

PREDIÇÃO DO RISCO DE REJEIÇÃO EM TRANSPLANTES RENAIIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Jeferson de Oliveira Mello¹
Lodacir Rodrigo Silva da Rosa²
Pablo Ernesto Vigneaux Wilton³
Aires José Rover⁴
Fernando Ostuni Gauthier⁵

Abstract: *Chronic Kidney Disease (CKD) is caused by a degeneration of kidney function in which transplantation is one of the treatment options adopted. The main Artificial Intelligence (AI) techniques applied to predict kidney graft rejection in the first-year post-transplantation are presented in this review. To this end, an integrative review on the subject was carried out, based on consultation of the databases: PubMed, Scielo, Embase and Lilacs, and found 122 articles, leaving 27 with greater relevance after applying the inclusion and exclusion criteria. Each research carried out is supported by AI practices that are more adequate to the variables provided by specialists and the amount of data made available to the researcher. Thus, the results of the inferences, although with precision that showed variations, usually satisfy the prediction of graft rejection with good accuracy.*

Keywords: *Kidney transplantation; Post-transplantation; Rejection; Artificial intelligence; Integrative Review.*

Resumo: *A Doença Renal Crônica (DRC) é causada por uma degeneração na função renal na qual o transplante é uma opção de tratamento adotado. São apresentadas nesta revisão as principais técnicas de Inteligência Artificial (IA) aplicadas na predição da rejeição do enxerto renal no primeiro ano pós-transplante. Foi realizada uma revisão integrativa sobre o tema, baseada na consulta das bases de dados: PubMed, Scielo, Embase e Lilacs, e encontrados 122 artigos, restando 27 com maior relevância após aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Cada pesquisa efetuada se sustenta com práticas de IA que se apresentam mais adequadas às variáveis fornecidas por especialistas e a quantidade de dados disponibilizados ao pesquisador. Os resultados das inferências embora com precisões, que apresentaram variações costumam satisfazer a predição da rejeição do enxerto com boa acurácia.*

¹ Programa de Pós-graduação em Engenharia e Gestão do Conhecimento – Universidade Federal de Santa Catarina (PPEGC/UFSC) Florianópolis – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6435-5255>. e-mail: jeferson.o.mello@gmail.com

² Programa de Pós-graduação em Engenharia e Gestão do Conhecimento – Universidade Federal de Santa Catarina (PPEGC/UFSC) Florianópolis – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2949-7925>. e-mail: lodacir.rodriigo@posgrad.ufsc.br

³ Programa de Pós-graduação em Engenharia e Gestão do Conhecimento – Universidade Federal de Santa Catarina (PPEGC/UFSC) Florianópolis – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4663-379X>. e-mail: luzcka@gmail.com

⁴ Departamento de Direito e Departamento de Engenharia e Gestão do Conhecimento – Universidade Federal de Santa Catarina (PPEGC/UFSC) Florianópolis – Brasil. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1070-5357>. e-mail: aires.rover@gmail.com

⁵ Departamento de Engenharia e Gestão do Conhecimento – Universidade Federal de Santa Catarina (PPEGC/UFSC) Florianópolis – Brasil. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1648-7613>. e-mail: fernando.gauthier@gmail.com

Palavras-chave: Transplante renal; Pós-transplante; Rejeição; Inteligência Artificial; Revisão Integrativa.

1 INTRODUÇÃO

Conforme dados analisados pela *World Health Organization (WHO)*, considerando uma amostra de 104 países, em 2008 o número de transplantes de órgãos sólidos foi de aproximadamente 100.800 por ano, sendo que 69.400 foram transplantes de rins (GKT1, 2020). Segundo Senanayake et al. (2019) as demandas em países como Japão, Estados Unidos e organizações como União Europeia foram 1700 por milhão (2009), 782 por milhão (2013) e 2692 por milhão (2015) respectivamente. No Brasil existe uma estimativa de 130.000 pacientes em diálise e uma entrada de 10.000 pacientes na lista de espera em média por ano.

O Hospital do Rim realiza aproximadamente 20% dos transplantes no país conforme informado em 2015, sendo este o maior centro de transplantes do mundo com 900 procedimentos por ano, mas na fila única da Secretaria da Saúde para transplante de rins, o tempo de espera é de três a quatro anos, isto devido à grande quantidade de pacientes que necessitam de transplante que aguardam realizando diálise e hemodiálise (HRIM, 2015). Em publicação da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos é informado que no primeiro semestre de 2018 entraram na fila para transplante de rim 5.493 pacientes e destes 728 vieram a óbito enquanto na fila de espera (RBT, 2018).

A doença renal crônica é uma doença dita progressiva, ou seja, tende a se agravar com o decorrer do tempo, no momento em que um paciente chega ao estágio 5 da doença, é indicada a terapia renal ou o transplante conforme o caso. Existem algumas contraindicações para a realização do transplante, e entre elas está a expectativa de vida reduzida. Mesmo o transplante tendo sido realizado com sucesso o risco de óbito ainda existe, tendo estas como principais causas, as infecções, a rejeição ou a existência de outras doenças como doença cardíaca e diabetes entre outras (Riella, 2018).

