

**FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS -MG**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MARINA RIBEIRO DE OLIVEIRA SANTOS**

**IMPACTO DO ESTADO NUTRICIONAL PRÉ-TRANSPLANTE NOS DEFECHOS  
CLÍNICOS, SOBREVIDA DO ENXERTO E RISCO DE MORTE EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

**BELO HORIZONTE-MG**

**2020**

**FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS - MG**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MARINA RIBEIRO DE OLIVEIRA SANTOS**

**IMPACTO DO ESTADO NUTRICIONAL PRÉ-TRANSPLANTE NOS DESFECHOS CLÍNICOS, SOBREVIDA DO ENXERTO E RISCO DE MORTE EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa: Ciências Aplicadas às Nefropatias –  
Transplante Renal

Orientadora: Profa. Dra. Raquel A. Fabreti-Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Evaldo Nascimento

**BELO HORIZONTE-MG**

**2020**

S237i Santos, Marina Ribeiro de Oliveira.

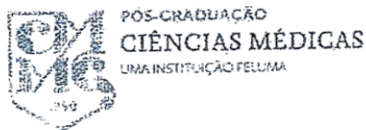
Impacto do estado nutricional pré-transplante nos desfechos clínicos, sobrevida do enxerto e risco de morte em pacientes transplantados renais. / Marina Ribeiro de Oliveira Santos. – Belo Horizonte, 2020.

64 f. : il.

Orientadora: Raquel Aparecida Fabreti Oliveira

Coorientador: Evaldo Nascimento

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG).



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Nº: 069 do(a) aluno(a) **Marina Ribeiro de Oliveira Santos**

Às **08:00h** horas do dia **09** do mês de **Abril** de **2020**, reuniu-se, na Faculdade Ciências Médicas - MG, a Comissão Examinadora indicada pela Coordenação Acadêmica do Programa em **03** de **março** de **2020**, para julgar a defesa da Dissertação de Mestrado intitulada **Impacto do estado nutricional pré-transplante nos desfechos clínicos, sobrevida do enxerto e risco de morte em pacientes transplantados renais**, cuja aprovação é um dos requisitos para a obtenção do Título de MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Abrindo a sessão, o(a) Presidente da Comissão, **Profa. Dra. Raquel Aparecida S. Fabreti de Oliveira**, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

(Aprov./Repr.)  
**Profa. Dra. Raquel A. S. Fabreti de Oliveira (Orientadora) FCM-MG** Raquel A. S. Fabreti de Oliveira  
**Prof. Dr. Evaldo Nascimento (Coorientador) FCM-MG** Evaldo Nascimento  
**Profa. Dra. Lilian Pires de Freitas do Carmo - UFMG** Lilian Pires de Freitas do Carmo  
**Profa. Dra. Amanda A. Oliveira Leopoldino - FCM-MG** Amanda A. Oliveira Leopoldino

Pelas indicações acima, o(a) candidato(a) foi considerado(a) Aprovada conforme pareceres em anexo.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo(a) Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o(a) Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 09 de abril de 2020.

Raquel A. S. Fabreti de Oliveira  
Evaldo Nascimento  
Lilian Pires de Freitas do Carmo  
Amanda A. Oliveira Leopoldino

Maria de Gloria Rodrigues Machado  
 Profa. Maria de Gloria Rodrigues Machado  
 Coordenadora Acadêmica da Pós-Graduação  
 Stricto Sensu

Observações:

1. A aprovação do(a) candidato(a) na defesa da Dissertação de Mestrado não significa que o(a) mesmo(a) tenha cumprido todos os requisitos necessários para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde;
2. Após a defesa, o aluno terá 45 (quarenta e cinco) dias para executar as correções e reformulações sugeridas pela Banca Examinadora. A entrega da dissertação final para os componentes da banca é feita pelo(a) aluno(a).
3. Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador Acadêmico do Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu*.

Dedico esta dissertação à minha família, por todo o apoio e incentivo.

**FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS - MG**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Fundação Educacional Lucas Machado**

**Presidente:** Prof. Wagner Eduardo Ferreira

**Vice-presidente:** Prof. José Maria Borges

**Faculdade Ciências Médicas - MG**

**Diretor:** Prof. José Celso Cunha Guerra Pinto Coelho

**Vice-Diretor:** Prof. Rafael Duarte Silva

**Secretário-Geral:** Sra. Marlene das Mercês Ferreira Caldas

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Diretor Geral**

Prof. Antônio Vieira Machado

**Coordenadora Acadêmica do Mestrado**

Profa. Maria da Glória Rodrigues Machado

**Colegiado**

Prof. José Celso Cunha Guerra Pinto Coelho

Prof. Rafael Duarte Silva

Prof. Antônio Vieira Machado

Prof. Marcelo Miranda da Silva

Profa. Maria da Glória Rodrigues Machado

Profa. Ana Paula Drummond Lage Wainstein

Prof. Bruno Almeida de Rezende

Discente: Breno Augusto Ferreira da Silva

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Prof. Dra. Raquel A. Fabreti-Oliveira, não só pela orientação, mas por toda a dedicação, incentivo, paciência e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Evaldo Nascimento, meu coorientador, pelo apoio e ensinamentos.

Ao amigo Prof. Dr. Marcus Faria Lasmar por ter me incentivado a iniciar o mestrado e pelo auxílio durante todo o período do estudo - seu empurrão e apoio foram fundamentais.

À equipe da Nefrologia do Hospital Universitário Ciências Médicas e do Hospital Mater Dei, chefiadas pelo querido Dr. Euler Lasmar, pela ajuda e paciência nesta fase complicada. É muito bom trabalhar com uma equipe tão especial.

À minha família querida, por todo o apoio, carinho e compreensão. Por entender meus períodos de ausência e me incentivar em todos os momentos. Ao Gustavo, meu marido, por toda paciência, dedicação e carinho, meu companheiro de todos os momentos. Aos meus filhos, Guilherme e Gabriel, que entenderam minha ausência nesse período, vocês enchem minha vida de alegria. Aos meus pais, Ivan e Marta, meus eternos apoiadores, e às minhas irmãs, Luciana e Renata que, mesmo de longe, continuam sempre tão presentes. Amo vocês.

Meus sinceros agradecimentos aos professores, aos colegas do mestrado e a todos que contribuíram para a elaboração deste estudo.

Este estudo teve o apoio da Fundação Educacional Lucas Machado (Feluma), Faculdade de Ciências Médicas - Minas Gerais (FCM-MG), Pós-Graduação em Ciências da Saúde, e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

## APRESENTAÇÃO

Esse estudo foi estruturado em três partes de acordo com as normas estabelecidas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade Ciências Médicas – MG (FCM-MG), e representa requisito parcial para obtenção do título de Mestre. De acordo com a opção de formato contemplada pelo regulamento do programa, esta dissertação baseia-se em artigo produzido durante o Mestrado, intitulado “*Pretransplant malnutrition risk score: a simple and useful tool for predicting kidney transplant outcomes*”.

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado de Coordenação Didático Pedagógica do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FCM-MG, a estrutura deste estudo foi elaborada de acordo com as instruções para o aluno escrever a dissertação em três partes:

A primeira parte é composta pelas considerações iniciais, na qual é apresentada a revisão bibliográfica sobre o tema, a problematização, a justificativa, bem como os objetivos do estudo. As ilustrações estão apresentadas ao longo do texto com os respectivos títulos, legendas e referências bibliográficas. As citações foram feitas numericamente de acordo com as normas de Vancouver.

A segunda parte é constituída do artigo original com introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão. O artigo intitulado “*Pretransplant malnutrition risk score: a simple and useful tool for predicting kidney transplant outcomes*” foi submetido no dia 25 de fevereiro de 2020 à Revista *Nephrology Dialysis and Transplantation*.

A terceira parte é constituída pelas considerações finais da presente dissertação, onde são descritas as implicações da presente pesquisa, bem como recomendações e perspectivas para futuras pesquisas.

Essa dissertação contou com a colaboração das alunas do Programa de Bolsas de Iniciação Científica (PROBIC) da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Raquel Gomes Siqueira e Rayane Nayara Sousa, acadêmicas do curso de medicina, que trabalharam na coleta de dados no prontuário dos pacientes.

O estudo foi na Unidade de Transplantes do Hospital Universitário Ciências Médicas (HUCM-FCMMG), local onde foram realizados todos os procedimentos cirúrgicos e o monitoramento dos pacientes após o procedimento. Os exames para avaliação de histocompatibilidade e imunogenéticos antes e após os transplantes foram realizados no Laboratório IMUNOLAB, Belo Horizonte-MG e outros exames de imagem e laboratorial no



HUCM-FCMMG. As análises de biópsias renais foram realizadas pelo Instituto de Nefropatologia, Belo Horizonte-MG.

O benefício esperado deste estudo será avaliar a relação entre o estado nutricional dos pacientes e os desfechos no primeiro ano após o transplante, a fim de minimizar os efeitos deletérios no transplante, e favorecer a sobrevida do paciente e do enxerto à longo prazo e minimizar os re-transplantes.

## RESUMO

### **Impacto do estado nutricional pré-transplante nos desfechos clínicos, sobrevida do enxerto e risco de morte em pacientes transplantados renais**

**Introdução:** A doença renal crônica é considerada um problema de saúde no mundo e a desnutrição proteico-energética nesses pacientes é frequente e um importante preditor de morbidade e mortalidade. O transplante renal pode melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes, mas as complicações após o procedimento ainda são significativas e podem estar associadas ao estado nutricional do receptor. Pouca consideração é dada à nutrição na fase de preparo e na cirurgia e, com isso, a prevalência de pacientes desnutridos antes e após o transplante e a influência do estado nutricional nos resultados após o procedimento ainda é subestimada. **Objetivos:** Avaliar o impacto do estado nutricional dos receptores antes do transplante renal na função renal, desfechos clínicos, sobrevida do enxerto e risco de morte do paciente. **Material e Métodos:** Neste estudo de coorte retrospectivo incluindo 451 pacientes transplantados entre 2008 e 2018, no Hospital Universitário Ciências Médicas, foi desenvolvida uma ferramenta de triagem nutricional de fácil uso para pacientes em preparo para o transplante renal, com base em dados antropométricos, laboratoriais e clínicos. Para isso, foi elaborado um escore de risco com esses dados. A soma de todos os componentes do escore varia de 0 a 12 pontos. Os pacientes foram estratificados em três grupos, de acordo com a pontuação final: G1 (0 a 2 pontos) = baixo risco; G2 (2-4 pontos) = risco moderado e G3 ( $\geq 5$  pontos) = alto risco de desnutrição. **Resultados:** Estratificando os 451 pacientes a partir do escore de risco pré-transplante, o G1 foi composto por 90, o G2 por 292 e o G3 por 69 pacientes. Os pacientes do G1 mantiveram os níveis de creatinina mais baixos no momento da alta hospitalar após o transplante, quando comparado com os outros dois grupos ( $p = 0.012$ ). Os transplantados do G3 apresentaram uma maior proporção de perdas do enxerto, sendo o tempo médio de sobrevida do enxerto em meses de  $100.56 \pm 46.49$  no G1,  $94.64 \pm 54.34$  no G2 e  $77.76 \pm 49.01$  no G3 ( $p=0.044$ ). A curva de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou melhor sobrevida dos pacientes do G1, quando comparado aos outros grupos ( $p=0.046$ ). Em relação ao risco de perda do enxerto, os pacientes pertencentes ao G3 apresentaram risco quase três vezes maior (razão de risco [Hazard Ratio - HR] 2,94; IC 95%; 1,084-7,996). Pacientes sensibilizados e pacientes com função tardia do enxerto tiveram risco quase duas vezes maior (HR 1.904, IC 95% 1.168-3.105; HR 1.921, IC 95% 1.238-2.980) e pacientes com rejeição de celular ou humoral tiveram um risco 2,18 vezes maior (HR 2,180, IC 95% 1,251-3,798) de perda do enxerto. **Conclusão:** Pacientes transplantados renais com maior risco de desnutrição, segundo o escore pré-transplante, foram associados a piores desfechos e sobrevida do enxerto. A ferramenta de triagem nutricional é de fácil execução na prática clínica para avaliar o paciente no preparo para o transplante renal.

**Palavras-chave:** avaliação nutricional, desnutrição, diálise, insuficiência renal crônica, sobrevida, transplante renal.

## ABSTRACT

### **Impact of pre-transplant nutritional status on clinical outcomes, graft survival and risk of death in kidney transplant patients**

**Introduction:** Chronic kidney disease is currently considered a health problem worldwide and protein-energy malnutrition in these patients is frequent and an important predictor of morbidity and mortality. Kidney transplantation can improve patient's quality of life and survival, but complications after the procedure are still significant and may be associated with the recipient's nutritional status. Little consideration is given to nutrition in the preparation phase and in kidney transplant surgery and, therefore, the prevalence of malnourished patients before and after transplantation and the influence of the nutritional status on results after the procedure are still underestimated. **Objectives:** To assess the impact of the nutritional status in recipients before kidney transplantation on renal function, clinical outcomes, graft survival and risk of death. **Material and Methods:** In this retrospective cohort study including 451 transplanted patients between 2008 and 2018, at University Hospital of The Faculty of Medical Sciences, an easy to use nutritional screening tool was developed for patients in preparation for kidney transplantation, based on anthropometric, laboratory and clinical data. For this, a risk score was elaborated with these data. The sum of all components of the score varies from 0 to 12 points. The patients were stratified into three groups, according to the final score: G1 (0 to 2 points) = low risk; G2 (2-4 points) = moderate risk and G3 (> 5 points) = high risk of malnutrition. **Results:** Stratifying the 451 patients based on the pre-transplant risk score, G1 was composed of 90, G2 of 292 and G3 of 69 patients. G1 patients maintained the lowest creatinine levels at the time of hospital discharge after transplantation, when compared to the other two groups ( $p = 0.012$ ). Transplant recipients from G3 had a higher proportion of graft losses, with the mean graft survival time in months being  $100.56 \pm 46.49$  in G1,  $94.64 \pm 54.34$  in G2 and  $77.76 \pm 49.01$  in G3 ( $p = 0.044$ ). The Kaplan-Meier survival curve showed better survival for patients in G1, when compared to the other groups ( $p = 0.046$ ). G3 patients had almost three times greater risk of graft loss (Hazard Ratio [HR] 2.94; 95% CI; 1.084-7.996). Sensitized patients and patients with delayed graft function had almost twice the risk (HR 1,904, 95% CI 1,168-3,105; HR 1,921, 95% CI 1,238-2,980) and patients with cellular rejection or humoral rejection had a 2.18 times greater risk (HR 2,180, 95% CI 1,251-3,798) of graft loss. **Conclusion:** Kidney transplant patients with a higher risk of malnutrition according to the pre-transplant score were associated with worse outcomes and graft survival. The nutritional screening tool is easy to be used in clinical practice to evaluate the patient in preparation for kidney transplant.

