e fatores genéticos podem também estar relacionadas com o ganho de peso nestes indivíduos^{13,17,31}. Além disso, as variáveis identificadas no presente estudo foram semelhantes às identificadas em nosso estudo prévio com estatística convencional (dados não publicados).

O estudo teve algumas limitações em sua elaboração, devido principalmente ao seu caráter retrospectivo. Não foram avaliados dados demográficos como escolaridade e contexto familiar, além de dados clínicos como composição corporal, consumo alimentar e nível de atividade física que são variáveis que poderiam ser importantes como fatores associados a predição de ganho de peso pós-transplante. A realização de um estudo nos mesmos moldes do atual, mas com um maior número de variáveis, incluindo polimorfismos genéticos, fatores ambientais, socioeconômicos e comportamentais, como nível de atividade física e consumo alimentar, poderiam resultar em modelos preditores mais precisos. Ainda, seria interessante incluir entre as variáveis do modelo dados em grande volume provenientes de “*wearables*”, que possibilitariam a inclusão de dados como contagem de passos, tempo em tela, etc.

Por fim, nossos resultados apoiam a necessidade de uma intervenção individualizada e multidisciplinar que vise a prevenção de ganho de peso no período pós-transplante, principalmente se o receptor renal for do sexo feminino. Mais estudos são necessários para definir quais outras variáveis podem contribuir para aumento de peso no pós-transplante renal. Possivelmente, o uso de técnicas de Ciência de Dados, incluindo Big Data e machine learning, poderão auxiliar nessas análises complexas e possibilitar uma terapia mais personalizada para esses pacientes.

Referências

1. Elshahat, S., Cockwell, P., Maxwell, A. P., Griffin, M., O'Brien, T., & O'Neill, C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS ONE*. 2020; 15(3):1–19. doi:10.1371/journal.pone.0230512
2. Silva, Silvia Brand et al. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Caderno de Saúde Pública*. 2016; 32(6):e00013515. doi:10.1590/0102-311x00013515
3. Wu DA, Robb ML, Forsythe JLR, et al. Recipient Comorbidity and Survival Outcomes After Kidney Transplantation: A UK-wide Prospective Cohort Study. *Transplantation*. 2020; 104(6):1246-1255. doi: 10.1097/tp.0000000000002931.
4. Piotti G, Gandolfini I, Palmisano A, Maggiore U. Metabolic risk profile in kidney transplant candidates and recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019; 1;34(3):388-400. doi: 10.1093/ndt/gfy151.
5. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JI, Mallat MJ, Borm G, Weimar W, Hoitsma AJ, de Fijter JW. Effect of Obesity on the Outcome of Kidney Transplantation: A 20-Year Follow-Up. *Clinical and translational research*. 2011; 91(8), 869–874. doi:/10.1097/TP.0b013e3182100f3a.
6. Wołoszyk P, Małgorzewicz S, Chamienia A, Dębska-Ślizień A. Obesity After Successful Kidney Transplantation. *Transplantation Process*. 2020; 52(8):2352-2356. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.091.
7. Beckmann, S., Drent, G., Ruppert, T., & Geest, S. De. Weight gain, overweight and obesity in solid organ transplantation - a study protocol for a systematic literature review. *Systematic Reviews*. 2015; 4(1):1-8. doi:10.1186/2046-4053-4-2.
8. Heinbokel, T., Floerchinger, B., Schmiderer, A., Edtinger, K., Liu, G., Elkhal, A.,

- & Tullius, S. G. Obesity and its impact on transplantation and alloimmunity. *Transplantation*. 2013; 96(1), 10–16. doi:10.1097/TP.0b013e3182869d2f.
9. Orazio L, Chapman J, Isbel NM, Campbell KL. Nutrition care for renal transplant recipients: An evaluation of service delivery and outcomes. *Journal Renal Care*. 2014;40(2):99-106. doi:10.1111/jorc.12055.
 10. De Lucena, D. D., & Rangel, É. B. Glucocorticoids use in kidney transplant setting. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2018;14(10), 1023–1041. doi:10.1080/17425255.2018.1530214.
 11. Aksoy, N. (2016). Weight Gain After Kidney Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2016; 14(3):138-140. PMID: 27805534.
 12. Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M. Obesity After Kidney Transplantation-Results of a KTx360°Substudy. *Frontiers in Psychiatry*. 2020; 11:399. doi: 10.3389/fpsy.2020.00399.
 13. Quteineh, L., Bochud, P., Crettol, S., Wojtowicz, A., Beckmann, S., Mueller, J., Delden, C. Van. Weighted Genetic Risk Scores and Prediction of Weight Gain in Solid Organ Transplant Populations. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164443. 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0164443.
 14. Sabbatini M, Ferreri L, Pisani A, Capuano I, Morgillo M, Memoli A, Riccio E, Guida B. Nutritional management in renal transplant recipients: A transplant team opportunity to improve graft survival. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(4), 319–324. doi:10.1016/j.numecd.2019.01.002.
 15. Xie X, Ho JW, Murphy C, Kaiser G, Xu B, Chen TY. Testing and Validating Machine Learning Classifiers by Metamorphic Testing. *Journal of Systems and Software*. 2011; 84(4):544-558. doi:10.1016/j.jss.2010.11.920.
 16. Zou H., Hastie T,. *Royal Statistical Society*. 2005; 67(2): 301–320.

doi: 1369–7412/05/67301.