O número de variáveis envolvidas no sucesso ou não da sobrevida, e o quão longa é esta, são fatores importantes e que impulsionam os estudos realizados para a redução dos riscos envolvidos no transplante, e no pós-operatório utilizando algoritmos de IA. Afirmando que os custos financeiros e sociais dos transplantes são enormes, e sendo este um problema que tende a aumentar com o crescimento populacional, o seu envelhecimento e a prática de maus hábitos relativos à saúde dos indivíduos.

A importância que os rins representam para um bom funcionamento do corpo humano é incontestável e quando eles vêm a falhar é necessário recorrer a algumas

técnicas de tratamento que são diálise, hemodiálise e transplante renal. O transplante renal é um tratamento que requer um acompanhamento ao longo da vida do paciente. Maciel et al. (2010) afirmam que é no primeiro ano após o transplante que o tratamento é mais intensivo, devido ao alto risco de rejeição por infecções, nefrotoxicidade e/ou Rejeição Celular Aguda (RCA). Nos três primeiros meses a maior preocupação é com a perda do enxerto e a partir do quarto mês é a nefrotoxicidade e as infecções além de episódios de RCA.

O acompanhamento clínico visa a predição de eventos, nesse caso a rejeição do enxerto renal, entende-se que em determinadas circunstâncias decisões diferentes precisarão ser tomadas. Maciel et al. (2010) consideram que embora métodos estatísticos sejam muito aplicados à predição de eventos, eles são ineficazes para problemas de alta complexidade. O processo de decisão requer tomar uma ou mais ações baseadas em informações, resultando em probabilidades de desfecho da situação. O que, conforme Silva (2013), remete a uma tomada de decisão baseada nos exames laboratoriais e ontologias relacionadas ao estado clínico do paciente pós-transplantado.

Improta et al. (2019), defende o uso da ciência da computação aplicada à solução de problemas com propósitos terapêuticos, baseando-se em sistemas de suporte a decisão aos quais poderiam prever resultados baseados em análise clínica. Ainda, segundo o autor, o conhecimento é um elemento característico de sistemas de tomadas de decisão e em geral se utilizam de inteligência artificial, *machine learning*, redes neurais e algoritmos genéticos a seu favor.

A literatura perscruta algumas técnicas que contemplam conhecimento e sistemas de suporte a decisão na apresentação de resultados satisfatórios que podem contribuir em um processo de decisão, entre elas estão *Fuzzy Logic* e Redes Bayesianas citadas por Improta et al. (2019), Árvores de decisão, Vizinhos mais Próximos, Redes Neurais Artificiais (RNA) e *Support Vector Machine (SVM)* (Maciel et al., 2010). A *Fuzzy Logic*, foco do artigo, se baseia em regras no formato if-then (se-então) e os dados são associados a essas regras (Improta et al., 2019), já o modelo de redes bayesianas apresenta uma forma probabilística de se fazer uma inferência sobre um domínio e é uma das técnicas abordadas por Maciel et al. (2010) embora os autores defendam que métodos estatísticos não se apresentem confiáveis na predição de problemas de alta complexidade.

Dessa forma, através da revisão da literatura, objetiva-se responder as seguintes perguntas de pesquisa: Qual a importância e factibilidade do uso de IA na predição do risco de rejeição do enxerto renal? Quais as técnicas utilizadas para esta predição? E, dentre elas, quais apresentam melhores resultados de acordo com o procedimento adotado?

2 METODOLOGIA

Nesta revisão sistemática integrativa foram analisados artigos que contemplem métodos e técnicas utilizados para a predição do risco de rejeição do enxerto renal. Dessa forma, fizeram parte da análise temas como transplante renal, técnicas de inteligência artificial, pós-transplante renal, e medicamentos imunossupressores.

Não foram contemplados nessa revisão, assuntos relacionados a transplantes de outros órgãos que não seja o rim, tratamentos de doenças renais com medicamentos específicos; e conteúdos diversificados como comparação sanguínea, doadores renais e sobrevida de enxertos renais com pacientes com doenças específicas.

Inicialmente foram efetuadas pesquisas generalizadas sobre o assunto em sites de buscas da internet para que se pudesse ter um bom esclarecimento sobre a Doença Renal Crônica (DRC), processo de diálise peritoneal e processo de hemodiálise, posteriormente aprofundando a pesquisa em busca de transplante renal tais como fila de espera para o transplante, medicamentos e rejeição.