**Keywords:** nutritional assessment, malnutrition, dialysis, chronic renal failure, survival, kidney transplantation.

**Lista de abreviaturas e siglas**

AMR	<i>Antibody Mediated Rejection</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>
CONUT	<i>Controlling Nutritional Status</i>
CP	<i>Corticosteroid</i>
CYA	Ciclosporina
DEXA	<i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i>
DGF	<i>Delayed Graft Function</i>
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
DSA	<i>Donnor specific antibodies</i>
ESRD	End-stage renal disease
FCMMG	Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
GNC	Glomerulonefrite crônica
GS	<i>Graft survival</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HUCM-MG	Hospital Universitário Ciências Médicas de Minas Gerais
IFTA	<i>Interstitial fibrosis and tubular atrophy</i>
IMC	Índice de massa corporal
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
Kg	Quilogramas
KTP	<i>Kidney transplant patients</i>
M	Metro
M <sup>2</sup>	Metro quadrado
MIS	<i>Malnutrition-inflammation score</i>
MM	<i>Mismatch</i>
MPA	Micofenolato de sódio

NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMR	<i>Pretransplant malnutrition risk</i>
PRA	Painel de reatividade de anticorpos
rATG	imunoglobulina anti-linfócitos T ou timoglobulina
SUS	Sistema Único de Saúde
TAC	Tacrolimo
TCMR	<i>T-cell Mediated Rejection</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
UHFMS	<i>University Hospital of the Faculty of Medical Sciences</i>
UTI	<i>Urinary tract infection</i>

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

### Considerações iniciais

Quadro 1: Causas de desnutrição proteico-energética nos pacientes com doença renal crônica (DRC) .....	177
Tabela 1 - Classificação do estado nutricional segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) .....	19

### Artigo original

Table 1: Pretransplant malnutrition risk score based on anthropometric, laboratory, and clinical data. ....	47
Table 2: Demographic characteristics and clinical data of 451 kidney transplant patients according to score for nutritional status. ....	48
Table 3: Outcomes in transplanted patients with different nutritional profiles before transplantation. ....	49
Table 4: Predictive factors associated with the occurrence of graft loss.....	500

**LISTAS DE FIGURAS****Artigo original**

Figure 1: Renal function for patients who did not lose their graft (T = 0 is hospital discharge). .....	53
Figure 2: Kaplan-Meier survival curve for the three groups analyzed over 10 years of follow-up. ....	54
Figure 3: Mortality risk in the three groups analyzed over 10 years. ....	55

## SUMÁRIO

<b>1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1. Doença renal crônica (DRC)</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2. DRC e desnutrição</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3. Métodos para o diagnóstico do estado nutricional</b> .....	<b>19</b>
<b>1.4. Transplante renal e complicações associadas</b> .....	<b>21</b>
<b>1.4.1. <i>Transplante renal como opção terapêutica</i></b> .....	<b>21</b>
<b>1.4.2. <i>Rejeição aguda e crônica</i></b> .....	<b>23</b>
<b>1.4.3. <i>Transplante renal e nutrição</i></b> .....	<b>23</b>
<b>1.5. Protocolo de Imunossupressão utilizado no Hospital Universitário Ciências Médicas de Minas Gerais (HUCM-MG)</b> .....	<b>25</b>
<b>1.5.1. <i>Indução com anticorpo policlonal timoglobulina (rATG)</i></b> .....	<b>25</b>
<b>1.5.2. <i>Esquema tríplice de imunossupressão</i></b> .....	<b>25</b>
<b>1.5.3. <i>Tratamento de resgate</i></b> .....	<b>25</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>27</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1. Objetivo geral</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2. Objetivos Específicos</b> .....	<b>28</b>
<b>4. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>29</b>
<b>5. ARTIGO ORIGINAL</b> .....	<b>35</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>56</b>
<b>7. ANEXOS</b> .....	<b>57</b>
<b>7.1. Anexo I – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM-MG</b> .....	<b>57</b>
<b>7.2. Anexo II - Comprovante de submissão do manuscrito para a revista <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i></b> .....	<b>65</b>
<b>7.3. Normas de submissão para a revista</b> .....	<b>66</b>



## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1. Doença renal crônica (DRC)

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano, desempenhando sua função por meio da filtração glomerular<sup>1</sup>. A redução das funções regulatórias, excretórias e endócrinas dos rins implicam em comprometimento de muitos outros órgãos. A disfunção renal atinge ainda vários outros sistemas do corpo, como o cardiovascular, nervoso, endócrino, podendo ser considerada uma doença sistêmica. Seu manejo e prevenção são importantíssimos e devem ter como objetivo uma maior sobrevida dos pacientes e um menor risco de complicações, como os eventos cardiovasculares<sup>2,3</sup>.

Em 2002, o *National Kidney Foundation* (NFK) publicou uma diretriz chamada de *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI), no qual propôs critérios de avaliação, classificação e estratificação de risco para a DRC. A definição foi feita com base em três componentes: (1) anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) funcional (com base na Taxa de Filtração Glomerular - TFG) e (3) temporal. Assim, o paciente com DRC seria qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse, há pelo menos três meses, uma TFG abaixo de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou então acima de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (proteinúria/albuminúria)<sup>4</sup>. Em 2013, uma nova versão dessa diretriz foi publicada e a DRC passou a ser definida como alterações na estrutura ou na função renal, presentes por mais de três meses, com implicações na saúde. Nessa versão mais atual das diretrizes, recomenda-se classificar a doença com base na etiologia, na categoria da TFG e na albuminúria, o que permite identificar os riscos de desfechos adversos, relacionados ao comprometimento renal e ao óbito<sup>5</sup>.

A identificação da causa da DRC auxilia na busca de um tratamento mais específico e, com isso, uma chance melhor de controle da doença. Na nova versão, foi mantida a orientação de se estimar a TFG a partir da creatinina sérica como o melhor método para o diagnóstico, a classificação e o acompanhamento da progressão da DRC. A TFG foi dividida nas categorias G1 (> 89mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), G2 (60 a 89mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), G3a (45 a 59mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), G3b (30 a 44mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), G4 (15 a 29mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e G5 (< 15mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). A albuminúria ou proteinúria (idealmente expressa em mg/g de creatinina) foi categorizada em A1 (normal ou ligeiramente aumentada, quando < 30 mg/g), A2 (moderadamente aumentada, na faixa entre 30-300mg/g) e A3 (acentuadamente aumentada, para valores > 300 mg/g),

terminologia que substitui as nomenclaturas normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria, respectivamente, anteriormente adotadas<sup>5,6,7</sup>. Tal sistema de classificação é usado amplamente por médicos e pesquisadores em todo Brasil e no mundo.

O número de indivíduos com DRC vem aumentando progressivamente e a doença é hoje considerada um problema de saúde pública mundial. A estimativa em 2018 foi de uma prevalência de 15% de pacientes renais crônicos na população dos Estados Unidos e uma taxa de mortalidade de 16% ao ano nos pacientes em tratamento dialítico<sup>8</sup>. A prevalência mundial estimada é de 13,4% de pacientes com DRC estágio 1 a 5 e de 10,6% de pacientes nos estágios 3 a 5<sup>9</sup>. Por ser uma doença grave e com índice elevado, a comunidade científica mundial vem dando uma atenção especial ao assunto nos últimos anos. No Brasil, a incidência e a prevalência aumentam a cada ano e os custos do tratamento da doença são altíssimos. Tais desfechos indesejados podem ser minimizados ou mesmo prevenidos se houver um diagnóstico precoce.

Nos Estados Unidos e em grande parte do mundo, diabetes *mellitus* é a principal causa de DRC em geral e no estágio G5 da DRC (chamada ainda de DRC terminal - DRCT), seguida da hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>10</sup>. No Brasil, a situação ainda é diferente, sendo a HAS a principal causa em aproximadamente 34% dos pacientes com DRCT, seguida do diabetes com 31%. Outras causas menos comuns no Brasil são a glomerulonefrite crônica (GNC) em 9% e a doença renal policística em 4% dos pacientes com DRCT<sup>11</sup>.

Os pacientes que evoluem para o estágio G5 da DRC necessitam de uma terapia renal substitutiva (TRS) que pode ser a hemodiálise, a diálise peritoneal ou o transplante renal. A maior parte desses pacientes é tratada com hemodiálise ou diálise peritoneal, com uma prevalência global de 280 por milhão de pessoas, sendo a prevalência de transplantados renais de 65 por milhão de pessoas. Em julho de 2017, o número total estimado de pacientes em diálise ambulatorial foi de 126.583, conforme o Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica; em julho de 2018, esse número foi de 133.464 pacientes. De 2002 a 2017, o número total de centros ativos de diálise do Brasil aumentou 37,8%, enquanto o número de pacientes no período aumentou 159,4%. A taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise crônica em 2017 foi de 610 pacientes por milhão de habitantes e em 2018 foi de 640 pacientes por milhão de habitantes<sup>11,12</sup>.

Os custos anuais para o tratamento dos pacientes com DRC e DRCT, incluindo custos associados à detecção e tratamento da doença, terapia renal substitutiva e tratamento de doenças associadas (como por exemplo, diabetes *mellitus*, HAS e insuficiência cardíaca) são muito elevados<sup>13</sup>. O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável pelo financiamento de 90% dos tratamentos de diálise e transplante renal no Brasil. Em 2015, foram gastos com esses tratamentos mais de 2 bilhões de reais, ou seja, 5% dos gastos do SUS com média e alta complexidade<sup>14</sup>.

## 1.2. DRC e desnutrição

Com a progressão da DRC, ocorre um acúmulo de produtos nitrogenados provenientes do catabolismo das proteínas e da dieta, levando a um estado chamado de uremia. Nesse momento, pode haver alteração do apetite, do paladar e até mesmo do olfato, além da redução na absorção dos nutrientes no trato gastrointestinal, levando a um quadro de desnutrição. A acidose metabólica que se instala, a partir do momento que os rins comprometidos não consegue excretar ácidos de forma eficaz, promove o catabolismo de proteínas, negativa o balanço de nitrogênio e causam a perda de massa magra nesses pacientes, além de contribuir para a resistência de insulina e do hormônio do crescimento e promover a hipersecreção de glicocorticóides<sup>15,16,17</sup>.

A Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo definiu a desnutrição como o estado nutricional no qual a deficiência ou o excesso (ou desequilíbrio) de energia, proteína e outros nutrientes ocasionam efeitos adversos mensuráveis na formação tecidual ou do corpo (forma, tamanho e composição corporal), assim como em desfechos clínicos<sup>18</sup>.

A desnutrição proteico-energética pode ocorrer em uma grande proporção dos pacientes com DRCT, como consequência de vários fatores, como a redução da ingesta alimentar, náuseas e vômitos causados por uremia, comorbidades, gastroparesia, perda de aminoácidos e outros nutrientes durante a terapia dialítica, acidose metabólica, inflamação, aumento da permeabilidade intestinal e desenvolvimento de disbiose intestinal, dentre outros<sup>15,16</sup> (Quadro 1).

### Quadro 1: Causas de desnutrição proteico-energética nos pacientes com doença renal crônica (DRC)

1 – Redução da ingesta calórica e proteica
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Anorexia</li> <li>b) Restrições dietéticas</li> <li>c) Alterações em órgãos envolvidos na ingesta nutricional</li> <li>d) Depressão</li> <li>e) Inabilidade de obter/preparar uma alimentação apropriada</li> </ul>
2 –Aumento do metabolismo
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Aumento do gasto energético</li> <li>b) Distúrbios hormonais: aumento da resistência insulínica e da atividade dos glicocorticóides</li> </ul>
3 – Acidose metabólica

4 – Atividade física reduzida
5 – Redução do anabolismo
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Redução da ingesta de alimentos</li> <li>b) Resistência ao hormônio de crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1</li> <li>c) Deficiência de testosterona</li> <li>d) Redução dos níveis de hormônios tireoidianos</li> </ul>
6 – Comorbidades e estilo de vida
Diabetes, insuficiência cardíaca, depressão, doença arterial coronariana, doença vascular periférica
7 – Terapia dialítica
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Perda de nutrientes através da terapia dialítica</li> <li>b) Inflamação relacionada à terapia dialítica</li> <li>c) Hipermetabolismo secundário à terapia dialítica</li> <li>d) Perda da função renal residual</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Carrero et al, 2018<sup>16</sup>.

Tais pacientes usualmente apresentam um estado de hipercatabolismo, com redução de massa magra e gordura<sup>17,19</sup>. Mesmo com a melhora dos parâmetros nutricionais alguns meses após o início do tratamento dialítico, a desnutrição urêmica pode estar presente em até cerca de 40% ou mais desses indivíduos, o que evidencia o desafio em melhorar a ingestão de nutrientes nesses pacientes<sup>20</sup>. Além disso, associado ao quadro de desnutrição, pode-se notar ainda a presença de um processo concomitante de inflamação, chamada de Síndrome Complexa de Desnutrição-Inflamação, que pode levar à redução da produção de albumina, consumo e perda pelo tecido através de extravasamento capilar<sup>21</sup>, com redução não só dos estoques de proteína, mas também de gordura corporal, frequentemente associado a uma redução da capacidade funcional e complicações nutricionais e metabólicas<sup>22</sup>. Pacientes em hemodiálise que se encontram inscritos na lista de espera do transplante renal e que apresentam o índice de massa corporal (IMC) abaixo de 20 Kg/m<sup>2</sup> ou perda muscular ou emagrecimento não intencionado, apresentam mortalidade mais elevada<sup>23</sup>. O estado nutricional dos pacientes com DRC não deve ser negligenciado, sendo um importante determinante de desfechos clínicos e um dos principais preditores de morbidade e mortalidade em pacientes dialíticos.

### 1.3. Métodos para o diagnóstico do estado nutricional

O melhor método para diagnóstico da desnutrição é ainda motivo de muita discussão. Não há um marcador que seja capaz de avaliar o estado nutricional de pacientes renais crônicos isoladamente<sup>24</sup>. A Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral recomenda a associação de vários parâmetros na busca de um diagnóstico mais preciso<sup>25</sup>. Dentre os critérios de avaliação mais usados, destacam-se os métodos chamados de subjetivos (história clínica e exame físico) e os métodos objetivos (avaliação antropométrica, recordatórios alimentares, exames laboratoriais, bioimpedanciometria, DEXA - *Dual-energy X-ray Absorptiometry*)<sup>26,27</sup>.

Apesar das limitações, os índices antropométricos são considerados de fácil execução na prática clínica, especialmente o IMC. É calculado por meio da razão entre o peso corporal em quilogramas (Kg) e o quadrado da altura em metros (m) {Peso (Kg)/Estatura<sup>2</sup>(m)}. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a classificação nutricional descrita na Tabela 1.

**Tabela 1** - Classificação do estado nutricional segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (1998).

Classificação Nutricional	IMC
Magreza ou Desnutrição	< 18,5 Kg/ m <sup>2</sup>
Eutrofia	18,5 – 24,9 Kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso	25,0 – 29,9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau I	30,0- 34,9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau II	35,0 – 39,9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau III ou mórbida	≥ 40 Kg/m <sup>2</sup>

IMC = índice de massa corporal; Kg = quilogramas; m= metros

Fonte: Organização Mundial de Saúde<sup>28</sup>

O IMC pode apresentar algumas limitações como em situações de retenção hídrica, muito comum nos pacientes renais crônicos, e pode não conseguir diferenciar a depleção proteica em pacientes com aumento de gordura visceral<sup>29</sup>. No entanto, a Sociedade Internacional de Nutrição e Metabolismo Renal recomenda que um IMC menor que 23Kg/m<sup>2</sup> pode ser considerado um marcador de desnutrição na Síndrome de Desnutrição-Inflamação<sup>30</sup> e um preditor de risco aumentado de mortalidade em pacientes em tratamento dialítico regular<sup>31</sup>. Em um estudo realizado em 2011, com análise de um banco de dados de quase 10 000 receptores de transplante renal, observou-se que pacientes com IMC < 20mg/ Kg<sup>2</sup> apresentaram

uma maior tendência à mortalidade após o transplante<sup>32</sup>. Uma metanálise publicada em 2014, incluindo 11 estudos com um grande número de pacientes, apontou que os valores extremos de IMC, ou seja, os desnutridos e os obesos, estão relacionados a maior mortalidade dos receptores renais<sup>33</sup>. Outros métodos de análise corporal mais sofisticados, como a bioimpedância e o DEXA, possuem custo mais elevado e também apresentam limitações<sup>34</sup>.

Dentre os exames laboratoriais, a albumina sérica, o colesterol sérico e a contagem total de linfócitos são marcadores nutricionais utilizados em pacientes em geral e com DRC. A albumina é atualmente o marcador nutricional mais conhecido e estudado nos pacientes renais e também em vários outros grupos populacionais, estando relacionado com risco de internações e óbito<sup>35,36,37</sup>. A avaliação da albumina sérica pode apresentar algumas interferências, já que seus níveis podem estar reduzidos por causas não nutricionais, como em doenças hepáticas, feridas, queimaduras, infecções etc<sup>38</sup>. Além disso, como a meia-vida desta proteína é relativamente longa (cerca de 20 dias), a alteração da ingestão dietética pode ter uma ação muito sutil a curto prazo nas concentrações séricas<sup>39</sup>. Mesmo com as limitações do método, sua dosagem é um potente indicador do estado nutricional e do risco de mortalidade<sup>40</sup>, sendo o marcador mais usado nos estudos sobre nutrição em hemodiálise. A hipoalbuminemia é um marcador de desnutrição, comorbidades, inflamação e aterosclerose em pacientes com DRC em estágio terminal<sup>15,23,41,42,43</sup>. Alguns trabalhos mostram que os níveis séricos reduzidos de albumina são comuns antes e após o transplante renal e podem promover disfunção do enxerto se associados a inflamação crônica e proteinúria<sup>44,45</sup>.

O colesterol sérico também foi estudado nos pacientes renais crônicos e associado à desnutrição<sup>46,47</sup> e a redução do seu nível no sangue foi associada a menor sobrevida em pacientes em diálise<sup>48,49</sup>. A contagem total de linfócitos mede as reservas imunológicas temporárias do organismo<sup>50</sup>. O escore CONUT (*Controlling Nutritional Status*) é um sistema de pontuação validado desenvolvido para diagnóstico e acompanhamento do estado nutricional e considera três parâmetros nutricionais: albumina sérica, contagem periférica de linfócitos totais e colesterol total. Tal sistema vem se mostrando eficiente na avaliação nutricional e até no prognóstico de várias patologias, como neoplasias do rim e do trato gastrointestinal e doenças cardiovasculares<sup>48,51,52</sup>.

Nos últimos anos, na ausência de um único marcador nutricional eficaz, foram criados e validados alguns sistemas de pontuação para a classificação nutricional de pacientes com doença renal crônica, na tentativa de se obter ferramentas mais práticas e acuradas para um diagnóstico de desnutrição mais preciso<sup>30,47</sup>.

