

**MARCELO ALTONA**

**Transplante renal em idosos: comparação do impacto de dois regimes imunossupressores nas condições geriátricas e nos desfechos clínicos ao longo de cinco anos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Márlon Juliano Romero Aliberti

São Paulo  
2023

**MARCELO ALTONA**

**Transplante renal em idosos: comparação do impacto de dois regimes imunossupressores nas condições geriátricas e nos desfechos clínicos ao longo de cinco anos.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Márlon Juliano Romero Aliberti

São Paulo  
2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Altona, Marcelo

Transplante renal em idosos : comparação do  
impacto de dois regimes imunossupressores nas  
condições geriátricas e nos desfechos clínicos ao  
longo de cinco anos / Marcelo Altona. -- São Paulo,  
2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de  
Concentração: Educação e Saúde.

Orientador: Márlon Juliano Romero Aliberti.

Descritores: 1.Transplante renal 2.Idoso  
3.Imunossupressão 4.Avaliação geriátrica ampla  
5.Fragilidade 6.Sobrevida

USP/FM/DBD-259/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **Dedicatória**

---

**Aos meus pais, Jacques e Reizel pelos ensinamentos, grande amor dedicado e incentivo constante.**

**À Claudia, pelo amor que juntos construímos e cuidado constante com nossa família, mas acima de tudo por me tornar uma pessoa melhor ao seu lado.**

**Aos meus filhos Gabriel e Melissa, que me dão o privilégio e orgulho diário de aprender com suas experiências e transformações como pessoas, sempre envoltos de muito amor.**

## **Agradecimento especial**

---

**Ao Prof. Dr. Márlon Juliano Romero Aliberti que me deu o privilégio de ser meu orientador durante esta jornada, teve a paciência de lidar com minhas limitações e a energia para me ajudar em muitas das etapas da construção dessa tese. Além disso tive a grata oportunidade, como amigo, de compartilhar o seu conhecimento como colega de trabalho e de admirar de perto seu crescimento profissional enquanto se tornava um excelente pesquisador.**

## **Agradecimentos**

---

**Aos pacientes que participaram do estudo e me permitiram auxiliar no seu cuidado durante esse período e foram para mim fontes inesgotáveis de aprendizado e amadurecimento como profissional e pessoa.**

**Aos familiares dos pacientes que confirmam em mim as suas angústias e o cuidado de seus entes queridos durante esta longa jornada.**

**Ao Prof. Dr. Elias David Neto pelo convite para participar da pesquisa e por confiar em mim para fazer parte deste projeto, sempre disponível a ajudar e me incluindo nas discussões sobre o projeto.**

**A Enfermeira e pesquisadora Fabiana Agena que foi incansável no auxílio a execução da pesquisa, sempre pronta a me auxiliar para qualquer dúvida ou necessidade.**

**Ao Prof. Dr. Wilson Jacob, pelos constantes ensinamentos na minha formação como geriatra, estímulo pelo meu aprimoramento como profissional e como orientador inicial na realização desta pesquisa. Mas também pela capacidade empreendedora e visionária de estruturação do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) do qual tenho a honra de pertencer.**

**Aos meus colegas do Serviço de Geriatria do HCFMUSP que são fontes constantes de aprendizado e fonte inesgotável de estímulos na minha formação e no meu crescimento profissional ao longo dos anos e que muitas vezes participaram de discussões envolvendo esta pesquisa me dando conselhos e idéias de como melhor executá-las.**

**A todos os meus amigos e colegas médicos do Hospital Dia do Serviço de Geriatria do HCFMUSP pelo convívio e amizade. Vocês me deram a oportunidade de executar esta pesquisa no nosso ambiente de**

**trabalho muitas vezes sendo sobrecarregados com as tarefas do cotidiano para que eu tivesse tempo e tranquilidade para poder realizá-lo.**