Por fim, foi realizada uma pesquisa sistemática em quatro bases de dados:

- PubMed, um motor de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE de citações e resumos de artigos de investigação em biomedicina.
- Scielo, do inglês: *Scientific Electronic Library Online* - SciELO) biblioteca digital de livre acesso e modelo cooperativo de publicação digital de periódicos científicos brasileiros.
- Embase, um banco de dados bibliográfico biomédico e farmacológico da literatura publicada, projetado para apoiar os gerentes de informação e a farmacovigilância no cumprimento dos requisitos regulamentares de um medicamento licenciado.
- Lilacs, segundo informações disponíveis pelos editores, a mais importante e abrangente base de dados especializada na área da saúde, com literatura científica e técnica de 26 países da América Latina e do Caribe com acesso livre e gratuito.

As palavras-chave e respectivos resultados são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Relação de palavras-chave e resultados.

Data da busca	24/09/20		
Base	Número de Resultados	Palavras Chaves	Lógica Booleana
PubMed	69	<i>Kidney Transplantation, Post-transplant, rejection, artificial intelligence, first year</i>	<i>AND</i>
Scielo	23	<i>Kidney Transplantation, Post-transplant, rejection</i>	<i>AND</i>
Embase	6	<i>Kidney Transplantation Post-transplant, rejection, artificial intelligence</i>	<i>AND</i>
Lilacs	24	<i>Kidney Transplantation Post-transplant, rejection, artificial intelligence</i>	<i>AND</i>

Fonte: elaborado pelos autores (2020).

Dos resultados obtidos nas pesquisas foram somados 122 artigos onde foi utilizado o programa *Mendeley Desktop* v1.19.1 para eliminar as duplicidades bibliográficas restando 111 exemplares.

Para os critérios de inclusão foram selecionados artigos que abordassem os temas: (i) transplante renal; (ii) técnicas de inteligência artificial; (iii) pós-transplante renal e medicamentos imunossupressores.

Os critérios de exclusão foram: (i) temas voltados a transplante de outros órgãos; (ii) tratamentos de doenças renais com medicamentos específicos; (iii) e conteúdos diversificados como comparação sanguínea, doadores renais e sobrevida de enxertos renais com pacientes com doenças específicas.

Após aplicados os critérios de exclusão e inclusão restaram 27 artigos que possuíam relação mais aproximada com o tema. Foram analisados 13 artigos na íntegra.

3 DISCUSSÃO

Dentre os diversos artigos que tratam a predição da rejeição do enxerto renal, é amplamente notável que existe uma falta de padronização das variáveis e nas técnicas de coleta de dados que servem de base para as pesquisas (Senanayake et al., 2019). Alguns artigos tratam de 70 pacientes, consideram cerca de 18 dados e adotam 5 técnicas de análise como o de Maciel et al. (2010), enquanto Improta et al. (2019) consideram 855 pacientes adotando a técnica *Fuzzy Logic* e dados como proteinúria e taxa de filtração glomerular.

Em complemento a essa falta de normalização, também não existe uma uniformidade na escolha do tempo de transplante para o estudo. Em sua revisão Senanayake et al. (2019) afirmam que embora a maioria dos artigos estão relacionados ao primeiro ano, existem estudos considerando 1,3 a 5 anos e até 10 anos pós-transplante. Embora ainda exista esse desafio para a validação dos dados, os autores relatam que os critérios mais citados nos estudos são Sensibilidade, *Area Under the Curve (AUC)* e acurácia.

Senanayake et al. (2019) enfatiza a precisão entre os resultados obtidos nos artigos Lofaro et al. (2010) e Krikov et al. (2007) aos quais utilizaram técnicas semelhantes aplicadas a Árvores de Decisão com enorme diferença populacional com 80 (Lofaro et al. 2010) e 92.844 (Krikov et al., 2007). Essa semelhança apresenta um peso representativo pois as pesquisas englobaram uma ampla faixa populacional com a mesma técnica de análise (Árvores de decisão). Porém, quando comparados a resultados de outras técnicas sua assertividade ainda fica abaixo do modelo *Fuzzy Logic*.

Os resultados das análises apresentados nos artigos de Maciel et al. (2010) e Senanayake et al. (2019) mesmo com entradas de dados divergentes entre si apresentaram menor assertividade em comparação ao modelo *Fuzzy Logic* adotado por Improta et al. (2019) que demonstrou a 90% de acurácia. Além disso, o modelo tem apresentado bons resultados na área da saúde conforme Improta et al. (2019, *apud* Soesanti et al., 2011) com imagens de ressonância magnética e (Improta et al., 2019, *apud* Sizilio et al., 2012) com 98,59% de sensibilidade na pré-diagnose de câncer. Considerando essas premissas, o modelo *Fuzzy Logic* apresenta-se até o momento como a técnica mais adequada a cerca de satisfazer o assunto desta pesquisa.