Dentre os sistemas de pontuação, o *Malnutrition-Inflammation Score* (MIS) foi elaborado para avaliar a presença e gravidade da síndrome de desnutrição-inflamação nos

pacientes em tratamento de hemodiálise ambulatorial. Foi desenvolvido um sistema de pontuação quantitativa, contendo dez componentes: mudança de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional, comorbidades e tempo em diálise, avaliação física de perda de gordura corporal e sinais de perda de massa muscular. cálculo do IMC, dosagem de albumina sérica e da capacidade total de ligação ao ferro. Para cada componente foi atribuída uma pontuação que variava de 0 (normal) a 3 (severamente anormal). A soma de todos os dez componentes do MIS variava de 0 (normal) a 30 (gravemente desnutrida); uma pontuação mais alta refletia um grau mais grave de desnutrição e inflamação<sup>53</sup>.

Posteriormente, o MIS se mostrou um sistema eficiente para a avaliação dos pacientes renais crônicos nos diversos estágios da doença, além do transplante renal, e considerado um preditor de sobrevida nesses pacientes<sup>53</sup>.

Muito dos escores de avaliação nutricional que vêm sendo criados são capazes de detectar os efeitos deletérios da desnutrição, como o maior risco de morte, com maior confiabilidade do que os parâmetros nutricionais de forma isolada, como o IMC, albumina sérica, dentre outros. Contudo, a utilização desses sistemas de pontuação de forma rotineira demanda tempo e não é prático na rotina dos serviços de diálise, muitas vezes sendo necessária a avaliação conjunta com outros profissionais, como nutricionistas, devendo-se assim avaliar cada caso e selecionar os pacientes que se beneficiarão da sua realização<sup>54</sup>.

## **1.4. Transplante renal e complicações associadas**

### **1.4.1. Transplante renal como opção terapêutica**

O Brasil é o segundo país em número de transplantes renais no mundo, com cerca de 5700 procedimentos realizados por ano, perdendo apenas para os Estados Unidos, que realiza aproximadamente 18000. Mas a quantidade do número de pacientes em lista de espera para o transplante renal vem aumentando significativamente, não só no Brasil, mas em todo o mundo. O país tem atualmente mais de 23 000 pacientes ativos na fila de espera por um transplante renal<sup>55,56</sup>.

O transplante é hoje uma opção de terapia bem estabelecida para a falência de órgãos em estágio avançado, como os rins. É considerado o melhor tratamento para pacientes com DRC terminal quando há necessidade de terapia renal substitutiva. Quando comparado a pacientes em tratamento de diálise, está associado a uma menor taxa de eventos cardiovasculares e de mortalidade, assim, como a uma melhor qualidade de vida<sup>57</sup>. Tais observações justificam as tentativas de aumentar o número de pacientes que se beneficiam de um transplante renal e

melhorar a sobrevida do enxerto<sup>58</sup>. Com o passar dos anos, houve um progresso importante com relação aos fatores associados ao transplante com melhores resultados de sobrevida do enxerto e do paciente: melhoria das técnicas cirúrgicas, avanços na análise imunogenética, melhores formas de preservação do órgão como máquinas de reperfusão, surgimento de novos medicamentos imunossupressores, estratégias para minimização da imunossupressão etc<sup>59</sup>.

Entretanto, as complicações após o procedimento ainda são significativas, sendo as principais causas de morte os eventos cardiovasculares, as neoplasias e as infecções, e as principais causas de perda do enxerto a recorrência da doença renal e a rejeição, falência do enxerto e mortalidade<sup>23</sup>. Um estudo de coorte retrospectivo realizado no Brasil com 10400 transplantados renais analisou as causas relacionadas à perda do enxerto e concluiu que a mais comum foi a morte com enxerto funcional (45%)<sup>60</sup>. Nos Estados Unidos, as doenças cardiovasculares correspondem à principal causa de óbito (14,6% das causas conhecidas), seguido das causas infecciosas (8,2%) e das neoplasias (5,4%). No Brasil, as infecções ocupam o primeiro lugar<sup>60,61</sup>.

Outro estudo brasileiro publicado em 2018 com 1873 receptores de transplante renal, também apontou a infecção como causa de óbito mais prevalente nos primeiros cinco anos após o procedimento (53%), seguida das doenças cardiovasculares (24%), e ainda associou o óbito a fatores de risco demográficos e socioeconômicos, como diabetes, tempo em diálise, número de internações e consultas, função tardia do enxerto etc. Cerca de 25% de todas as mortes de pacientes relatadas nesse estudo ocorreram durante o primeiro trimestre após o transplante renal e 45% no primeiro ano de transplante. Dentre as infecções mais comuns, foram apontadas a pneumonia e a sepse. Dessa forma, é recomendado que toda a equipe de um centro transplantador compreenda as causas de óbito e perda do enxerto, visando melhorar os desfechos a longo prazo. O aumento do risco e a gravidade da infecção são explicados por muitos fatores, incluindo a condição nutricional do receptor, a ocorrência de complicações cirúrgicas, a possibilidade de transmissão de infecção do doador para o receptor, excesso de imunossupressão, dentre outros<sup>62</sup>.

Uma outra complicação importante relacionada à redução do tempo de sobrevida do enxerto é a função tardia do enxerto (DGF, *delayed graft function*) e refere-se à injúria renal isquêmica que ocorre na primeira semana de transplante. Diante da ausência de uma função renal adequada imediatamente após o procedimento, há a necessidade da realização de uma ou mais sessões de diálise. A DGF está associada a maiores taxas de rejeição celular aguda no primeiro ano, insuficiência renal e a uma menor sobrevida do enxerto. É mais prevalente em receptores que receberam rim de doador falecido e apresenta vários fatores associados, como a origem do rim, idade e nível de creatinina do doador, comorbidades do paciente, fatores per-



operatórios, tempo de isquemia fria etc. e continua sendo uma barreira importante para um transplante bem sucedido<sup>63,64</sup>.

#### **1.4.2. Rejeição aguda e crônica**

A rejeição aguda é uma das principais causas de disfunção do enxerto renal. Existem duas formas histológicas principais de rejeição aguda, aquela mediada por células T, chamada de rejeição celular (TCMR, *T-cell mediated rejection*) e rejeição ativa mediada por anticorpo (AMR, *antibody mediated rejection*). A TCMR aguda é causada por células T que se ligam aos antígenos de histocompatibilidade do doador presentes nos túbulos, interstícios, vasos e glomérulos do enxerto renal. Já a AMR aguda é causada pela ligação de anticorpos circulantes a aloantígenos presentes nas células endoteliais do enxerto, o que resulta em inflamação, dano celular e, finalmente, disfunção do enxerto. Tais antígenos incluem mais comumente antígenos leucocitários humanos (HLA, *Human Leukocyte Antigen*) de classe I e classe II e, em receptores de transplantes incompatíveis com ABO, antígenos de grupos sanguíneos ABO<sup>65,66</sup>. A AMR ativa crônica, reconhecida pela primeira vez em 2001, é agora considerada uma categoria distinta. Ela geralmente se desenvolve tardiamente (mais de 6 meses após o transplante) e pode ocorrer em pacientes com ou sem histórico de AMR ativa<sup>67,68</sup>. Mesmo nos pacientes que recuperam a função renal com a terapia direcionada, os episódios de rejeição podem ter um impacto negativo na sobrevida do enxerto a longo prazo e assim constituem uma barreira ao sucesso do transplante renal<sup>44,69</sup>.

#### **1.4.3. Transplante renal e nutrição**

Os pacientes em fila ou em preparo para o transplante renal frequentemente apresentam alterações nutricionais importantes e podem se tornar desnutridos devido a falência orgânica e sintomas associados. Após um transplante renal bem sucedido, espera-se que a ingesta desses pacientes melhore e que, gradualmente, eles adquiram um estado nutricional adequado<sup>70</sup>. Diante disso, pouca importância ainda é dada a esse assunto no primeiro ano do procedimento e a prevalência de pacientes desnutridos antes e após o transplante e a influência do estado nutricional nos desfechos após o procedimento ainda são subestimados. A presença de desnutrição no transplante renal associa-se a maior morbidade e mortalidade pós-cirúrgica e alguns estudos mostram uma prevalência de 15% a 23% dos receptores com IMC < 21<sup>71,72</sup>. Além das complicações após o tratamento, como as rejeições e infecções, o estado nutricional

é considerado um importante determinante de desfechos clínicos nos pacientes transplantados<sup>23,73</sup>.

A desnutrição é um fator de risco conhecido para distúrbios de cicatrização e precisa ser diagnosticada e corrigida, preferencialmente, no pré-operatório. Uma abordagem nutricional precoce do paciente pode levar a redução de morbidade e custos desnecessários por internações prolongadas<sup>73,74</sup>. As complicações cirúrgicas relacionadas ao transplante estão associadas a uma maior demanda de proteínas e o uso de corticosteroides pode aumentar o catabolismo proteico. O principal objetivo do manejo nutricional antes do transplante, visa melhorar os desfechos a curto e longo prazo e a manutenção do estoque visceral de proteínas, a promoção de uma cicatrização eficiente da ferida operatória e a prevenção de infecções e complicações eletrolíticas<sup>22,75</sup>. Nessa fase, pode-se observar uma maior demanda nutricional, relacionada ao estresse metabólico da cirurgia associada a medicações imunossupressoras em doses elevadas, que podem promover um catabolismo proteico expressivo. Os corticosteroides promovem o aumento da gliconeogênese hepática e um maior catabolismo de proteínas e aminoácidos. Todos esses efeitos, em um paciente previamente desnutrido, provocam complicações significativas na fase imediata após o transplante. Com doses mais elevadas de corticosteroides para o tratamento de rejeição aguda, o hipercatabolismo proteico pode ocasionar uma produção excessiva de ureia<sup>34,76,77</sup>. A desnutrição pode provocar uma redução da imunidade e conseqüentemente um aumento no risco de desenvolvimento de infecções, além de dificuldade de cicatrização.

Pacientes com doença renal crônica apresentam uma deficiência de algumas substâncias como zinco, piridoxina, ácido fólico, vitamina C, além de aminoácidos como arginina e glutamina, o que pode ocasionar alterações no sistema imunológico e uma maior dificuldade de cicatrização de feridas<sup>76,77</sup>. Apesar da taxa de mortalidade relacionada a infecções ter reduzido de forma significativa ao longo dos anos, ainda permanece como causa importante de risco para o enxerto e o paciente<sup>78</sup>. A hipoalbuminemia no período inicial do transplante renal é associada a uma maior incidência de complicações, dentre elas a dificuldade de cicatrização, risco aumentado de infecções e disfunção do enxerto<sup>23,42,81, 82, 83</sup>.

## **1.5. Protocolo de Imunossupressão utilizado no Hospital Universitário Ciências Médicas de Minas Gerais (HUCM-MG).**

### **1.5.1. Indução com anticorpo policlonal timoglobulina (rATG)**

Conforme protocolo praticado no HUCM-MG, a terapia de indução é realizada com rATG e está indicada para os pacientes com painel de reatividade de anticorpos (PRA) acima de 50%, com anticorpos anti-HLA doador-específicos (DSA) ou re-transplantes. O medicamento é iniciado ao início do procedimento cirúrgico e administrada durante 4 horas. A dose inicial estabelecida é de 1mg/kg até 3,5 a 4,5 mg/kg entre 3 e 5 dias. As demais doses são definidas de acordo com a concentração sérica de linfócitos e plaquetas<sup>84</sup>.

### **1.5.2. Esquema tríplice de imunossupressão**

O tratamento de manutenção realizado é um esquema de terapia tríplice usando 0,25 a 0,3 mg/kg de Tacrolimo (TAC) (Laboratório Libbs, São Paulo, Brasil) ou, em pacientes HLA idênticos, 5 a 8 mg/kg/dia Ciclosporina A (CyA) (Biosintética, São Paulo, Brasil). Juntamente com TAC ou CyA é administrado inicialmente 0,5 mg/kg de prednisona (Meticorten, Laboratório Shering-Plough, São Paulo, Brasil) e Micofenolato de sódio (MPA) (Laboratório Novartis, Basileia, Suíça) na dose de 720 mg, 2 vezes ao dia. Todas as drogas imunossupressoras foram distribuídas aos pacientes pelo SUS<sup>84</sup>.

### **1.5.3. Tratamento de resgate**

Na presença de algum efeito adverso pelos inibidores de calcineurina, detectados por biópsia ou em caso de diarreia, dor abdominal, perda de peso, câncer de pele, re-infecção por citomegalovírus, poliomavírus ou papiloma vírus, a troca da medicação é avaliada. Esses pacientes são convertidos para MPA e Azatioprina (Laboratório Aspen Pharma, Serra/ES, Brasil). Nos pacientes com nefrotoxicidade por CyA ou TAC comprovada por biópsia renal, realiza-se a troca por Sirolimus (Laboratório Pfizer, São Paulo, Brasil) ou por Everolimus (Laboratório Novartis, Basileia, Suíça). Naqueles com efeitos colaterais importantes como proteinúria, linfocele e dislipidemia grave ligados ao uso de Sirolimus ou Everolimus, realiza-se a conversão da imunossupressão para MPA ou Azatioprina. Nos pacientes portadores de osteonecrose, o medicamento prednisona é suspenso.

Em caso de sintomas clínicos de rejeição, os pacientes são submetidos a biópsia do enxerto no centro de transplante do HUCM-MG e o sangue é coletado para a realização do exame de painel de reatividade de anticorpos anti-HLA. Pacientes com rejeição celular são tratados com metilprednisona ou imunoterapia com rATG, dependendo dos resultados anatomopatológicos e imunológicos. Aqueles com rejeição humoral, são tratados com combinação de plasmaférese, MPA e rATG. Considera-se a reversão da rejeição caso haja o retorno dos valores de creatinina sérica dentro do período de 20 dias após a terapêutica<sup>84</sup>.

## 2. JUSTIFICATIVA

O estado nutricional é um fator determinante para os desfechos clínicos do paciente com DRCT. O aumento do peso corporal é uma alteração comum após o transplante e a obesidade nesse período é amplamente estudada, enquanto a prevalência de pacientes desnutridos antes e após o transplante e a influência do estado nutricional nos desfechos após o procedimento ainda são subestimados, principalmente no Brasil. A avaliação nutricional antes da realização do transplante é imprescindível para identificar os pacientes desnutridos e, assim, indicar medidas preventivas e apontar uma terapia mais direcionada, considerando que pouca atenção é dada aos marcadores nutricionais e à composição corpórea dos pacientes após o transplante.

O Brasil se encontra no segundo lugar mundial em número absoluto de transplante renal, perdendo somente para os Estados Unidos. Entretanto, o elevado número de transplantes não atende às necessidades da população brasileira, que tem atualmente mais de 23 000 pacientes ativos na fila de espera por um transplante renal. Diante da escassez de órgãos disponíveis para doação é importante reduzir a probabilidade de um novo transplante. O número de pacientes na lista tem aumentado, incluindo pacientes que necessitam de um re-transplante, o que acarreta um maior risco maior de complicações pela alteração do perfil imunológico por se tornarem mais sensibilizados, além das relacionadas ao processo cirúrgico.

As complicações após o transplante renal, como intercorrências cirúrgicas, DGF, infecções e rejeições ainda são significativas, estando relacionadas a uma menor taxa de sobrevida do enxerto e do paciente e podem estar associadas ao estado nutricional antes do transplante. Sendo assim, a detecção do estado nutricional torna-se essencial, não somente para a recuperação nutricional do receptor, mas visa a prevenção das complicações após a cirurgia para aumentar a sobrevida do enxerto renal. Tal conduta é considerada de fundamental importância não somente na melhoria dos resultados dos receptores, mas também para aqueles pacientes em lista de espera do transplante renal.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Avaliar o impacto do estado nutricional dos receptores antes do transplante renal na função renal, desfechos clínicos, sobrevida do enxerto e risco de morte do paciente.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Elaborar uma tabela de pontuação do estado nutricional com base nas medidas antropométricas, dados laboratoriais e clínicos dos pacientes.
- Classificar os pacientes de acordo com a pontuação obtida na análise do estado nutricional.
- Avaliar o perfil demográfico dos pacientes com base no estado nutricional.
- Avaliar a associação entre o estado nutricional e a função renal após o transplante.
- Avaliar a associação do estado nutricional e as complicações após o transplante, tais como a incidência de DGF e infecção, episódios de rejeição e perda do enxerto.
- Avaliar os preditores para a perda do enxerto, incluindo o estado nutricional.
- Calcular as taxas de sobrevida do enxerto com base no estado nutricional.
- Avaliar o risco de morte com base no estado nutricional dos pacientes transplantados.