17. AK Cashion, DK Hathaway , A Stanfill, F Thomas, JD Ziebarth, Y Cui, PA Cowan, J. E. Pre-transplant Predictors of One Year Weight Gain After Kidney Transplantation. *Clinical Transplant.* 2014 ;28(11):1271–1278. doi:10.1111/ctr.12456.
18. Marcon, G., Monteiro, G. M. C., Ballester, P., Cassidy, R. M., Zimmerman, A., Brunoni, A. R., Diemen L. von, Hauck S.; Passos, I. C. (2019). Who attempts suicide among medical students? *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2020; 141(3):254-264. doi:10.1111/acps.13137.
19. Bloodworth R, Ward K, Relyea G, C. A. Food Availability as a Determinant of Weight Gain Among Renal Transplant Recipients. *Research in Nursing & Health.* 2014; 37: 253–259. doi:10.1002/nur.21599.Food.
20. De Oliveira, C. M. C., Moura, Á. E. F., Gonçalves, L., Pinheiro, L. S. F., Pinheiro, F. M. L., & Esmeraldo, R. M. Post-transplantation weight gain: Prevalence and the impact of steroid-free therapy. *Transplantation Proceedings.* 2014; 46(6), 1735–1740. doi:10.1016/j.transproceed.2014.05.027.
21. Heng, A. E., Montaurier, C., Cano, N., Caillot, N., Blot, A., Meunier, N., Pereira B., Marceau G., Sapin V., Jouce, C, Boirie Y., Deiteix P., Morio, B. Energy expenditure, spontaneous physical activity and with weight gain in kidney transplant recipients. *Clinical Nutrition.* 2015; 34(3), 457–464. doi:10.1016/j.clnu.2014.05.003.
22. Stanfill, A., Bloodworth, R., & Cashion, A. Lessons learned: Experiences of gaining weight by kidney transplant recipients. *Progress in Transplantation.* 2012; 22(1), 71–78. doi:10.7182/pit2012986.
23. Pantik, C., Cho, Y. E., Hathaway, D., Tolley, E., & Cashion, A. Characterization of body composition and fat mass distribution 1 year after kidney transplantation. *Progress in Transplantation.* 2017; 27(1), 10–15.

doi:10.1177/1526924816681007.

24. Hap, K., Madziarska, K., Hap, W., Zmonarski, S., Zielińska, D., Kamińska, D., Mazanowska, O. Are Females More Prone Than Males to Become Obese After Kidney Transplantation? *Annals of Transplantation*. 2019;24:57–61. doi:10.12659/AOT.912096.
25. Rambod, M., Shabani, M., Shokrpour, N., Rafii, F., & Mohammadalliha, J. Quality of life of hemodialysis and renal transplantation patients. *Health Care Manager*. 2011; 30(1), 23–28. doi:10.1097/HCM.0b013e3182078ab6.
26. Fernandes, J. F. R., Leal, P. M., Rioja, S., Bregman, R., Sanjuliani, A. F., Barreto Silva, M. I., & Torres, M. R. S. G. Adiposity and cardiovascular disease risk factors in renal transplant recipients: Are there differences between sexes? *Nutrition*. 2013;29(10), 1231–1236. doi:10.1016/j.nut.2013.03.019.
27. Lores, J.C., Ecker, R., Lavarda, S.C. Kidney transplantation: relating type of graft and ischemia time. *Revista de enfermagem UFPE on line*. 2019;13(5): 1405-1411. doi:10.5205/1981-8963-v13i05a237905p1405-1411-2019.
28. Lv, C., Chen, M., Xu, M., Xu, G., Zhang, Y., He, S., Zhu, T. Influencing Factors of New-Onset Diabetes after a Renal Transplant and Their Effects on Complications and Survival Rate. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99406. doi:10.1371/journal.pone.0099406.
29. Harhay MN, Jia Y, Thiessen-Philbrook H, et al. The association of discharge decisions after deceased donor kidney transplantation with the risk of early readmission: Results from the deceased donor study. *Clinical Transplantation*. 2018; 32(4):e13215. doi: 10.1111/ctr.13215.
30. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *The New English Journal of Medicine*. 2016; 375(13):1216-1219. doi:10.1056/NEJMp1606181.

31. Brown, T. S., Elster, E. A., Stevens, K., Graybill, J. C., Gillern, S., Phinney, S., Jindal, R. M. (2012). Bayesian modeling of pretransplant variables accurately predicts kidney graft survival. *American Journal of Nephrology*. 2012; 36(6): 561–569. doi:10.1159/000345552.