Moura et al. (2019) relatam que nos últimos anos, o uso de técnicas com mais acurácia tem sido descrito para a detecção de anticorpos específicos contra o doador DAS (*Donor Specific Antibody*). Segundo os autores, os critérios para o diagnóstico da rejeição aguda, medida por anticorpos (*RMA*), são a presença de disfunção do enxerto

associada a alterações histológicas medido por C4d, um marcador da ativação da via clássica do complemento e o seu depósito em capilares peritubulares de enxertos renais. Ainda segundo Moura et al. (2019), a introdução da pesquisa de C4d na rotina das biópsias de enxerto renal fez com que a rejeição aguda medida, por anticorpos (RMA), emergisse como um novo problema no transplante renal.

Foram avaliados 124 pacientes transplantados renais, aos quais possuíam análise de C4d em biópsias precoces, em pacientes com disfunção do enxerto e pesquisa de anticorpo contra o doador quando o C4d foi positivo. A rejeição aguda mediada por anticorpo foi tratada com plasmáferese e imunoglobulina intravenosa. Como conclusão os autores identificaram que o uso rotineiro da pesquisa de C4d e anticorpo doador específico aumentou a incidência de rejeição aguda. A rejeição aguda mediada por anticorpo apresentou perfil clínico e resposta terapêutica diferentes da rejeição aguda celular, conferindo-lhe pior prognóstico e pior resposta terapêutica (Moura et al., 2019).

No estudo realizado por Moura et al. (2009), três pacientes foram excluídos da amostra por virem a óbito no pós-operatório imediato. Todos receberam enxerto de doador falecido, sendo que um paciente apresentou coagulopatia intravascular disseminada e os outros dois, choque refratário após a indução anestésica. Dentre os 121, 63 foram transplantados com rim de doador vivo (52%) e 58 de doador falecido (48%). O tempo de seguimento foi de $14,7 \pm 7,7$ meses. As características demográficas da população estudada estão na tabela 1.

Tabela 1 – Perfil demográfico da amostra estudo C4d

Variáveis	Total (n=121)	RAC (n=18)	RMA (n=8)	Valor de p
Idade (anos)	41,5 ± 14,8	41,2 ± 15,7	43,2 ± 13,5	0,75
Sexo masculino (%)	55,6	61,1	25	0,05
Tempo em TSR (meses)	48,6 ± 38,4	47,4 ± 37,3	87,7 ± 51,2	0,03
Número de transfusões (N)	1,2 ± 2,4	1,4 ± 2,0 (0,5)	4,6 ± 3,5 (4,0)	0,02
PRA (%)	3,5 ± 13,8	4,8 ± 13,1 (0,0)	28,0 ± 37,4 (5,0)	0,03
Retransplante (%)	6,7	5,6	50	0,02
Tipo de doador - DV/DF (%)	49,2/50,8	66,7/33,3	25,0/75,0	0,09
Idade do doador (anos)	42,4 ± 12,3	43,3 ± 14,3	43,5 ± 17,7	0,97
Missmatch (n)	3,0 ± 1,6	3,4 ± 1,7 (3,0)	3,0 ± 1,7 (2,0)	0,59
DGF (%)	50,8	50	100	0,02

TSR: terapia de substituição renal; PRA: painel; DV: doador vivo; DF: doador falecido; DGF: Delayed Graft Function. RAC: rejeição aguda celular; RMA: rejeição aguda medida por anticorpos.

Fonte: Moura et al. (2009).

Na pesquisa realizada por Moura et al. (2009), foi encontrado uma incidência de rejeição aguda de 18,8%, com frequência de episódios de rejeição aguda celular de 14,9% e de rejeição aguda mediada por anticorpo de 6.6%. Quando comparados com rejeição aguda celular, os episódios de rejeição aguda mediada por anticorpo foram mais precoces (12,5 versus 59,9 dias, $p = \text{NS}$), sendo mais frequentes em pacientes femininas (75% versus 29%, $p = 0,05$), com doadores falecidos (75% versus 33%, $p = 0,09$), com maior tempo de diálise (87,7 versus 47,4, $p = 0,03$), maior número de transfusões (4,6 versus 1,4, $p = 0,02$), maior atividade contra painel (28,0 versus 4,8, $p = 0,03$) e mais frequentemente retransplantados (50 versus 5,6%, $p = 0,02$). Função retardada do enxerto foi mais frequente nos pacientes com rejeição aguda mediada por anticorpo (100 versus 50%, $p = 0,02$).

Em seu artigo Improta et al. (2019) aplicam uma técnica baseada em *Fuzzy Logic* para o desenvolvimento de um Sistema de Suporte a Decisão Clínica (CDSS) com base na proteinúria e taxa de filtração glomerular (*Glomerular Filtration Rate - GFR*). Os autores também afirmam que alterações dos níveis de glicose no sangue, uso de imunossupressores (medicamentos para evitar a rejeição) e drogas inibidoras da enzima conversora da angiotensina conhecidas como *ACE (Angiotensin-converting enzyme)* medicamentos para controle da pressão podem acarretar na alteração da proteinúria e *GFR*.