#### 4. REFERÊNCIAS

1. Bastos M, Bregman R, Kirsztajn G. Doença renal crônica: Frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(2):248–53.
2. Zoccali C, Tripepi G, Dounousi E, Mallamaci F. Chronic Kidney Disease (CKD) as a systemic disease: Whole body autoregulation and inter-organ cross-talk. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(2–3):134–41.
3. Fukagawa M, Komaba H. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Asia. *Kidney Dis.* 2017;3(1):1–7.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
5. KDIGO. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):9.
6. Inker L, Astor B, Fox C, Isakova T, Lash J, Peralta C, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713–35.
7. Kirsztajn G, Salgado Filho N, Draibe S, Pádua Netto M, Thomé F, Souza E, et al. Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):63–73.
8. Saran R, Robinson B, Abbott K, Agodoa L, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):A7–8.
9. Hill N, Fatoba S, Oke J, Hirst J, Callaghan A, Lasserson D, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(7):1–18.
10. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260–72.
11. Brazilian Society of Nephrology. Censo de diálise SBN 2018. [acesso em 18 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
12. Webster A, Nagler E, Morton R, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238–52.
13. Wang V, Vilme H, Maciejewski ML, Boulware LE. The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Semin Nephrol.* 2016 Jul 1;36(4):319–30.
14. Alcade P, Kirsztajn G. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. *Brazilian J Nephrol.* 2018;40(2):122–9.

15. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1765–76.
16. Carrero J, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr*. 2018;28(6):380–92.
17. Zha Y, Qian Q. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*. 2017;9(3):1–19.
18. Lochs H, Allison S, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr*. 2006;25(2):180–6.
19. Netto M, Alves-Filho G, Mazzali M. Nutritional Status and Body Composition in Patients Early After Renal Transplantation. *TPS*. 2012;44(8):2366–8.
20. Kopple J. Mc Collum Award Lecture , 1996: Protein-energy malnutrition in maintenance dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1544–57.
21. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin Nutr*. 2001;20(3):265–9.
22. Veroux M, Corona D, Sinagra N, Tallarita T, Ekser B, Giaquinta A, et al. Nutrition in kidney transplantation. *Int J Artif Organs*. 2013;36(10):677–86.
23. Molnar M, Streja E, Kovesdy C, Bunnapradist S, Sampaio M, Jing J, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant*. 2011;11(4):725–36.
24. Kamimura M, Draibe S, Cuppari L, Sigulem D. Methods of body composition assessment in patients undergoing hemodialysis. *Rev Nutr*. 2004;17(1):97–105.
25. Mueller C, Compher C, Ellen D. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *J Parenter Enter Nutr*. 2011;35(1):16–24.
26. Vegine P, Fernandes A, Torres M, Silva M, Avesani C. Assessment of methods to identify protein-energy wasting in patients on hemodialysis. *Brazilian J Nephrol (Jornal Bras Nefrol)*. 2011;33(1):55–61.
27. Combe C, McCullough K, Asano Y, Ginsberg N, Maroni B, Pifer T. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(SUPPL. 2):39–46.
28. Nuttall FQ. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117–28.
29. Cuppari L, Kamimura M. Nutritional evaluation in chronic kidney disease: challenges in clinical practice. *Brazilian J Nephrol (Jornal Bras Nefrol)*. 2009;31(1 Suppl 1):21–7.



30. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391–8.
31. Salahudeen A. Obesity and survival on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(5):925–32.
32. Streja E, Molnar M, Kovesdy C, Bunnapradist S, Jing J, Nissenson A, et al. Associations of pretransplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1463–73.
33. Ahmadi S, Zahmatkesh G, Streja E, Molnar M, Rhee C, Kovesdy C, et al. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;40(4):315–24.
34. Pupim L, Cuppari L, Ikizler T. Nutrition and metabolism in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006;26(2):134–57.
35. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick R, Kuwae N, McAllister C, Alcorn H, Kopple J, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: Time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(9):1880–8.
36. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum Albumin Level on Admission as a Predictor of Death, Length of Stay, and Readmission. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):125–30.
37. Alp Ikizler T. The use and misuse of serum albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(9):1375–7.
38. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, et al. Increased Vascular Permeability: a Major Cause of Hypoalbuminaemia in Disease and Injury. *Lancet.* 1985;325(8432):781–4.
39. Kirsch R, Frith L, Black E, Hoffenberg R. Regulation of albumin synthesis and catabolism by alteration of dietary protein. *Nature.* 1968;217(5128):578–9.
40. Parekh R, Plantinga L, Kao W, Meoni L, Jaar B, Fink N, et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int.* 2008;74(10):1335–42.
41. Yang S, Choi J, Kwon O. The impact of pretransplantation serum albumin levels on long-term renal graft outcomes. *Transplant Proc.* 2013;45(4):1379–82.
42. Guijarro C, Massy Z, Wiederkehr M, Ma J, Kasiske B. Serum albumin and mortality after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(1):117–23.
43. van Ree RM, Oterdoom L, de Vries A, Gansevoort R, van der Heide Jaap J, van Son W, et al. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(1):246–53.
44. Tait B, Süsal C, Gebel H., Nickerson P., Zachary A, Claas FH, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and Non-HLA antibodies

in transplantation. *Transplantation*. 2013;95(1):19–47.

45. Pestana J. Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center - Hospital do Rim. *J Bras Nefrol*. 2017;39(3):287–95.

46. Kilpatrick R, McAllister C, Kovesdy C, Derose S, Kopple J, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):293–303.

47. Hwang J, Ryu J, An J, Kim C, Kim H, Yang J, et al. Pretransplant malnutrition, inflammation, and atherosclerosis affect cardiovascular outcomes after kidney transplantation. *Dialysis and Transplantation*. *BMC Nephrol*. 2015;16(1):1–12.

48. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;61(5):1887–93.

49. Kopple J. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1 SUPPL. 2):66–70.

50. Cuppari L. *Nutrição clínica no adulto*. 2 ed. São Paulo; 2005.

51. Kang H, Seo S, Kim W, Yun S, Lee S, Kim W, et al. Prognostic Impact of Nutritional Status Assessed by the Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients with Surgically Treated Renal Cell Carcinoma. *Nutr Cancer*. 2018;70(6):886–94.

52. Sun X, Luo L, Zhao X, Ye P. Controlling Nutritional Status (CONUT) score as a predictor of all-cause mortality in elderly hypertensive patients: A prospective follow-up study. *BMJ Open*. 2017;7(9):1–8.

53. Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Block G, Humphreys M. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1251–63

54. Fiedler R, Jehle P, Osten B, Dorligschaw O, Girndt M. Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3812–7.

55. Piovesan A, Nahas WC. Estado atual do transplante renal no Brasil e sua inserção no contexto mundial. *Rev Med*. 2018;97(3):334–9.

56. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes - Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: JANEIRO / SETEMBRO - 2019 [acesso em 12 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-jan-set-leitura.pdf>

57. Kaballo MA, Canney M, O’Kelly P, Williams Y, O’Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2018;11(3):389–93.

58. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093–109.

59. Abramowicz D, Oberbauer R, Heemann U, Viklicky O, Peruzzi L, Mariat C, et al. Recent advances in kidney transplantation: A viewpoint from the Descartes advisory board. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1699–707.
60. Ferreira F, Cristelli M, Paula M, Proença H, Felipe C, Tedesco-Silva H, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *J Nephrol*. 2017;30(4):601–6.
61. Awan A, Niu J, Pan J, Erickson K, Mandayam S, Winkelmayr W, et al. Trends in the causes of death among kidney transplant recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol*. 2018;48(6):472–81.
62. Ruppel P, Felipe C, Medina-Pestana J, Hiramoto L, Viana L, Ferreira A, et al. The influence of clinical, environmental, and socioeconomic factors on five-year patient survival after kidney transplantation. *Brazilian J Nephrol (Jornal Bras Nefrol)*. 2018;40(2):151–61.
63. Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron*. 2018 ; 140(2): 94–98
64. Freitas M, Lima L, Couceiro T, Silva W, Andrade J, Freitas M. Perioperative factors associated with delayed graft function in renal transplant patients. *J Bras Nefrol*. 2018;40(4):360–5.
65. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018;18(2):293–307.
66. Mauiyyedi S, Crespo M, Bernard Collins A, Schneeberger E, Pascual M, Saidman S, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):779–87.
67. Mauiyyedi S, Della Pelle P, Saidman S, Collins A, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Chronic humoral rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):574–82.
68. Regele H, Böhmig G, Habicht A, Gollowitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: A contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(9):2371–80.
69. Neuberger J, Bechstein W, Kuypers D, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: A guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group. Vol. 101, *Transplantation*. 2017. 1–56 p.
70. Saxena A, Sharma R, Gupta A. Graft function and nutritional parameters in stable postrenal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(2):356–61.
71. Molnar M, Keszei A, Czira M, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, et al. Evaluation of the Malnutrition-Inflammation Score in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):102–11.

72. Djukanovic L. Co-morbidity and kidney graft failure--two main causes of malnutrition in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(90005):68v – 70.
73. Van den Ham E, Kooman J, Christiaans M, Nieman F, Van Hooff J. Weight changes after renal transplantation: A comparison between patients on 5-mg maintenance steroid therapy and those on steroid-free immunosuppressive therapy. *Transpl Int*. 2003;16(5):300–6.
74. Kavalukas S, Barbul A. Nutrition and wound healing: An update. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(SUPPL. 1 S):38–43.
75. Hasse J. Nutrition assessment and support of organ transplant recipients. *J Parenter Enter Nutr*. 2001;25(3):120–31.
76. Mlinšek G. Nutrition after kidney transplantation. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;14(2016):47–8.
77. Tritt L. Nutritional Assessment and Support of Kidney Transplant Recipients. *J Infus Nurs*. 2004;27(1):45–51.
78. Molnar M, Czira M, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, et al. Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):101–8.
79. Papini H, Santana R, Ajzen H, Ramos O, Pestana J. Alterações metabólicas e nutricionais e orientação dietética para pacientes submetidos a transplante renal. *J bras nefrol*. 1996;18(4):356–68.
80. Yalci A, Celebi Z, Ozbas B, Sengezer O, Unal H, Memikoğlu K, et al. Evaluation of Infectious Complications in the First Year after Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(5):1429–32.
81. Martins C, Pecoits-Filho R, Riella M. Nutrition for the post-renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(6):1650–4.
82. Oh I, Park J, Lee C, Kang C, Kim G. Prognostic significance of 1-year serum albumin levels within the normal range after kidney transplantation. *Artif Organs*. 2015;39(11):965–72.
83. Dahlberg R, Muth B, Samaniego M, Hofmann R, Pirsch J, Djamali A. One-year serum albumin is an independent predictor of outcomes in kidney transplant recipients. *J Ren Nutr*. 2010;20(6):392–7.
84. Lasmar M, Dutra R, Nogueira-Machado J, Fabreti-Oliveira R, Siqueira R, Nascimento E. Effects of immunotherapy induction on outcome and graft survival of kidney-Transplanted patients with different immunological risk of rejection. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–9.

## 5. ARTIGO ORIGINAL

### **Pretransplant malnutrition risk score: a simple and useful tool for predicting kidney transplant outcomes**

Santos MRO<sup>1,2</sup>, Lasmar MF<sup>1,2</sup>, Nascimento E<sup>2,3</sup>, Fabreti-Oliveira RA<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of the Faculty of Medical Science, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup>Faculty of Medical Sciences, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>3</sup>IMUNOLAB – Laboratory of Histocompatibility, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

#### **Autor correspondente:**

Raquel Fabreti-Oliveira

Av. Bernardo Monteiro, 971, 11º andar, CEP 30150283 Belo Horizonte/MG, Brazil.

Telefax: 55 31 3274 6160

Email: [raquel.fabreti@cienciasmedicasmg.edu.br](mailto:raquel.fabreti@cienciasmedicasmg.edu.br)

**Nome do periódico:** Nephrology Dialysis and Transplantation

**Data da submissão:** 25 de fevereiro de 2020

## ABSTRACT

### Background

The prevalence of malnourished patients before transplantation and the influence of malnutrition on graft and patient outcomes remain underestimated, despite being associated with higher postoperative morbidity and mortality. This study aimed to develop an easy nutritional screening tool and evaluate the impact of the nutritional status on clinical outcome, graft survival (GS) and mortality risk in kidney transplant patients (KTP).

### Methods

In this retrospective cohort study including 451 KTP, we developed a score by using anthropometric, clinical, and laboratory measures performed in the pretransplant evaluation. The sum of all components of the score ranged from 0 to 12 points. The patients were stratified into 3 groups according to the final score: G1 (0 or 1 point) = low risk, G2 (2 to 4 points) = moderate risk, and G3 ( $\geq 5$  points) = high risk of malnutrition.

### Results

Stratifying the 451 patients based on the pretransplant risk score, G1, G2, and G3 were composed of 90, 292, and 69 patients, respectively. Patients from G1 maintained the lowest serum creatinine levels at hospital discharge when compared with others ( $p=0.012$ ). The incidence of infection in the patients from G3 had was higher than patients from G1 and G2 ( $p=0.030$ ). G3 recipients showed worse GS than G1 patients ( $p=0.044$ ). G3 patients showed almost threefold higher risk for graft loss (HR 2.94, 95% CI 1.084-7.996).

### Conclusions

KTP with higher malnutrition risk score were associated with worse outcomes and GS. The nutritional screening tool is easy to be used in clinical practice to evaluate the patient in preparation for kidney transplant.

**Keywords:** kidney transplantation, malnutrition, nutrition assessment, renal dialysis, chronic renal insufficiency

**Key Learning Points**

The role of malnutrition in kidney transplant recipient and the influence of malnutrition on outcomes after transplantation are not widely investigated. Posttransplant complications remains high and strategies to improve long-term graft survival and to reduce the need for a new transplant is paramount. Thus, in this study, we aimed to develop an easy nutritional screening tool for pre-transplant patients and to evaluate the influence of malnutrition on graft and recipient outcomes after kidney transplantation. Results showed that patients with a higher risk of malnutrition had worse graft survival and higher incidence of infections. We believe that our study makes a significant contribution to the literature because it is the first to evaluate the predictive power of poor nutritional status on graft and patient outcomes by using a simple score based on routine objective measurements. The study has potential application for the pre-transplant evaluation of recipients. The findings of this study are relevant to the scope of your journal and will be of interest to your readership.

## Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is considered a worldwide public health problem with an increasing incidence and prevalence each year[1,2]. Annual costs for the treatment of CKD and end-stage renal disease (ESRD), including disease diagnosis and renal replacement therapy (RRT), and treatment of associated diseases are very high[3]. In patients with ESRD, malnutrition can occur in a large proportion, ranging from 18% to 75%[4], as a consequence of several factors, and such patients usually present increased catabolism with reduction in lean body mass and fat [5,6,7,8,9]. In addition, a concomitant malnutrition-inflammation complex syndrome, an important risk factor for cardiovascular disease and mortality, can occur[10]. The nutritional status of these patients cannot be overlooked, being an important determinant of clinical outcomes in patients with CKD and one of the main predictor factors for morbidity and mortality in dialysis patients[11]. The best method for malnutrition diagnosis is still a matter of great discussion. Although the foregoing measures of nutritional status have practical value, each of these methods has limitations[12,13,14].

In the last decades, graft and patient survival have improved; however, post-transplant complications remain high[15,16,17]. The demand for kidney transplants far exceeds the supply of available organs, causing a persistent increase in the number of patients on the waiting list with a parallel increase in the waiting time for cadaveric kidney transplant. Increasing long-term graft survival and reducing the need for a new transplant are paramount, not only in improving patient outcomes, but also for those awaiting a graft[18]. Patients on the waiting list or preparing for kidney transplantation often have significant nutritional changes and may become malnourished due to organ failure and associated symptoms. Following a successful kidney transplant, improved intake and gradual enhancement of adequate nutritional status are expected on these patients[19].

The malnutrition in kidney transplant is associated with higher postoperative morbidity and mortality[20]. Some studies showed a prevalence of 15% to 23% of recipients with body mass index (BMI) less than 21[21]. In addition to post-treatment complications, such as rejections and infections, nutritional status may be an important determinant of clinical outcomes in transplant patients. Little is known about the role of malnutrition in kidney transplant recipient. Moreover, the prevalence of malnourished patients before and after transplantation and the influence of malnutrition on outcomes after the procedure are still underestimated. Many of the nutritional assessment scores are capable of detecting the deleterious effects of malnutrition. However, these scoring systems often require specific subjective assessments, so they are time consuming and not practical in everyday routine of dialysis services or due to require an evaluation of an expert, such as nutritionists and/or nutrologist physicians[22,23,24,25,26].

The aim of this investigation was to develop an easy and rapid nutritional screening tool, based only on routine objective measurements, capable of identifying the nutritional risk and evaluate its impact on the clinical outcome, graft survival and mortality risk in kidney transplant patients.



## **Materials and Methods**

### *Patients and study design*

This retrospective cohort study, consisting of a convenience sample with adequate sample size to meet the aim of the study composed by 451 kidney recipients (292 males and 159 females) transplanted with kidney from deceased or living donors. These patients were selected from a total of 618 kidney transplant recipients based on the inclusion criteria aged >18 and <65 years, who underwent clinical and laboratory evaluation and direct measurement of weight and height before the surgery. Patients with incomplete medical records and those involved in other clinical studies were excluded. The transplants period was between 2008 and 2018 in the Transplantation Center of the University Hospital of the Faculty of Medical Sciences (UHFMS), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. In order to avoid bias in data collection, all patient information necessary for the study was collected from the medical records by only two trained people. This study was approved by the ethics committee of the Faculty of Medical Sciences (permit no. 2.122.409) and conducted based on principles of the Declaration of Istanbul. Informed consent has been obtained from the subjects and the procedures followed were in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013.