Hummel (2011) desenvolveu um sistema de apoio à decisão (SADC) com intuito de sinalizar os médicos sobre a probabilidade de nefrotoxicidade e rejeição celular em pacientes no primeiro ano após o transplante renal. O autor utilizou o como base dados os prontuários de 158 pacientes, agrupando-os em 22 atributos e o processo de mineração de dados foi dividido em duas fases: (i) triagem, e (ii) identificação entre nefrotoxicidade e RC. A etapa de triagem classifica o paciente em dois grupos, se ele possui ou não algum dos tipos de agravo. Caso possua um desses agravos, o paciente segue para a segunda fase, na qual identifica o tipo de agravo, se nefrotoxicidade ou RC. Como técnicas de seleção dos atributos, Hummel (2011) utilizou filtragem por χ^2 , e por ganho de informação, (*backward elimination* e *forward selection*, seleção e geração de atributos evolucionários) foram investigadas utilizando o classificador bayesiano ingênuo para treinamento e classificação. O SADC foi acoplado a um serviço web e foram desenvolvidas interfaces web para computadores pessoais e dispositivos móveis.

Por fim, o autor constatou que as taxas de acerto na base de treinamento foram consideradas boas (0,82 de *AUC* para a Fase 1 e 0,93 de *AUC* para a Fase 2). Todavia, a mesma acurácia não foi observada na base de testes.

Shaikhina et al. (2019) realizaram experimentos explorando o potencial dos algoritmos *Decision Tree* e *Random Forest* utilizando um *dataset* que continha 80 amostras referentes a transplantes renais de alto risco chegando em uma acurácia de 85% quanto à rejeição. A escolha destes algoritmos teve como objetivo verificar a acurácia na predição da rejeição em um transplante de rins utilizando técnicas que recorrem a uma baixa quantidade de dados. No próprio artigo são apontados que diversos pesquisadores identificam a viabilidade do uso de *Decision Tree* como um método substituto da estatística convencionalmente utilizada, dentre os autores identificados estariam Greco, e Lofaro. isto realizando comparações dos resultados com os obtidos por Krikov, o qual utilizou bases de dados significativamente maiores. O motivo para a referência aos autores Greco e Lofaro não ficou clara, não sendo autores muito referenciados, porém realizaram um estudo de longa duração juntos, o qual é descrito no artigo intitulado “*Decisional Trees in Renal Transplant Follow-up*” de 2010, que consistiu de uma retrospectiva de 194 pacientes transplantados renais com 5 anos de acompanhamento. Da mesma forma não existem muitas referências a Krikov, isto leva a crer que a escolha possa ter se dado pelas abordagens diferentes e de forma aleatória dentro de um conjunto de autores sobre o tema.

Nos experimentos realizados por Shaikhina et al. (2019) os algoritmos *Decision Tree* e *Random Forest* conseguiram identificar atributos (*features*) importantes para determinar a probabilidade de rejeição como níveis dos anticorpos IgG específicos do doador, os níveis da subclasse IgG4 e o número de incompatibilidades de antígeno leucocitário humano entre o doador e o receptor. Além destes, também foram determinados níveis perigosos de anticorpos da subclasse IgG específicos do doador. A identificação dos principais atributos é uma tarefa crítica para o bom funcionamento dos algoritmos de IA, esta tarefa comumente é chamada de “*Feature Selection*”.

Uma das principais dificuldades encontradas por Shaikhina et al. (2019) é que os conjuntos de dados clínicos são comumente limitados em tamanho, restringindo assim, as aplicações de técnicas de *Machine Learning (ML)* para modelagem preditiva em pesquisa clínica e transplante de órgãos, isto porque os algoritmos classificados como *Deep Learning* necessitam de grandes quantidades de dados para a geração de um modelo preditivo satisfatório.

O transplante renal não é considerado uma cura, mas sim um tratamento, dessa forma, existe um constante risco da rejeição do enxerto por diversos fatores como tipo de doador,

edema, aumento da creatinina, entre outros (Maciel et al., 2010). Os imunossupressores são as drogas mais importantes na prevenção da rejeição, mas Improta et al. (2019), esclarecem que é necessário ter um equilíbrio na dosagem do imunossupressor principalmente em pacientes diabéticos devido a hiperglicemia que causa de excesso de glicose ao decorrer do tempo causando complicações microvasculares nos rins.

Ainda sobre os imunossupressores Maciel et al. (2010) afirmam que uma alta dosagem de tacrolimo resultam em baixo risco de rejeição celular aguda (RCA) enquanto baixos níveis de tacrolimo conferem alto risco para RCA, entretanto, níveis altos de tacrolimo reflete em um maior risco de nefrotoxicidade e vice-versa. Outro fator que pode levar a rejeição do enxerto é a hipertensão que embora possa ser tratada com as drogas inibidoras *ACE*, essas drogas podem aumentar o risco de falha renal aguda principalmente se for administrada com anti-inflamatórios, aumentando os níveis de creatinina e diminuindo a *GFR* e por fim causando lentamente a falha dos rins (Improta et al., 2019).