### *Immunosuppression therapy*

Induction immunosuppressive therapy with thymoglobulin (Genzyme, Mississauga, Canada) was used in retransplanted, hypersensitized, and sensitized patients with donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies (DSA). For the maintenance therapy, a three-drug regimen that included tacrolimus (Libbs Laboratory, São Paulo, Brazil) or cyclosporine A (Biosintética, São Paulo, Brazil), corticosteroid prednisone (Eurofarm, São Paulo, Brazil), and mycophenolic sodium (Novartis, Basel, Switzerland) was used. This maintenance immunosuppressive protocol was adjusted for patients who had adverse effects of calcineurin inhibitors proved by biopsy, diarrhea and abdominal pain, weight loss, or skin cancer or when virus reinfection by cytomegalovirus, polyomavirus, or human papilloma virus was detected[27]. The graft function was evaluated based on measured using serum creatinine levels.

### *Patients follow-up*

The patients were monitored after the kidney transplantation weekly in the first month, every 15 days in the second month, every 30 days from the third month to the first year, every 2 months during the second year, and every 3 months after the second year of transplantation. Patients were evaluated by a nephrologist and laboratory tests were performed to monitor kidney function, blood counts, electrolytes, glucose level, liver function, drug levels etc. Other tests were also ordered whenever necessary, such as other laboratory tests, ultrasound, immunologic tests and kidney biopsy.

### *Nutrition score*

We developed a practical and objective score using pretransplant available data, based on the Malnutrition Inflammation Score (MIS), described in prospective studies[28]. The score proposed in

this study is a simplification of the validated MIS score. The scores for pretransplant malnutrition risk (PTMR) were calculated using anthropometric data, laboratory tests, and clinical conditions (Table 1) available in all pretransplant kidney patient's medical records.

Anthropometric data were assessed using BMI {ratio of dry weight in kilograms (kg)/height in meters squared (weight [kg]/height<sup>2</sup> [m])}. BMI may be used to assess malnutrition, especially when it is less than 23Kg/m<sup>2</sup>[10]. The laboratory tests included serum albumin, cholesterol levels, and total lymphocyte count, which are nutritional markers used in patients with CKD and can be considered efficient markers of nutritional status and associated with CKD patient's prognosis. These tests were performed by the UHFMS laboratory before transplant procedure.

Clinical data included preexisting comorbid conditions and time of patient on dialysis. Each component was classified according to its severity, from 0 to 2 points. The sum of all components of PTMR score ranged from 0 to 12 points. The patients were evaluated and stratified into three groups: group 1 (G1): 0 or 1 point, group 2 (G2): 2 to 4 points, and group 3 (G3): 5 or more points. A higher score showed a more severe pretransplant risk of malnutrition and inflammation.

Based on these clustering criteria, the G1, G2, and G3 were composed of 90, 292, and 69 patients, respectively. The median time on RRT used as clinical data for grouping the patients was 9.0 (0 to 11), 20.5 (12 to 23), and 48.0 (24 to 73) months in G1, G2, and G3, respectively. The distribution of RRT type for G1, G2, and G3 respectively, was hemodialysis (75.56%, 94.48%, 89.86%), peritoneal dialysis (7.78%, 5.52%, 10.14%), and preemptive transplant (16.67%, 0.0%, 0.0%). The main causes of ESRD for patients from G1, G2, and G3 were, respectively, undetermined (47.78%, 46.05%, 49.28%), chronic glomerulonephritis (26.67%, 15.12%, 11.59%), diabetes mellitus (0.0%, 17.87%, 13.04%), autosomal polycystic kidney disease (11.11%, 6.19%, 7.25%), hypertensive nephropathy (5.56%, 9.62%, 11.59%), and others (8.89%, 5.15%, 7.25%).

### *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed using anthropometric, clinical, laboratory and immunogenetic information of recipients and their donors from databases with the SPSS analysis program for Windows version 18.0 (Chicago, IL, US). Differences were considered statistically significant if p value <0.05. The continuous numerical variables were submitted to normal distribution analysis by the Kolmogorov-Smirnov test. The comparison of means was performed using F test by one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post hoc test. For variables with non-normal distribution, the comparison was made using the Kruskal-Wallis test. For the comparison of categorical variables, the chi-square test was used. Graft and patient survival analyses were performed using the Kaplan-Meyer method, and the comparison among the three groups was made by log-rank test. Cox multivariate model of proportional risks (hazard ratio – HR) was used to define predictive factors for the risk of graft failure. For the Cox regression analysis, the dependent variable was the time between the date of transplant to the last date of follow-up or occurrence of graft loss. The independent variables were demographic characteristics, clinical and laboratory data, and outcome. The significant

independent variables ( $p > 0.25$ ) were used into the model by the hierarchical method. The HR (95% confidence interval) values were used to identify the effects of independent variables on the risk of graft loss. The importance of each variable in the model was assessed using the Wald test, and the assumption of proportionality of risk was assessed by analyzing the Schoenfeld residuals.

## Results

### *Demographic characteristics and clinical data*

We developed a score for the assessment of nutritional risk in pretransplant patients based on anthropometric, laboratory, and clinical data (Table 1). The demographic characteristics and clinical data of the patients are shown in Table 2. No statistical difference was found in the proportion of men and women in the three groups (Table 2). The mean age at the date of the transplant was 40.73, 44.85, and 45.71 for G1, G2, and G3, respectively. The patients from G2 and G3 had a mean age greater than those from G1 ( $p = 0.013$ ) (Table 2). In G1, the majority of patients (84.4%) received kidney from living donors, and in group 3, most of the patients (63.77%) received kidney from deceased donors ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

No statistical difference was found among the three groups for the variables donor age, ABO blood group, retransplantation, and risk for antibody mediated-rejection (Table 2). For patients who received kidney from a deceased donor, no statistical differences were found among the three groups for cold ischemia time and transplantation with donor with expanded criteria (Table 2). Considering the HLA-A, -B, and -DRB1 compatibility, based on the number of HLA mismatching (0 to 6), patients from G1 had better HLA compatibility with their donors than patients from G2 and G3 ( $p = 0.003$ ) (Table 2).

### *Outcomes associated with Nutrition score*

No statistical difference was observed in patients with delayed graft function (DGF) incidence for those recipients that received kidney from a deceased donor (Table 3). The proportion of infection episodes by cytomegalovirus, urinary tract infection by any etiologic agent, and polyomavirus was not statistically different among the three groups (Table 3). However, when the incidence of infection and the immunotherapy induction was analyzed at the same time, patients from G3 had a higher proportion of infections (35.1%) when compared to the other patients from G1 (14.6%) and G2 (20.3%) ( $p = 0.030$ ). The rejection proportions in the first year were not statistically different among the groups, despite the trend toward higher proportions observed in G2 and G3 than in G1 (Table 3). However, patients in G3 lost their grafts more than those in G2 and G1, mainly due to immune cause or infection ( $p = 0.038$ ) (Table 3).

In recipients who did not lose their graft, patients from G1 were able to maintain lower serum creatinine levels when compared with patients from G2 and G3 at hospital discharge ( $p = 0.012$ ). More similar kidney functions were observed mainly in the first year after transplantation in patients of the three groups (Figure 1). Kaplan-Meier survival curves (Figure 2) showed that graft survival was statistically different among the groups in over comparison analysis ( $p = 0.046$ ). Patients from G1 had

better graft survival than those from G3 ( $p=0.044$ ). The estimated means in months for graft survival time were  $100.56\pm 46.49$ ,  $94.64\pm 54.34$ , and  $77.76\pm 49.01$  for G1, G2, and G3, respectively. Although the differences in mortality risk over ten years were not statistically significant, a trend of a lower mortality risk in G1 patients than in G2 and G3 patients was observed ( $p=0.775$ ) (Figure 3).

In univariate Cox regression analysis of the association between graft loss and covariates, a significant relationship was found with donor age, retransplant, patients from G3, sensitized patients without DSA who did not receive rATG immunotherapy, those who received kidney from deceased donor, patients with DGF, patients who received an immunosuppressive drug other than TAC or CSA therapy, and those who had T cell-mediated rejection (TCMR) or antibody-mediated rejection (AMR) (Table 4). Of these, the following significant predictors remained on multivariate analysis: patients from G3 with high malnutrition risk, sensitized patients without DSA, those who have had DGF, and patients who have had TCMR or AMR rejection episodes (Table 4). With regard to the risk for graft loss, G3 showed almost threefold higher risk (hazard ratio [HR] 2.94; 95% confidence interval [CI] 1.084-7.996), and sensitized patients without DSA who did not receive rATG immunotherapy and patients with DGF had almost twofold higher risk (HR 1.904, 95% CI 1.168-3.105; HR 1.921, 95% CI 1.238-2.980). Patients with TCMR or AMR rejection had a 2.18-fold higher risk (HR 2.180, 95% CI 1.251-3.798) (Table 4).

## Discussion

In this retrospective cohort study, 451 kidney transplant recipients were followed up for 10 years. We developed a PMR score for these patients and found that almost 80% of the kidney recipients were classified as moderate to high risk of malnutrition. Malnutrition is highly prevalent in ESRD patients on hemodialysis treatment, and it is associated with hospitalization and death[29]. However, data regarding the actual prevalence and incidence in transplant patients, especially during the first post-transplant year, and their relationship with graft and patient outcomes are underestimated. The immediate post-transplant period is considered the critical phase because the patient is recovering from the surgical procedure and taking high doses of immunosuppressant medications. The body needs to treat protein catabolism, promote wound healing, and treat electrolyte abnormalities. Malnutrition at this time is associated with impaired surgical wound healing and higher risk of infection[30,31].

About 85% of the patients from G1 received kidney from living donor compared with 46% and 36% of the patients from G2 and G3, respectively. Thus, patients from G1 had less time on hemodialysis and were transplanted younger than patients from G2 and G3, thereby reducing the risk of becoming malnourished. In addition, patients from G1 transplanted with a living donor had better HLA compatibility with their donors than patients from G1 and G3. Immunotherapy induction using rATG in malnourished patients from group 3 increased the incidence of post-transplant infections by cytomegalovirus, urinary tract infection, and polyomavirus.

Patients with higher risk of malnutrition in this study were associated with higher incidence of infections when the patient was induced with rATG. This treatment strategy is effective to reduce acute

cellular rejection and possibly humoral rejection in patients with immunological risk[32]. However, it is associated with infectious complications. Malnutrition affects immunity, through a variety of mechanisms, increasing the risk of infection and infection itself contributes to malnutrition[33].

In our study, we also found that patients with higher risk of malnutrition were associated with lower allograft survival. Our findings are consistent with previous studies[34,35,36]. Improving allograft function is essential to decrease the risk of graft failure, reducing the need for retransplantation, and to improve patient's survival. The ability to predict short- and long-term outcomes in kidney transplant can be extremely useful for improving long-term results and for reducing the number of re-transplants.

Evaluation of the nutritional risk, one of the strongest predictors of morbidity and mortality in CKD patients, is a difficult and frequently forgotten process[37]. Serum albumin, serum cholesterol level, and total lymphocyte counts are considered markers for nutrition status, and their low levels are associated with increased risk of mortality in patients with ESRD [6,38,39]. Hypoalbuminemia has been linked to poor clinical outcomes in all stages of CKD with higher hospitalization indices and mortality. Therefore, serum albumin is considered a reliable marker of nutritional and clinical status[13,40,41]. Anthropometry may be used as a confirmatory tool when malnutrition is suspected in patients with CKD. Among the anthropometric measures, BMI is the most commonly used, and it is also a predictor for increased risk of mortality in patients undergoing regular dialysis[28,42]. Extreme BMI values can be related to higher mortality of kidney recipients[43]. Several nutritional scores have been developed over the years to help nephrologists, but none of them can be applied on every patient. Kalantar-Zadeh et al. developed the MIS for evaluation of the severity of malnutrition-inflammation complex syndrome on maintenance dialysis therapy[28]. This system was already used to evaluate malnutrition in different stages of chronic disease and showed an association with mortality in patients with CKD. It is also considered a significant predictor of mortality in kidney transplant patients[35,40]. However, the regular assessment of complete clinical parameters is time consuming, it can be expensive and not practical in the routine pretransplant evaluation. Therefore, the use of a simple nutrition screening can be very helpful. A tool that can also be used without a nutrition expert evaluation, such as anthropometric, laboratory, and clinical data are already available in the patients' medical records.

In our experience, this study appears to be the first to evaluate the predictive power of poor nutritional status on graft and patient outcomes by using a simple score based on routine objective measurements.

This study has several strengths, including its design and the relatively notable size of kidney transplant patients with 10 years of follow up. Our study has some limitations. It is a single center study. Information bias could not be dismissed, as the data were obtained from medical records. Despite this, the sample size was adequate, and a robust statistical analysis was applied in order to give this study external validity and reproducibility. However, despite the limitations, this study has the potential to be of great importance and application for the pretransplant evaluation of recipients.

In conclusion, patients with higher malnutrition risk score were associated with worse outcomes and poor allograft survival. This study highlights the importance of nutrition screening to identify

malnutrition as early as possible in pretransplant patients. Predicting short-term outcomes in kidney transplantation can be useful to foresee long-term results and reduce the need for retransplantation. Future studies are necessary to better elucidate the metabolic changes and special nutrient demands in this period and to further explore the benefits of nutrition intervention on pre- and post-transplant outcomes.

### **Conflict of interest statement**

The authors report no conflicts of interest. The results presented in this article have not been published previously in whole or part.

### **Authors' contributions**

M.R.O.S collected the data and drafted the manuscript. M.F.L collected the data and final approval of the version to be published. E.N designed the study and revised the manuscript. R.A.F-O designed the study, performed the statistical analysis and drafted the manuscript.

### **References**

1. Saran R, Robinson B, Abbott K, Agodoa L, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):A7–8.
2. Hill N, Fatoba S, Oke J, Hirst J, Callaghan A, Lasserson D, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):1–18.
3. Wang V, Vilme H, Maciejewski ML, Boulware LE. The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. Vol. 36, *Seminars in Nephrology*. Elsevier; 2016. p. 319–30.
4. Carrero J, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018;28(6):380–92.
5. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 2017 ;377(18):1765–76.
6. KDIGO. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):9.
7. Machado R, Gomes I, Faria C, Navarro M, Castro B, Machado L, et al. Acidose metabólica e o estado nutricional de pacientes em hemodiálise. *Int J Nurology.* 2018;11(03):094–101.
8. Ikizler T, Cano N, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: A consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84(6):1096–107.
9. Cupisti A, Brunori G, Di Iorio B, D'Alessandro C, Pasticci F, Cosola C, et al. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J Nephrol.* 2018;31(4):457–73.
10. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391–8.
11. Cuppari L, Kamimura M. Nutritional evaluation in chronic kidney disease: challenges in clinical

- practice. *Brazilian J Nephrol (Jornal Bras Nefrol)*. 2009;31(1 Suppl 1):21–7.
12. Kamimura M, Draibe S, Cuppari L, Sigulem D. Methods of body composition assessment in patients undergoing hemodialysis. *Rev Nutr*. 2004;17(1):97–105.
  13. Wright M, Southcott E, MacLaughlin H, Wineberg S. Clinical practice guideline on undernutrition in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–10.
  14. Combe C, McCullough K, Asano Y, Ginsberg N, Maroni B, Pifer T. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(SUPPL. 2):39–46.
  15. Kabbalo MA, Canney M, O’Kelly P, Williams Y, O’Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2018;11(3):389–93.
  16. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093–109.
  17. Ruppel P, Felipe C, Medina-Pestana J, Hiramoto L, Viana L, Ferreira A, et al. The influence of clinical, environmental, and socioeconomic factors on five-year patient survival after kidney transplantation. *Brazilian J Nephrol (Jornal Bras Nefrol)*. 2018;40(2):151–61.
  18. Neuberger J, Bechstein W, Kuypers D, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: A guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group. Vol. 101, *Transplantation*. 2017. 1–56 p.
  19. Saxena A, Sharma R, Gupta A. Graft function and nutritional parameters in stable postrenal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(2):356–61.
  20. Molnar M, Keszei A, Czira M, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, et al. Evaluation of the Malnutrition-Inflammation Score in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):102–11.
  21. Djukanovic L. Co-morbidity and kidney graft failure--two main causes of malnutrition in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(90005):68v – 70.
  22. Detsky A, Mendelson R. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status ? *J Parenter Enter Nutr*. 1987;11(1):8–13.
  23. Stratton R, King C, Stroud M, Jackson A, Elia M. ‘Malnutrition Universal Screening Tool’ predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr*. 2006;95(2):325–30.
  24. Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, Yasur H, Feldman L, Averbukh Z, et al. Objective Score of Nutrition on Dialysis ( OSND ) as an alternative for the malnutrition – inflammation score in assessment of nutritional risk of haemodialysis patients. 2010;2662–71.
  25. Ulíbarri J, González-Madroño A, De Villar N, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):38–45.
  26. Fiedler R, Jehle PM, Osten B, Dorligschaw O, Girndt M. Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3812–7.
  27. Lasmar M, Dutra R, Nogueira-Machado J, Fabreti-Oliveira R, Siqueira R, Nascimento E. Effects of immunotherapy induction on outcome and graft survival of kidney-Transplanted patients with different immunological risk of rejection. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–9.
  28. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1251–63.
  29. Ikizler T. Optimal Nutrition in Hemodialysis Patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(2):181–9.
  30. Veroux M, Corona D, Sinagra N, Tallarita T, Ekser B, Giaquinta A, et al. Nutrition in kidney transplantation. *Int J Artif Organs*. 2013;36(10):677–86.
  31. Martins C, Pecoits-Filho R, Riella M. Nutrition for the post-renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(6):1650–4.
  32. Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, Zuckermann A, Morelon E, Lebranchu Y. New directions for rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin ® ) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity. *Drugs*. 2014;74(14):1605–34.
  33. Schaible U, Kaufmann S. Malnutrition and infection: Complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med*. 2007;4(5):0806–12.

34. Dahlberg R, Muth B, Samaniego M, Hofmann R, Pirsch J, Djamali A. One-year serum albumin is an independent predictor of outcomes in kidney transplant recipients. *J Ren Nutr.* 2010;20(6):392–7.
35. Molnar M, Czira M, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, et al. Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):101–8.
36. Yang S, Choi J, Kwon O. The impact of pretransplantation serum albumin levels on long-term renal graft outcomes. *Transplant Proc.* 2013;45(4):1379–82.
37. Pupim L, Cuppari L, Ikizler T. Nutrition and metabolism in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006;26(2):134–57.
38. de Mutsert R, Grootendorst D, Indemans F, Boeschoten E, Krediet R, Dekker FW. Association Between Serum Albumin and Mortality in Dialysis Patients Is Partly Explained by Inflammation, and Not by Malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009;19(2):127–35.
39. Kopple J. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 SUPPL. 2):66–70.
40. Rocco M, Lata P, Burrowes J, Cockram D, Dwyer J, Kusek J, et al. Nutritional status in the HEMO study cohort at baseline. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):245–56.
41. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin Nutr.* 2001;20(3):265–9.
42. Salahudeen A. Obesity and survival on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(5):925–32.
43. Ahmadi S, Zahmatkesh G, Streja E, Molnar M, Rhee C, Kovesdy C, et al. Body Mass Index and Mortality in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2014;40(4):315–24.



**Table 1:** Pretransplant malnutrition risk score based on anthropometric, laboratory and clinical data.

<b>Anthropometric data</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BMI ≥ 22	BMI 20-21.99	BMI < 20
	<input type="checkbox"/> 0 point	<input type="checkbox"/> 1 point	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>Laboratory data</b>			
Albumin	≥3.8 mg/dL	3.4-3.79 mg/dL	<3.4 mg/dL
	<input type="checkbox"/> 0 point	<input type="checkbox"/> 1 point	<input type="checkbox"/> 2 points
Serum cholesterol	≥120 mg/dL	100-119.99 mg/dL	<100 mg/dL
	<input type="checkbox"/> 0 point	<input type="checkbox"/> 1 point	<input type="checkbox"/> 2 points
Lymphocyte total count	≥1500 mg/dL	800–1499 mg/dL	< 800
	<input type="checkbox"/> 0 point	<input type="checkbox"/> 1 point	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>Clinical data</b>			
Dialysis time (in years)	In dialysis for less than 1 year or preemptive transplant	In dialysis for over 1 year and less than 2 years	In dialysis for over 2 years
	<input type="checkbox"/> 0 point	<input type="checkbox"/> 1 point	<input type="checkbox"/> 2 points
Comorbidities	No major comorbidities (not included in group I*) and non-diabetic	Diabetes <i>mellitus</i> with up to one target organ injury other than nephropathy	At least one comorbidity of group I *
	<input type="checkbox"/> 0 point	<input type="checkbox"/> 1 point	<input type="checkbox"/> 2 points

---

Score 0-1 point: low risk (G1); 2-4 points: moderate risk (G2); score ≥ 5 points: high malnutrition risk (G3).

\*Comorbidities from group I: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, heart failure, diabetes mellitus with more than 2 target organ lesions in addition to nephropathy, previous stroke.

**Table 2:** Demographic characteristics and clinical data of 451 kidney transplant patients according to score for nutritional status.

<b>Variable</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>p value</b>
<b>Number of patients</b>	90 (19.96%)	292 (64.74%)	69 (15.30%)	
<b>RECIPIENT</b>				
Sex				
Male	65 (72.22%)	179 (61.30%)	48 (69.57%)	0.109
Female	25 (27.78%)	113 (38.70%)	21 (30.43%)	
<b>Receptor age (year)±SD</b>	40.73±12.432	44.85±12.396	45.71±12.884	<b>0.013</b>
<b>ABO blood group (n = 449)</b>				
O	43 (47.78%)	133 (45.86%)	37 (53.62%)	0.849
A	35 (38.89%)	111 (38.28%)	24 (34.78%)	
B	7 (7.78%)	33 (11.38%)	5 (7.25%)	
AB	5 (5.56%)	13 (4.48%)	3 (4.35%)	
Retransplantation	2 (2.22%)	11 (3.77%)	6 (8.70%)	0.145
Risk of antibody-mediated rejection (n=450)				
No sensitized	61 (68.54%)	174 (59.59%)	37 (53.62%)	0.379
Sensitized without DSA	23 (25.84%)	100 (34.25%)	26 (37.68%)	
Sensitized with DSA	5 (5.62%)	18 (6.16%)	6 (8.70%)	
Mean % PRA Class I	8.00±20.78	9.93±21.82	10.90±22.83	0.678
Mean % PRA Class II	4.95±15.13	6.43±19.13	7.13±18.85	0.732
<b>DONOR</b>				
Donor age (year)±SD	39.67±10.949	43.29±12.649	42.52±13.734	0.056
Donor type				
Living	76 (84.44%)	134 (45.89%)	25 (36.23%)	<b>&lt;0.001</b>
Deceased	14 (15.56%)	158 (54.11%)	44 (63.77%)	
<b>TRANSPLANT PROCEDURE</b>				
For deceased donor (n=216)				
Cold ischemia time (h) ±SD	14.185±8.1407	16.989±6.5732	16.565±5.9264	0.332
Expanded criteria	5 (35.71%)	36 (22.78%)	12 (27.27%)	0.520
HLA-A, -B, -DRB1 mismatching (n=449)				
0	19 (21.35%)	21 (7.22%)	5 (7.25%)	<b>0.003</b>
1 to 3	43 (48.31%)	161 (55.33%)	40 (57.97%)	
4 to 6	27 (30.34%)	109 (37.46%)	24 (34.78%)	
rATG immunotherapy induction	12 (13,33%)	56 (19,18%)	17 (24,64%)	0.190

G: group; SD: standard deviation; DSA: donor-specific antibody. p values <0.05 are indicated in bold.

**Table 3:** Outcomes in transplanted patients with different nutritional profiles before transplantation.

Variable	G1 (n = 90)	G2 (n = 292)	G3 (n = 69)	p value
<b>DGF for deceased donor (n=216)</b>	7 (50.00%)	94 (59.49%)	31 (70.45%)	0.284
<b>Main infections</b>	48 (53.33%)	182 (62.33%)	37 (53.62%)	0.188
<i>Cytomegalovirus</i>	10 (20.83%)	37 (20.33%)	6 (16.22%)	
<i>UTI</i>	28 (58.33%)	89 (48.90%)	16 (43.24%)	NA
<i>Polyomavirus</i>	0 (0%)	6 (3.30%)	2 (5.41%)	
<b>Rejection episodes in the first year</b>	19 (21,11%)	76 (26,03%)	19 (27,54%)	0.577
<i>TCMR</i>	13 (68.42%)	65 (85.53%)	14 (73.68%)	
<i>AMR</i>	6 (31.58%)	8 (10.53%)	5 (26.32%)	NA
<i>TCMR + AMR</i>	0 (0.00%)	3 (3.95%)	0 (0.00%)	
<b>Graft loss caused by</b>	17 (18,89%)	77 (26,37%)	23 (33,33%)	<b>0.038</b>
<i>Immune cause*</i>	1 (5.88%)	17 (22.08%)	8 (34.78%)	
<i>Infection</i>	5 (29.41%)	20 (25.97%)	9 (39.13%)	NA
<i>Other**</i>	10 (58.82%)	35 (45.45%)	5 (21.74%)	
<i>Missing data</i>	1 (5.88%)	5 (6.49%)	1 (4.35%)	

DGF: delayed graft function; UTI: urinary tract infection; NA: not analyzed; TCMR: T cell-mediated rejection; AMR: antibody-mediated rejection; NA: not analyzed.

\*Immune cause: TCMR, AMR, and IFTA (interstitial fibrosis and tubular atrophy). \*\*Other: delayed graft function, vascular thrombosis, and cardiovascular disease. p values <0.05 is indicated in bold.

**Table 4:** Predictive factors associated with the occurrence of graft loss.

Variable	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	HR	95% CI for HR		p value	HR	95% CI for HR		p value
Receptor age	1.006	0.991	1.021	0.418				
Donor age	1.022	1.006	1.037	0.005	-	-	-	-
Male	1.005	0.689	1.466	0.979				
Retransplantation	1.555	0.757	3.193	0.229	-	-	-	-
HLA-A,-B,-DRB1 MM								
0 MM	Reference							
1 to 3	1.388	0.692	2.786	0.356				
4 to 6	1.387	0.675	2.849	0.374				
Pretransplant malnutrition risk score								
G1 - Score 0-1	Reference							
G2 - Score 2-4	1.43	0.845	2.418	0.183	1.506	0.613	3.696	0.372
G3 - Score >=5	1.881	1.005	3.522	0.048	2.944	1.084	7.996	<b>0.034</b>
Risk of AMR								
Non sensitized	Reference							
Sensitized without DSA	1.343	0.917	1.967	0.13	1.904	1.168	3.105	<b>0.010</b>
Sensitized with DSA	1.38	0.685	2.779	0.368	1.045	0.434	2.520	0.921
Deceased donor (vs living donor)	2.081	1.43	3.028	0.051	-	-	-	-
Expanded criteria	1.309	0.782	2.191	0.305				
Cold ischemia time	1.008	0.971	1.047	0.678				
				<0.00				
Delayed graft function	2.583	1.789	3.729	1	1.921	1.238	2.980	<b>0.004</b>
Immunosuppression								
TAC+MYF+CP	Reference							
CSA+MYF+CP	0.83	0.455	1.511	0.542	-	-	-	-
Other	1.654	0.722	3.786	0.234	-	-	-	-
Induction therapy	1.047	0.658	1.664	0.847				
TCMR or AMR rejection				<0.00				
	2.109	1.467	3.033	1	2.180	1.251	3.798	<b>0.006</b>
Infection episode	0.991	0.684	1.437	0.963				

HR: hazard ratio; MM: mismatch; TAC: tacrolimus; CSA: cyclosporine A; CP: corticosteroid prednisone; TCMR: T cell-mediated rejection; AMR: antibody-mediated rejection.

Variables with  $p \leq 0.25$  in univariate analysis were used to construct the Cox multivariate analysis. p values  $< 0.05$  are indicated in bold.