Entre todos os riscos que podem ocasionar o fracasso no transplante renal temos a chamada "rejeição de aloenxerto renal" que consiste na evolução de uma fibrose nos pontos de conexão do órgão transplantado. O processo de identificação do surgimento desta fibrose utiliza imagens microscópicas que são analisadas por especialistas da área e é conhecida por capilares peritubulares C4d positivos e negativos (PTCs). No trabalho de Kim et al. (2019) foi proposta e experimentada uma pipeline, uma sequência de passos a serem executados aplicando assim uma grande área da IA chamada Visão Computacional com a finalidade de automatizar a identificação da fibrose. Para isso, foram utilizados dois algoritmos da chamada *Deep Learning*, conhecidos por *Convolutional Neural Network (CNN)* e *Region Based Convolutional Neural Networks (R-CNN)*.

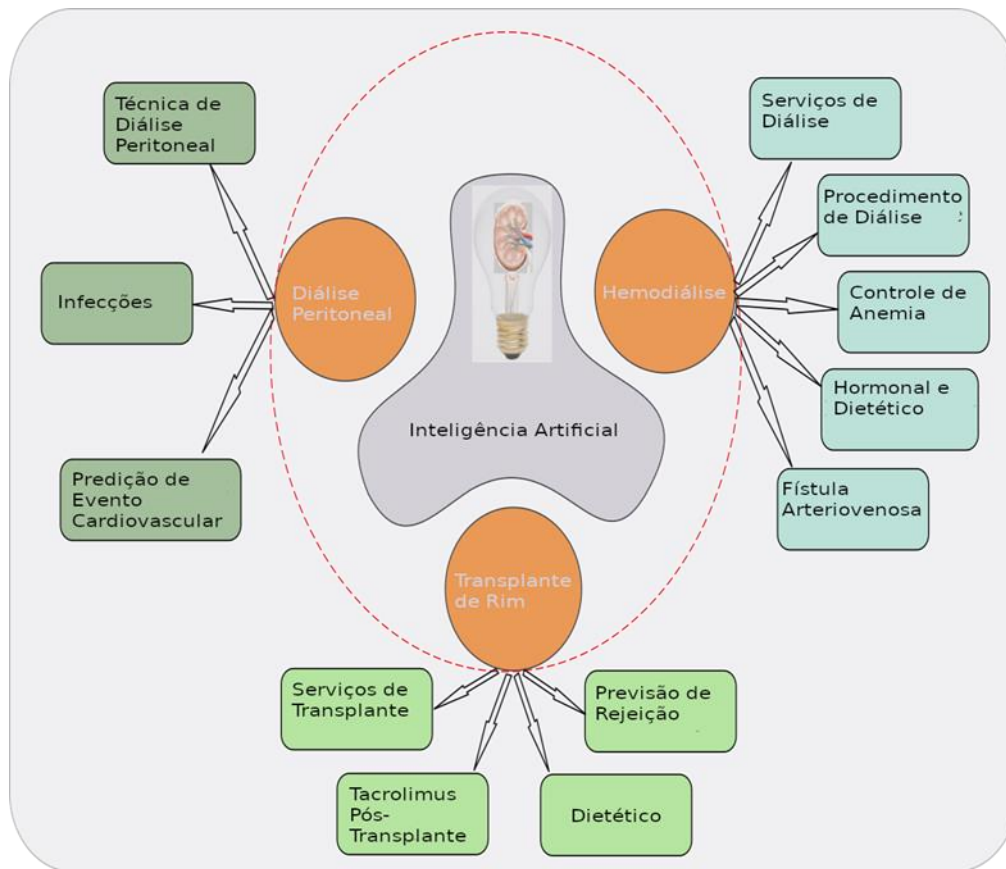
Assim como em outros casos de pesquisas de aplicação de algoritmos de IA, o estudo de Kim et al. (2019) teve como ponto fundamental a identificação de *features*, que para o caso da Visão Computacional recebe a designação de *Regions of Interest (ROIs)* e foi aplicado em imagens de alta resolução conhecidas por Lâminas imuno coradas *gigapixel*, do seu termo em inglês *Gigapixel Immunostained Slides*. Para o experimento em questão foi definido que a região de um *ROI* seria composta por imagens de 1024 x 1024 *pixels* a serem extraídas de 380 arquivos de amostras e para o treinamento do modelo de classificação para o qual foi utilizada uma *GPU NVIDIA* com a finalidade de acelerar o processo.

Os testes demonstraram boa acurácia, sendo esta em torno de 86% em alguns casos chegando a 90%. Um ponto importante salientado por este trabalho é o fato que exames patológicos que envolvem a análise de imagens de microscópios digitais tendem a ser muito demorados e são determinados subjetivamente, já que podem diferir e são facilmente susceptíveis a variações inter ou intraobservador. O uso de métodos de IA se torna viável não apenas por sua acurácia, mas também pela sua rapidez e objetividade, o que se manifesta como uma tomada rápida na ação que pode salvar vidas.