**Legends to figures:**

**Figure 1:** Renal function for patients who did not lose their graft (T = 0 is hospital discharge).

**Figure 2:** Kaplan-Meier survival curve for the three groups analyzed over 10 years of follow-up.

**Figure 3:** Mortality risk in the three groups analyzed over 10 years.

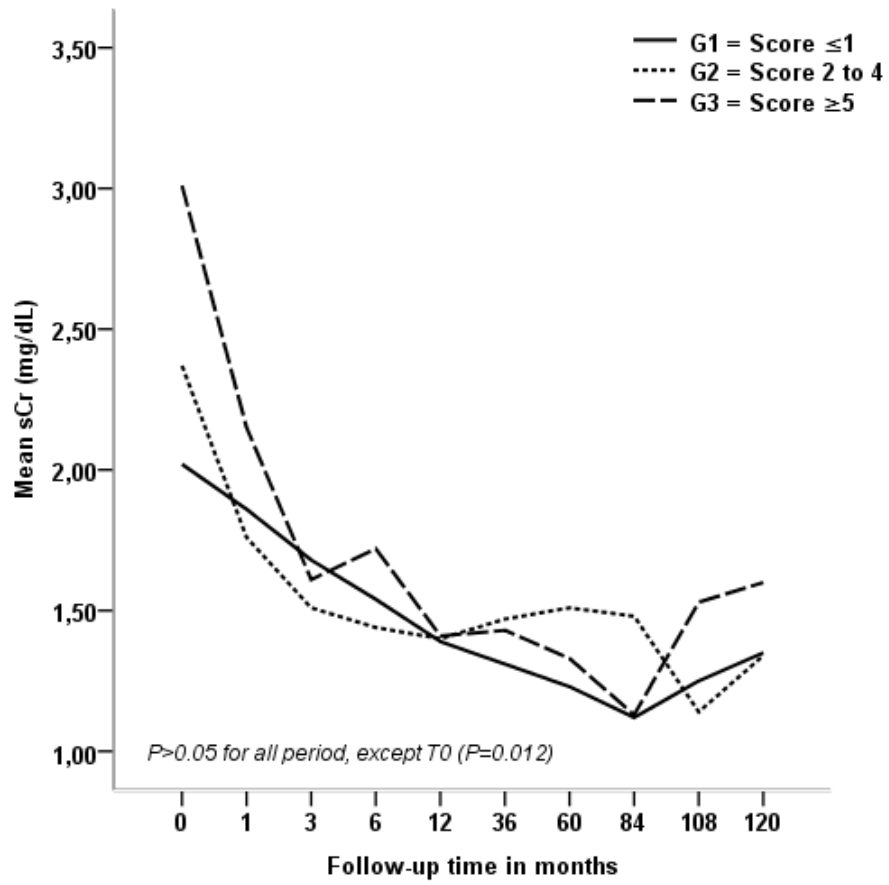


Figure 1

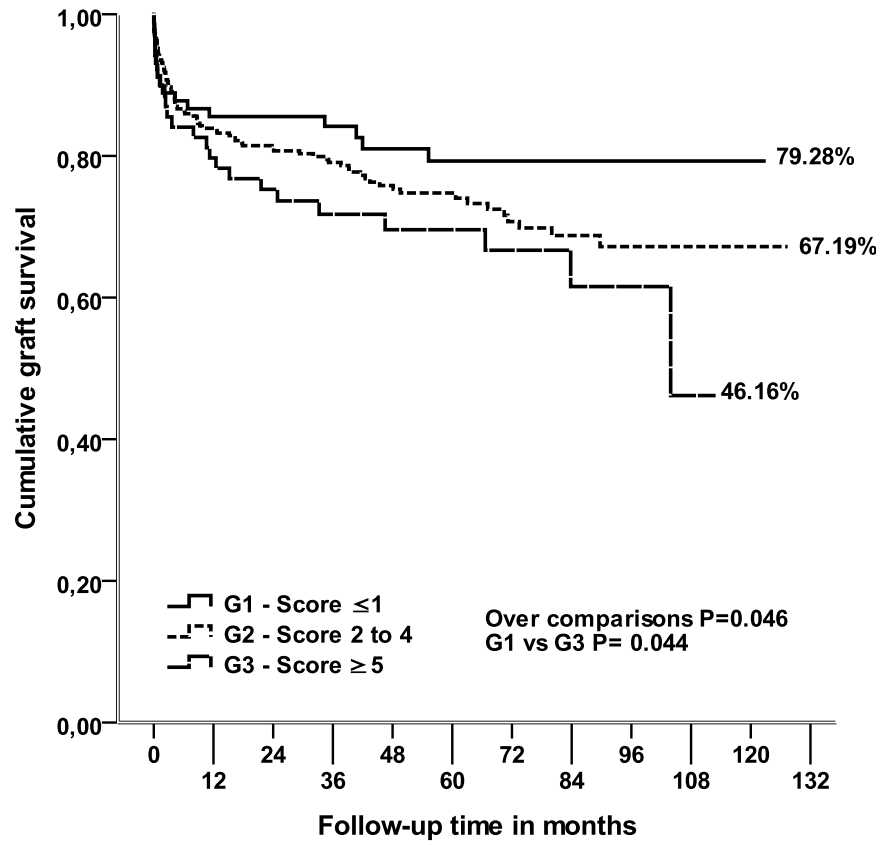


Figure 2



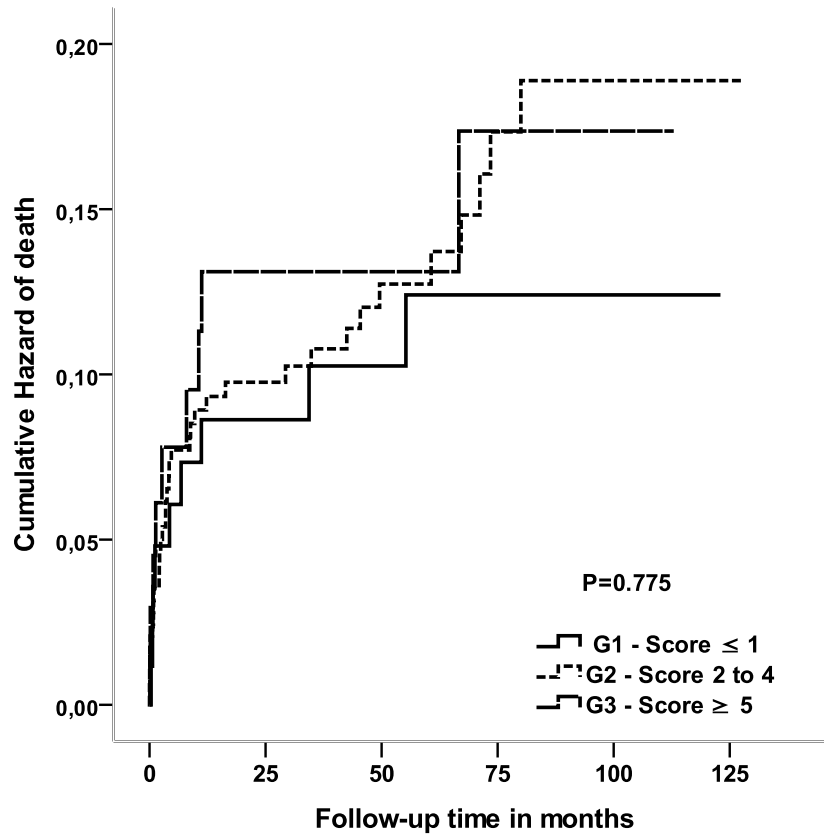


Figure 3

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo de coorte retrospectivo com 451 transplantados renais, desenvolvemos um escore de avaliação do estado nutricional dos pacientes para ser usado em receptores em preparo para o transplante renal. A avaliação regular de parâmetros clínicos completos é demorada e pouco prática na rotina da avaliação pré-transplante. Portanto, o uso de uma triagem nutricional descomplicada pode ser muito útil. O estudo foi importante para mostrar que é possível avaliar tais pacientes utilizando uma ferramenta simples, com dados já disponíveis no prontuário dos pacientes. Consideramos clinicamente valioso desenvolver uma ferramenta de triagem nutricional fácil, simples e de baixo custo para pacientes em preparo para o transplante a fim de identificar risco nutricional e projetar essa pontuação para ser usada por todos os nefrologistas.

Os resultados deste estudo conseguiram confirmar a associação dos pacientes desnutridos com a menor taxa de sobrevida do enxerto renal e maior prevalência de infecção após o transplante, sendo o estado nutricional um dos fatores de risco para a perda do enxerto. Durante o tempo de seguimento dos pacientes neste estudo, não foi observada, contudo, associação entre os receptores com maior risco de desnutrição e mortalidade.

Tornou-se fundamental conhecer as causas e fatores de risco associados à disfunção do enxerto e à mortalidade após o transplante para aprimorar os desfechos a curto e a longo prazo dos transplantes renais no Brasil e no mundo. Diante da melhora da expectativa de vida e da melhoria no acesso ao tratamento da insuficiência renal aguda e crônica, o Brasil acompanha a tendência mundial, com um aumento expressivo do número de pacientes em lista de espera para transplante renal e o número de doadores efetivos permanece praticamente estável nos últimos anos. Melhorar a sobrevida do enxerto é essencial para diminuir o risco de falência renal e reduzir a necessidade de retransplante, e aumentar a sobrevida do paciente transplantado renal.

Acreditamos que nosso estudo contribui de forma significativa para a literatura, pois é o primeiro a avaliar o poder preditivo da desnutrição nos desfechos do enxerto e do paciente, usando um escore de fácil uso, com base apenas em dados simples realizados de forma rotineira no processo de avaliação antes do procedimento.

## 7. ANEXOS

### 7.1. Anexo I – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM-MG

COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA CIÊNCIAS  
MÉDICAS - MG (CEPCM-MG)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** TRANSPLANTE RENAL: Estudo unicêntrico aberto para avaliar os fatores preditivos envolvidos na sobrevida do enxerto em pacientes transplantados com rins de doadores vivos ou falecidos

**Pesquisador:** EVALDO NASCIMENTO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 65092117.0.0000.5134

**Instituição Proponente:** CPG - CENTRO DE POS GRADUACAO

**Patrocinador Principal:** IMUNOLAB IMUNOLOGIA DE TRANSPLANTES LTDA

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.122.409

##### Apresentação do Projeto:

Esse estudo clínico unicêntrico aberto trata-se de um misto de retrospectivo e prospectivo. A parte retrospectiva será observacional, transversal, descritiva, comparativa e não aleatorizada. Por outro lado, a parte prospectiva será intervencional, longitudinal, descritiva, comparativa não aleatorizada. O projeto será desenvolvido com receptores-doadores da Unidade de Transplantes do Hospital Universitário Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas, local onde serão realizados todos os procedimentos cirúrgicos e monitoramento dos pacientes após os transplantes. Os exames para avaliação de histocompatibilidade e imunogenéticos pré e pós-transplantes serão realizados no IMUNOLAB - Laboratório de Histocompatibilidade, Imunogenética e Imunologia de Transplantes, Belo Horizonte-MG e outros exames de imagem e laboratorial no hospital Universitário. A parte de análises das biópsias será realizada pelo Instituto de Nefropatologia, Belo Horizonte-MG. A amostra, composta por pacientes do sexo masculino e feminino, de diferentes grupos étnicos (classificação do IBGE), com diferentes etiologias da doença renal crônica e em tratamento com diferentes terapias renal substitutiva será estudada antes e após o transplante com órgãos de doador falecido captados e fornecidos pela CNCDO (Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos) de Belo Horizonte (MG Transplantes) e de doadores vivos. O período para coleta de dados e acompanhamento dos pacientes incluirá os

**Endereço:** Alameda Ezequiel Dias Nº 275

**Bairro:** Santa Efigênia

**CEP:** 30.130-110

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3248-7100

**E-mail:** cep@feluma.org.br

COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA CIÊNCIAS  
MÉDICAS - MG (CEPCM-MG)



Continuação do Parecer: 2.122.409

transplantados entre os anos de 2008 a 2019. A amostragem será não probabilística de conveniência (consecutiva). A amostra com cerca de 650 receptores foi definida por constituir os participantes que se enquadram nos critérios de inclusão desse estudo. Serão montados bancos de dados com informações clínicas, laboratoriais, imunológicas e genéticas. Todos os pacientes foram ou serão submetidos à 1) tipificação HLA para avaliar a compatibilidade genética entre receptor-doador, 2) Reatividade de anticorpo contra painel de antígenos HLA (PRA) e Prova Cruzada para avaliar a presença de anticorpos anti HLA no receptor. A amostra de pacientes estudada será classificada de acordo com o risco imunológico de rejeição mediada por anticorpos em quatro grupos caracterizados como: G1 (Baixo risco); G2 (risco intermediário); G3 (risco alto) e G4 (risco muito alto). Todos os grupos serão acompanhados durante três anos após o transplante.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar os fatores preditivos associados ao risco de rejeição e na sobrevida do enxerto em pacientes transplantados com rins de doadores vivos ou falecidos.

**Objetivo Secundário:**

Esses objetivos específicos foram elaborados de tal forma que cada um possa resultar em um artigo, como:

1. Associar o padrão imunológico dos receptores da lista de espera do MG-Transplantes ao acesso de receptores ao transplante renal.
2. Identificar novas mutações nos genes HLA para obter melhor compatibilidade entre receptor-doador.
3. Avaliar o impacto da presença de DSA anti-HLA-DQB1 na disfunção renal e na sobrevida do enxerto.
4. Identificar os fatores preditivos envolvidos com a função retardada do enxerto (DGF) e sua correlação com a sobrevida do enxerto renal.
5. Estudar os fatores preditivos da sobrevida dos enxertos em pacientes submetidos ao ré-transplante renal.
6. Avaliar os fatores preditivos de sobrevida longa do enxerto em pacientes com mais de 10 anos de sobrevida.
7. Avaliar as especificidades dos DSAs envolvidos nos processos de perdas de enxertos e a presença de epítomos comuns.
8. Identificar epítomos HLA não aceitáveis envolvidos na RMA em pacientes com episódios de rejeição.
9. Avaliar a sobrevida do enxerto em pacientes transplantados com doenças autoimunes.
10. Avaliar a sobrevida dos enxertos em pacientes com doenças infecciosas antes ou após o transplante renal.
11. Avaliar o impacto da obesidade após o transplante renal na sobrevida do enxerto.
12. Avaliar o impacto da conversão do tratamento imunossupressor na sobrevida do enxerto.
13. Estudar o papel dos

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275  
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3248-7100 E-mail: cep@feluma.org.br

COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA CIÊNCIAS  
MÉDICAS - MG (CEPCM-MG)



Continuação do Parecer: 2.122.409

anticorpos anti-MICA nas rejeições mediadas por anticorpos. 14. Correlacionar à sobrevida do enxerto com os resultados de PC-CDC real, PCV e PC epitópica. 15. Correlacionar os marcadores moleculares DSA positivo, C4d, C1q, CD30 solúvel, AT1R, histopatologia do enxerto e função renal com tempo de sobrevida. 16. Avaliar o perfil imunológico nos fragmentos de biopsias do enxerto com rejeição. 17. Estudar as principais causas de rejeição com base na classificação de Banff.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Toda pesquisa com seres humanos envolve risco com graus variados, conforme a RESOLUÇÃO Nº196/96 do Ministério da Saúde. As instituições credenciadas pelo Ministério da Saúde para fazerem transplantes obedecem às regulamentações baseadas em Portarias para todos os procedimentos, aos quais tem envolvimento dos pacientes em preparação para o transplante e em todas as etapas de tratamento obedecem a critérios rigorosos praticados nas instituições envolvidas. Sendo, obrigatória a assinatura de TCLE para cada tipo de procedimento que o paciente é submetido. Como parte dos dados a ser analisados é de arquivos, os riscos podem ser considerados para o paciente como sendo mínimos. Entretanto, cuidados rigorosos de sigilos de dados e de publicações anônimas em revista científicas são, também, previstos nos termos que os pacientes assinam antes do procedimento. A outra parte do estudo, por se tratar de pacientes em acompanhamento (prospectivo), poderá gerar algum tipo de desconforto a punção venosa para coleta de sangue para exames laboratoriais e a coleta de material biológico de biópsia renal. Os riscos com hematoma da coleta de sangue poderão ser minimizados da seguinte forma: apertar com firmeza o local da punção por alguns minutos, não dobrar o braço e procurar não realizar esforços físicos (inclusive carregar bolsas ou sacolas) com o braço onde será realizada a coleta do sangue por 10 minutos. Com relação ao procedimento da coleta de material de biópsia renal, os riscos e às medidas para minimizá-los deverão ser esclarecidos pela equipe médica que realizará tal procedimento. Ao participar desse estudo o paciente terá o benefício do acompanhamento rigoroso do seu estado clínico e indiretamente estará colaborando para maior conhecimento médico na área de transplante renal que poderá ajudar milhares de pacientes que estão na lista de espera para o transplante renal

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda referente aos questionamentos feitos pelo CEP em relação à pesquisa, respondidos pelo pesquisador:

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275  
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3248-7100 E-mail: cep@feluma.org.br

COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA CIÊNCIAS  
MÉDICAS - MG (CEPCM-MG)



Continuação do Parecer: 2.122.409

**QUESTÃO 1:**

Solicita-se o esclarecimento se os exames programados (HLA, etc.) são rotina do serviço. Em caso positivo, são TODOS custeados pelo SUS?

COMENTÁRIOS: Os exames são usados na rotina para avaliações imunológicas de receptores e doadores de órgãos para transplante renal. A maioria dos procedimentos de rotina é custeada pelo SUS, exceto alguns exames que, por indicação médica, necessitam serem repetidos. Esses exames são empregados para seguimento pós-transplante sem a cobertura do SUS, ou outros que não estão previstos nas Portarias do Ministério da Saúde (MS) que regulamentam essa atividade de alta complexidade em transplantes. Quando o exame não é custeado pelo SUS, o laboratório IMUNOLAB assume de maneira integral a despesa ou se, o paciente tem plano de saúde privado, em alguns casos, o plano de saúde cobre as despesas.

**QUESTÃO 2:**

Solicita-se o esclarecimento da afirmativa: "Ao participar desse estudo o paciente terá o benefício do acompanhamento rigoroso do seu estado clínico". Têm-se a impressão que este acompanhamento rigoroso não é extensivo aos não participantes da pesquisa.

COMENTÁRIOS: Ao participar desse estudo o paciente será beneficiado pelo acompanhamento do seu estado clínico com alguns exames complementares no monitoramento após o transplante. No entanto, todos os pacientes participantes ou não do estudo receberão os mesmos cuidados da equipe de profissionais do Centro de transplante do HCMMG antes e após o transplante. O paciente transplantado terá garantido gratuitamente monitoramento ambulatorial contínuo.

**QUESTÃO 3:**

Solicita-se a correção no formulário PB\_informações básicas, onde o descritivo de Riscos e Benefícios está literalmente igual.

COMENTÁRIOS: Concordamos com a solicitação e a correção será feita no projeto, pois não há nenhuma ação disponível na Plataforma Brasil para a alteração do formulário PB\_informações básicas.

**QUESTÃO 4:**

Em Justificativa, lê-se: "Tx renal pode ocasionar a diminuição da mortalidade quando comparados aos métodos dialíticos" Descrever os índices de mortalidade dos dois métodos, preferencialmente com suporte bibliográfico.

COMENTÁRIOS: No Brasil, para os pacientes em tratamento hemodialítico a taxa de mortalidade global, incluindo as co-morbidades, foi de 19,7% (Sesso R, Inquérito epidemiológico em unidade de diálise do

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275  
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3249-7100 E-mail: cep@feluma.org.br

COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA CIÊNCIAS  
MÉDICAS - MG (CEPCM-MG)



Continuação do Parecer: 2.122.409

Brasil. J Bras Nefrol 2000 22(3):23-26), enquanto que a taxa global de mortalidade para os pacientes transplantados em Minas Gerais foi de 8,42% [Marcus Faria Lasmar. Estudo clínico prospectivo aberto para avaliar clínica e imunologicamente 404 pacientes transplantados renais no hospital universitário ciências médicas de Minas Gerais. Santa Casa de Belo Horizonte. Tese de Doutorado 2016, 118 pag.

(Lasmar et al. Induction therapy, outcome and graft survival of transplanted patients in different immunological risks of rejection. 2017. Artigo em preparação)].

B. TCLE

QUESTÃO 5:

Solicita-se a troca de "vias" por "cópias".

COMENTÁRIOS: Concordamos com a solicitação e a correção já foi feita no TCLE, pois não há nenhuma ação disponível na Plataforma Brasil para a alteração no TCLE.

Justificativa para dispensa de TCLE:

COMENTÁRIOS: A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será feita em razão deste estudo incluir adultos e apresentar caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento de dados junto a prontuários, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

QUESTÃO 6:

- Quais pacientes serão dispensados?

COMENTÁRIOS: A dispensa de TCLE será aplicada para os pacientes envolvidos na parte do estudo que é retrospectiva, envolvendo somente o levantamento de dados de prontuários e a construção de banco de dados. A parte retrospectiva desse estudo será observacional, transversal, descritiva e comparativa sem nenhuma intervenção. Entretanto, nesse tipo de atividade de saúde todos os pacientes para serem submetidos a qualquer tipo de procedimento terão que assinar os termos de autorizações para procedimentos cirúrgicos ou de laboratório.

QUESTÃO 7:

- Os pacientes transplantados, em acompanhamento, deverão assinar o TCLE?

COMENTÁRIOS: Não, pois os dados desses pacientes serão coletados somente de prontuários. No entanto, como informado na questão 6, todos os pacientes transplantados em acompanhamento terão que assinar os TCLE hospitalar antes dos transplantes, onde são previstos acompanhamento ambulatorial contínuo.

QUESTÃO 8:

- Solicita-se descrever quantos participantes (n=650) já foram transplantados e quantos ainda

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275  
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3248-7100 E-mail: cep@feluma.org.br

COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA CIÊNCIAS  
MÉDICAS - MG (CEPCM-MG)



Continuação do Parecer: 2.122.409

serão incluídos no estudo até 2019.

COMENTÁRIOS: Na Unidade ou Centro de Transplantes do HUCMMG credenciada pelo MS já foram transplantados até março de 2017 cerca de 440 pacientes. Assim, com uma média de 70 transplantes por ano, a estimativa é que até 2019 poderão ser transplantados mais 210 pacientes.

Reembolso de despesas:

QUESTÃO 9:

- Solicita-se a adequação de acordo com a Resolução 466/12.

COMENTÁRIOS: Concordamos com a solicitação e a correção no TCLE foi feita como: a participação no estudo não acarretará custos adicionais para o paciente participante ou ao seu acompanhante, pois não terá visitas/consultas adicionais para o participante do estudo, ou seja, todos os procedimentos estarão incluídos na rotina de preparação para o transplante e de acompanhamento ambulatorial após o transplante. No caso de você sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa você tem direito à assistência integral e gratuita na Unidade de equipe de Nefrologia/Transplante renal do Hospital Universitário Ciências Médicas.

C. SUPORTE FINANCEIRO

QUESTÃO 10:

Qual a participação/interesse da IMUNOLAB neste projeto?

COMENTÁRIOS: O IMUNOLAB é um laboratório credenciado pelo Ministério da Saúde e autorizado pela Vigilância Sanitária, Comissão Municipal de Nefrologia e Transplantes da SMS/PBH e pelos Conselhos Regionais de Medicina e Biologia a realizar todos os tipos de exames de Histocompatibilidade para o transplante de órgãos sólidos. Na sua estrutura tem Bancos de amostras de DNA, de soro de pacientes e dados pessoais e imunológicos de milhares de pacientes. Para esse estudo, será disponibilizado o Banco de dados imunológicos pelo IMUNOLAB. Além disso, o IMUNOLAB contribuirá diretamente para a formação acadêmica de alunos do Mestrado e de graduandos da Iniciação Científica da FCMMG fornecendo estágios, material científico e disponibilizando a estrutura do IMUNOLAB para reuniões e discussões científicas.

QUESTÃO 11:

Onde será aplicado o valor de R\$ 150 mil reais (3 anos) da IMUNOLAB?

COMENTÁRIOS: Suporte de custeio foi solicitado ao CNPq e foi negado devido à situação econômica do país. Portanto, esse recurso de 50 mil anuais será aplicado para o custeio de exames adicionais ou para novos exames.

QUESTÃO 12:

Há conflito de interesse, uma vez que os exames serão realizados lá?

Endereço: Alameda Ezequiel Dias Nº 275  
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3248-7100 E-mail: cep@feluma.org.br



COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA CIÊNCIAS  
MÉDICAS - MG (CEPCM-MG)



Continuação do Parecer: 2.122.409

COMENTÁRIOS: Os pesquisadores declaram que não há nenhum conflito de interesse.

QUESTÃO 13:

- Descrever uma data a partir da qual não serão solicitados os TCLEs

COMENTÁRIOS: Os TCLE não serão mais solicitados ao término da proposta do estudo, ou seja, até dezembro de 2019.

- Quantidade de pacientes

COMENTÁRIOS: Todos os pacientes componentes da parte prospectiva que forem incluídos nesse estudo até dezembro de 2019 deverão assinar o TCLE. A partir dessa data, nenhum outro paciente será incluído no estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos necessários foram apresentados e estão adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_894690_E1.pdf	05/04/2017 08:22:58		Aceito
Outros	COMENTARIOS_PENDENCIAS_CEP.pdf	04/04/2017 11:16:16	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Transplante_renal_versaofinal.pdf	30/01/2017 14:21:13	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	30/01/2017 14:19:06	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/01/2017 14:17:03	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Centro_transplantes_HUCM_MG.pdf	30/01/2017 14:16:07	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Hosp_Universitario_CM.pdf	30/01/2017 14:14:10	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Declaração de	Declaracao_MGTransplantes.pdf	30/01/2017	EVALDO	Aceito

Endereço: Alameda Ezequiel Dias Nº 275

Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100 E-mail: cep@feluma.org.br

COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA CIÊNCIAS  
MÉDICAS - MG (CEPCM-MG)



Continuação do Parecer: 2.122.409

Instituição e Infraestrutura	Declaracao_MGTransplantes.pdf	14:10:59	NASCIMENTO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_do_Instituto_de_Nefropatologia.pdf	30/01/2017 14:00:29	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_IMUNOLAB_Patrocinador.pdf	30/01/2017 13:59:06	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_de_Dispensa_de_TCLE.pdf	30/01/2017 13:52:43	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Temo_de_responsabilidade.pdf	30/01/2017 13:48:44	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Temo_de_compromisso_dados_arquivo.pdf	30/01/2017 13:47:33	EVALDO NASCIMENTO	Aceito
Outros	Fomulario_de_encaminhamento.pdf	30/01/2017 13:44:05	EVALDO NASCIMENTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 16 de Junho de 2017

---

Assinado por:  
FRANCISCO JOSÉ FERREIRA DA SILVEIRA  
(Coordenador)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275  
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3248-7100 E-mail: cep@feluma.org.br

## 7.2. Anexo II - Comprovante de submissão do manuscrito para a revista *Nephrology Dialysis Transplantation*

25/02/2020

ScholarOne Manuscripts



Nephrology Dialysis Transplantation

[Home](#)[Author](#)[Review](#)

# Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

**Submitted to**

Nephrology Dialysis Transplantation

**Manuscript ID**

NDT-00291-2020

**Title**

Impact of pretransplantation malnutrition on the clinical outcome and graft survival of kidney transplant patients

**Authors**

Santos, Marina

Lasmar, Marcus

Nascimento, Evaldo

Fabreti-Oliveira, Raquel

**Date Submitted**

25-Feb-2020

### 7.3. Normas de submissão para a revista

#### Instructions to Authors

##### 1. Aims And Scope

NDT – Basic and Clinical Science is an official publication of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. NDT publishes Editorials, Reviews and original research. Special Report: working group papers, position statements, guidelines papers (on invitation only), NDT Digest (on invitation only) and (only) online E-letters to the Editor commenting on papers previously published in the journal are also considered. The journal covers the whole territory of nephrology research including experimental work in animal models and molecular biology studies. In the Clinical Science section we consider clinical trials (RCT have a priority in our journal), observational studies at large and original works on health economy as applied to nephrology. We aim to cover the whole spectrum of kidney disease research, from clinical nephrology to hemodialysis and peritoneal dialysis as well as renal transplantation.

NDT may accept high-quality, peer-reviewed supplements. Please contact [supplements@oup.com](mailto:supplements@oup.com) in the first instance for further information. Abstracts from the annual ERA-EDTA congress are published as a supplement to NDT each year.

NDT only accepts online submissions. Please visit the submissions webpage.

You will also find more complete submission instructions at this site.

##### 2. Authors: Roles And Responsibilities

The journal takes publication ethics very seriously. If misconduct is found or suspected after the manuscript is published, the journal will investigate the matter and this may result in the article subsequently being retracted.

Authors should observe high standards with respect to publication ethics as set out by the Commission on Publication Ethics (COPE) and International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Falsification or fabrication of data, plagiarism, including duplicate publication of the author's own work without proper citation, and misappropriation of the work are all unacceptable practices. Any cases of ethical misconduct are treated very seriously and will be dealt with in accordance with the COPE guidelines. If misconduct is found or suspected after the manuscript is published, the journal will investigate the matter and this may result in the article subsequently being retracted.

Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. This participation must include:

Conception or design, or analysis and interpretation of data, or both.

Drafting the article or revising it.

Providing intellectual content of critical importance to the work described.

Final approval of the version to be published. (See *Br Med J* 1985; 291: 722-723.)

Manuscripts should bear the full name and address, with telephone, fax, and email of the author to whom the proofs and correspondence should be sent (corresponding author). For all authors, first name and surname should be written in full.

In a covering letter, the individual contribution of each co-author must be detailed. This letter must contain the statement: 'the results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract form'. Should your manuscript be accepted for publication, you will be required to give signed consent for publication (see copyright section).

On acceptance, the corresponding author will be advised of the approximate date of receipt of proofs. Proofs must be returned by the author within 48 hours of receipt.

To accelerate publication, only one set of PDF proofs is sent to the corresponding author by email. This shows the layout of the paper as it will appear in the Journal. It is, therefore, essential that manuscripts are submitted in their final form, ready for the printer. Proof-reading

must be limited to the correction of typographical errors. Any other changes involve time-consuming and expensive work and may not be permitted at this stage. If additions are necessary, these may be made at the end of the paper in a Note in Proof. Major changes may be subject to editorial approval.

Authors are referred to the statement on uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals prepared by an international committee of medical journal editors. (Br Med J 1982; 284: 1766-1770, Ann Intern Med 1982; 96: 766-771.)

#### Protection of Human Subjects and Animals in Research

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

In particular, NDT recommends compliance with the DIRECTIVE 2010/63/EU of the European Parliament for authors submitting from the European area, and compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals for non-European authors.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013. If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study.

Patient consent: Authors should state in their paper that informed consent has been obtained from the subjects (or their guardians) as specified in the ICMJE Recommendations

### 3. Tables

All tables must be numbered consecutively and each must have a brief heading describing its contents. Any footnotes to tables should be indicated by superscript characters. Tables must be referred to in the main text in running order. All tables must be simple and not duplicate information given in the text.

### 4. Figure Preparation

Please be aware that the requirements for online submission and for reproduction in the journal are different: (i) for online submission and peer review, please upload your figures either embedded in the word processing file or separately as low-resolution images (.jpg, .tif, .gif or .eps); (ii) for reproduction in the journal, you will be required after acceptance to supply high-resolution .tif files (1200 d.p.i. for line drawings and 300 d.p.i. for colour and half-tone artwork) or high-quality printouts on glossy paper. We advise that you create your high-resolution images first as these can be easily converted into low-resolution images for online submission.

We would encourage authors to generate line figures in colour using the following colour palette:

Blue (CMYK definition - 96/60/2/1 / RGB definition – 0/101/172)

Orange (CMYK definition - 0/71/88/0 / RGB definition – 243/110/53)

Pink (CMYK definition - 0/100/50/0 / RGB definition – 237/20/90)

Yellow (CMYK definition - 1/29/94/0 / RGB definition – 249/185/40)

Green (CMYK definition - 77/10/96/2 / RGB definition – 59/162/75)

Magenta (CMYK definition - 65/98/28/25 / RGB definition – 97/33/94)

In order to have consistency throughout the journal, the publishers reserve the right to re-draw figures, where necessary, with the appropriate colours from the palette. Authors will have an opportunity to correct inappropriate changes at the proof correction stage.

For useful information on preparing your figures for publication, go to Digital Art Support. Figures will not be relettered by the publisher. The journal reserves the right to reduce the size of illustrative material. Any photomicrographs, electron micrographs or radiographs

must be of high quality. Wherever possible, photographs should fit within the print area of 169 x 235 mm (full page) or within the column width of 82 mm. Photomicrographs should provide details of staining technique and a scale bar. Patients shown in photographs should have their identity concealed or should have given their written consent to publication. Normally no more than six illustrations will be accepted for publication in the print issue without charge.

#### Image acquisition and analysis

If primary experimental data are presented in the form of a computer-generated image any editing must be described in detail. A linear (rather than sigmoidal) relationship between signal and image intensity is assumed. Unless stated otherwise, it will be assumed that all images are unedited.

Inappropriate manipulation of images to highlight desired results is not allowed. Please adhere to the following guidelines to accurately present data:

No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced.

The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures (ie, the creation of a "composite image") must be made absolutely explicit by the arrangement of the figure (ie, using dividing lines) and explained in the figure legend.

Adjustments of brightness, contrast, or colour balance are acceptable if they are applied to the whole image and as long as they do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original, including the background.

Non-linear adjustments (eg, changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Alteration of brightness or contrast that results in the disappearance of any features in a gel (either bands or cosmetic blemishes) or similar alterations in other experimental images is strictly forbidden.

Authors should retain unprocessed images and metadata files, as the Journal may request them during manuscript evaluation, and/or after publication should there be a query relating to a specific figure. Files that have been adjusted in any way should be saved separately from the originals, in a non-compressed format. Compressed formats, such as JPG, should only be used for presentation of final figures, when requested, to keep file sizes small for electronic transmission. The Journal reserves the right to use image analysis software on any submitted image.

#### Permissions

If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed in the cover letter.

#### Third-Party Content in Open Access papers

If you will be publishing your paper under an Open Access license but it contains material for which you do not have Open Access re-use permissions, please state this clearly by supplying the following credit line alongside the material:

#### Title of content

Author, Original publication, year of original publication, by permission of [rights holder]

This image/content is not covered by the terms of the Creative Commons license of this publication. For permission to reuse, please contact the rights holder.

#### 5. Abbreviations

Authors should not use abbreviations in headings and figure legends should be comprehensive without extensive repetition of the Subjects and Methods section. Authors are advised to refrain from excessive use of uncommon abbreviations, particularly to describe groups of patients or experimental animals.

## 6. Trade Names

Non-proprietary (generic) names of products should be used. If a brand name for a drug is used, the British or International non-proprietary (approved) name should be given. The source of any new or experimental preparation should also be given.

## 7. References

The references should be numbered in the order in which they appear in the text. References to published abstracts should be mentioned in the text but not in the reference list.

At the end of the article the full list of references should give the name and initials of all authors unless there are more than six, when only the first three should be given followed by et al. The authors' names should be followed by the title of the article, the title of the Journal abbreviated according to the style of Index Medicus, the year of publication, the volume number and the first and last page numbers. References to books should give the title of the book, which should be followed by the place of publication, the publisher, the year and the relevant pages.

### Examples

1. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-543

### Books:

2. Roberts NK. The cardiac conducting system and the His bundle electrogram. Appleton-Century-Crofts, New York, NY: 1981; 49-56

### Chapters:

3. Rycroft RJG, Calnan CD. Facial rashes among visual display unit (VDU) operators. In: Pearce BG, ed. *Health hazards of VDUs*. Wiley, London, UK: 1984; 13-15

Note: In the online version of NDT, there are automatic links from the reference section of each article to Medline. This is a useful feature for readers, but is only possible if the references are accurate. It is the responsibility of the author to ensure the accuracy of the references in the submitted article. Downloading references direct from Medline is highly recommended.

## 8. Supplementary Material

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. There is no charge for the publication of online-only supplementary data/tables/figures. Such material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including colour).

All text and figures must be provided in suitable electronic formats (please follow this link for instructions on the preparation of Supplementary material). All material to be considered as Supplementary material must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary material upon submission. Also ensure that the Supplementary material is referred to in the main manuscript where necessary.

## 9. Colour Illustrations

Colour illustrations are accepted, but the authors will be required to contribute to the cost of the reproduction. Colour figures will incur a printing charge of £350/\$600/€525 each (this does not apply to invited contributions).

Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

Illustrations for which colour is not essential can be reproduced as black and white images in the printed journal and, additionally, in colour as online Supplementary material. This option is not subject to colour charges. Authors should indicate clearly that they would like to take up this option in the covering letter and on the figures. The availability of additional colour images as supplementary material should be mentioned where relevant in the main text of the manuscript. Instructions on how to submit supplementary material can be viewed online.

## 10. Copyright

Please note that the journal now encourages authors to complete their copyright license to publish form online

Upon receipt of accepted manuscripts at Oxford Journals authors will be invited to complete an online copyright license to publish form.

Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the corresponding/submitted author and that Oxford University Press ("OUP") may retain your email address for the purpose of communicating with you about the article. You agree to notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for publication OUP will contact you using the email address you have used in the registration process. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles.

It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive license to the Journal, published by Oxford University Press on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. In assigning the license, authors may use their own material in other publications provided that the Journal is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press is notified in writing and in advance.

## 11. Transparency Declaration & Ethics

All authors must make a formal statement at the time of submission indicating any potential conflict of interest that might constitute an embarrassment to any of the authors if it were not to be declared and were to emerge after publication. Such conflicts might include, but are not limited to, shareholding in or receipt of a grant or consultancy fee from a company whose product features in the submitted manuscript or which manufactures a competing product.

NDT follows the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors and an ICMJE disclosure of potential conflicts of interest (COI) form must be submitted for each author at the time of manuscript submission. Forms must be submitted even if there is no conflict of interest. It is the responsibility of the corresponding author to ensure that all authors adhere to this policy prior to submission. Please send the original and signed COI form to the Editorial Office. All authors should fill in and sign one form. Please email all forms together.

A conflict of interest statement must also be included in the manuscript after any "Acknowledgements" and "Funding" sections and should summarize all aspects of any conflicts of interest included on the ICMJE form. If there is no conflict of interest, authors must include 'Conflict of Interest Statement: none declared'.



This Journal takes publication ethics very seriously. If misconduct is found or suspected after the manuscript is published, the journal will investigate the matter and this may result in the article subsequently being retracted.

#### 12. Crosscheck

The NDT editorial team reserves the right to use CrossCheck. CrossCheck is an initiative started by CrossRef to help its members actively engage in efforts to prevent scholarly and professional plagiarism.

By submitting your manuscript to the journal it is understood that this it is an original manuscript and is unpublished work and is not under consideration elsewhere. Plagiarism, including duplicate publication of the author's own work, in whole or in part without proper citation is not tolerated by the journal.

#### 13. Preparation Of Manuscripts To Be Published In NDT Titles

The NDT Editorial policy aims at having short article titles. Please note that your title might be changed by the Editor-in-Chief before publication