O uso de visão computacional demonstra a clara diversidade das ferramentas de IA que podem ser utilizadas para a identificação ou a predição de problemas tanto com base em dados tabulares, textos, sons ou imagens. De acordo com a revisão realizada por Burlacu et al. (2020), a maioria dos pacientes com doença renal em estágio terminal (*ESRD*) (aqueles que não podem se beneficiar do transplante renal) dependem da tecnologia e sem uma máquina de diálise (o chamado "rim artificial") é quase impossível permanecer vivo. O constante crescimento de casos de doenças renais resulta em grande preocupação na sociedade e no setor de saúde.

A revisão de Burlacu et al. (2020) seguiu as diretrizes do PRISMA da forma mais estrita possível e os estudos encontrados foram divididos em três categorias: IA e hemodiálise (HD), IA e diálise peritoneal (DP) e IA e transplante renal (*KT*) conforme figura 1. No levantamento realizado foram encontrados 64 estudos, nos quais foram aplicados os seguintes algoritmos de *ML*: não especificado, modelos *Naive Bayes*, *Support Vector Machine (SVM)* e aprendizado por reforço com processos de decisão de Markov (*MDP*), onde 1 estudo usou *k-nearest neighbor (k-NN)*, 1 estudo usou *multilayered perceptron (MLP)*, 30 estudos usaram algoritmos de rede neural não especificados e 11 estudos foram focados em *tree-based modeling (TBM)*, *random forest (RF)* ou *conditional inference trees*. Quatro ensaios usaram algoritmos de mineração de dados e cinco deles tinham abordagens de *fuzzy logic* (lógica difusa). Um estudo incluiu algoritmos específicos de processamento de linguagem natural. Dois estudos também incluíram algoritmos *Bayesian*, *belief network* e *dynamic time warping (DTW)*.

Figura 1 - O uso de IA em hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal, respectivamente.



Fonte: Adaptado de Burlacu et al. (2020).

A revisão identificou a importância e os algoritmos mais utilizados em estudos relacionados com transplante de rim e de hemodiálise, mas teve a dificuldade de muitos estudos não os mencionarem. O trabalho identificou a grande gama de áreas e problemas relacionados com doenças renais que estão sendo abordados por algoritmos de IA / ML, salientando que desde o último ano a legislação nos EUA e os conselhos médicos têm trabalhado na homologação de diretrizes e procedimentos para validação de sistemas que utilizem IA no tratamento de doenças.

Provavelmente a limitação mais importante da abordagem de AI / ML é que há uma necessidade de validação robusta em estudos do mundo real. Existe a ciência de que o entusiasmo da IA excede as habilidades do software de IA, principalmente devido à falta de validação clínica e implementação de cuidados diários, uma vez que os algoritmos de ML têm os pontos fortes para aprender e melhorar com a experiência, sem

serem explicitamente programados para uma tarefa específica. A IA é muitas vezes percebida como uma "caixa preta" que esconde a maneira precisa pela qual conclui / resulta. Devido às "camadas ocultas" de um algoritmo de *NN*, provavelmente, o próprio algoritmo não pode descrever adequadamente o processo de tomada de decisão, nenhum sendo como o anterior. Atualmente, há um verdadeiro debate se é aceitável usar algoritmos não transparentes em um ambiente clínico (a chamada "deconvolução" de algoritmos exigida pelo Regulamento Geral de Proteção de Dados da União Europeia) (Burlacu et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença renal crônica é uma doença considerada progressiva, ou seja, tende a se agravar com o tempo. O transplante de rim é uma terapia, e os cuidados do paciente não se encerram após o transplante. Durante toda a sobrevivência do paciente é necessário o consumo de medicamentos para garantir a vida/qualidade do enxerto. Diferentes fatores afetam o sucesso pós-cirúrgico assim como a sobrevivência do paciente. A partir de dados e com o uso de técnicas de IA o médico pode prescrever o melhor protocolo para o paciente.

Neste artigo realizou-se uma revisão integrativa da literatura sobre o assunto com o intuito de identificar quais as melhores técnicas de IA para a predição da rejeição do enxerto renal. Um dos problemas identificados para o uso de técnicas de IA está na dificuldade de acesso aos dados clínicos dos pacientes.

A variação de quantidades relativas aos experimentos reflete ou pode refletir um dos problemas apontados por muitos dos pesquisadores na área de saúde: a dificuldade de acesso a dados clínicos. Por outro lado, a variação dos algoritmos utilizados é reflexo não apenas das quantidades de dados que podem ser usadas, isto porque alguns algoritmos são inviáveis com pequenas quantidades de dados, quanto pela grande variedade de algoritmos existentes, sua variação em performance para resolver problemas distintos e a própria variação de abordagens para solucionar o problema.

Uma das dificuldades na aceitação ou validação do uso de algoritmos de IA é a pouca transparência para a visualização do que levou à solução final, isto pode ser contornado por alguns algoritmos que possuem maior transparência como os de *Decision Trees* e de Grafos.

Embora cada estudo utilize-se de diferentes variáveis de input, especialistas na área com visões próprias e modelos baseados em inteligência artificial, em geral, as pesquisas apresentam bons resultados apontando um avanço positivo para futuros desenvolvimentos de sistemas

baseados em conhecimento que poderão auxiliar médicos e estudantes de medicina em suas decisões clínicas relacionadas a rejeição do enxerto renal.

Além da predição da rejeição do enxerto, pesquisa efetuada ressaltou um ponto muito importante abordado por Improta et al. (2019), no qual relataram sobre o impacto que a dosagem incorreta do imunossupressor tacrolimo pode causar ao transplantado renal. Caso a dosagem seja elevada a medicação pode causar a nefrotoxicidade e se for abaixo do necessário impacta na rejeição celular aguda (RCA). Isso leva a sugestão de estudos futuros focados em medicações imunossupressoras relacionadas a outros tipos de órgãos.

5 REFERÊNCIAS

- Burlacu, A. et al. (2020). Using Artificial Intelligence Resources in Dialysis and Kidney Transplant Patients: A Literature Review. *BioMed Research International*, v. 2020, p. 9867872.
- GKT1. (2020). *Activity and Practices*. World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/transplantation/gkt/statistics/en/>>. Acesso em: 27 de setembro de 2020.
- HRIM. (2015). *Hospital do Rim. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo*. Disponível em: <<https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Jornal&id=2081>>. Acesso em: 27 de setembro de 2020.
- Hummel, A. D. (2011). *Aplicação de técnicas de mineração de dados ao desenvolvimento de um sistema de apoio à decisão clínica para acompanhamento do pós transplante renal*. 90f. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-graduação em Gestão e Informática em Saúde. Escola Paulista de Medicina. São Paulo.
- Improta, G. et al. (2019). Fuzzy logic–based clinical decision support system for the evaluation of renal function in post-Transplant Patients. São Paulo: *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. v.2, n.3. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jep.13302>. Acesso em: 26 setembro. 2020.
- Kim, Y.-G. et al. (2019). A Fully Automated System Using A Convolutional Neural Network to Predict Renal Allograft Rejection: Extra-validation with Giga-pixel Immunostained Slides. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 5123.
- Krikov, S. et al. (2007). Predicting kidney transplant survival using tree-based modeling, *ASAIO Journal*. 53 592–600, <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0b013e318145b9f7>.
- Lofaro, D. et al. (2010). Prediction of chronic allograft nephropathy using classification trees, *Transplant. Proc.* 42 1130–1133, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.062>.
- Maciel, R.F. et al. (2010). Aplicação de Técnicas de Inteligência Artificial em Transplantes Renais: Classificadores Automáticos para Nefrotoxicidade e Rejeição Celular Aguda.

- São Paulo: *Journal of Health Informatics*. v. 2, n. 3. Disponível em: <http://www.jhi-sbis.saude.ws/ojs-jhi/index.php/jhi-sbis/article/view/116/33>. Acesso em: 26 setembro. 2020.
- Moura, L. R. R. et al. (2009). Diagnóstico e tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpo no transplante renal: papel do C4d e da pesquisa de anticorpo específico contra o doador. *Einstein* v.7, n. 11, p. 427–435.
- RBT. (2018). Ano XXIV N.2. *Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos*, Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/rbt2018-1-populacao.pdf>. Acesso em: 27 de setembro de 2020.
- Riella, L. V. (Jun 2018). Understanding the causes of mortality post-transplantation – there is more than meets the eye. *Braz. J. Nephrol.*, v. 40, n. 2, p. 102-104.
- Senanayake, S. et al. (2019). Machine learning in predicting graft failure following kidney transplantation: A systematic review of published predictive models. *International Journal of Medical Informatics*, v. 130. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386505619302977?via%3Dihub>. Acesso em: 28 dezembro 2020.
- Shaikhina, T. et al. (2019). Decision tree and random forest models for outcome prediction in antibody incompatible kidney transplantation. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 52, p. 456–462.
- Silva, G. A. R. (2013). O processo de tomada de decisão na prática clínica: a medicina como estado da arte. São Paulo: *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2013/v11n1/a3393.pdf>. Acesso em: 26 setembro. 2020.
- Sizilio G, (2012). AD Fuzzy method for pre-diagnosis of breast cancer from the Fine Needle Aspirate analysis. *BioMedical Engineering OnLine*. [Online]. Disponível em: <http://www.biomedical-engineering-online.com>. Acesso em: 30 setembro. 2020.
- Soesanti I, (2011). Optimized fuzzy logic application for mri brain images segmentation. *International Journal of Computer Science & Information Technology*, v.3, n.5, p.137-146.