**A querida amiga Dra Carolina Barbosa Trindade, chefe do Hospital Dia do Serviço de Geriatria do HCFMUSP, que sempre me incentivou na execução dessa pesquisa e não mediu esforços para que eu conseguisse executá-la.**

**Aos Drs. Eduardo Sho Onodera, Beatriz Margarido e Cintia Siloto Goulart Figueiredo que acreditaram no projeto ainda quando eram residentes e me auxiliaram no crescimento da pesquisa dedicando tempo e contribuições valiosas.**

**Ao Dr. Murilo Bacchini Dias que acreditou no projeto ainda quando era residente e muito contribuiu tabulando dados, discutindo achados e me estimulou para que eu o executasse da melhor forma.**

**Ao Dr. Venceslau Antonio Coelho que mergulhou comigo nessa empreitada e contribuiu para a execução inicial do projeto, colhendo dados e participando das decisões que acabaram por guiar o estudo nos últimos 11 anos.**

**A toda equipe de profissionais do Serviço de Transplante Renal do HCFMUSP, enfermeiros, técnicos de enfermagem, equipe administrativa e equipe de pesquisa que me receberam muito bem e me deram todo o suporte necessário para a realização da pesquisa.**

**A toda equipe de enfermagem e administrativa do Hospital Dia do Hospital das Clínicas de São Paulo, em especial a Enfermeira Sonia Thiago, que me propiciou colher os dados para essa pesquisa e não exitaram em me ajudar sempre que necessário na execução deste projeto.**

## NORMATIZAÇÃO

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



## Sumário

---

Lista de siglas e abreviaturas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista Anexos	
Resumo	
Abstract	
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
1.1 MOTIVAÇÕES DO ESTUDO	20
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NOS IDOSOS	22
1.3 DECISÃO TERAPÊUTICA NO IDOSO COM DOENÇA RENAL CRÔNICA	23
1.4 IMUNOSSENESCÊNCIA E IMUNOSSUPRESSÃO NOS IDOSOS TRANSPLANTADOS RENAIIS	28
1.5 COMORBIDADE, FRAGILIDADE E PREJUÍZO COGNITIVO EM IDOSOS TRANSPLANTADOS RENAIIS	33
1.6 AVALIAÇÃO GERIÁTRICA AMPLA EM IDOSOS TRANPLANTADOS RENAIIS	36
<b>2. HIPÓTESES DO ESTUDO</b>	<b>39</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	42
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	42
<b>4. MÉTODOS</b>	<b>43</b>
4.1 DESENHO DO ESTUDO	44
4.2 POPULAÇÃO	45
4.3 QUESTÕES ÉTICAS E FINANCIAMENTO	46
4.4 COLETA DE DADOS	46
4.5 AVALIAÇÃO INICIAL E SEGUIMENTO	47
4.5.1 AVALIAÇÃO SÓCIODEMOGRÁFICA	47
4.5.2 AVALIAÇÃO MÉDICA	47

	10
4.5.3 AVALIAÇÃO DE COMORBIDADES	48
4.5.4 AVALIAÇÃO COGNITIVA	48
4.5.5 AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS	48
4.5.6 AVALIAÇÃO FUNCIONAL	49
4.5.7 AVALIAÇÃO DE FRAGILIDADE	49
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
5. RESULTADOS	52
6. DISCUSSÃO	71
7. CONCLUSÃO	79
8. BIBLIOGRAFIA	82
9. ANEXOS	103
9.1 ANEXO 1	104
9.2 ANEXO 2	108
9.3 ANEXO 3	117

## Listas

---

### Abreviaturas e siglas

ABVD	Atividade básica de vida diária (Katz)
AGA	Avaliação geriátrica ampla
AIVD	Atividade Instrumental de vida diária (Lawton)
ATG	do inglês anti-thymocyte globulin (globulina anti-timócito ou timoglobulina)
AVC	Acidente vascular cerebral
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Estudo de colaboração epidemiológica da doença renal crônica)</i>
CNI	do inglês calcineurin inhibitors (inibidores da calcineurina)
CSHA	<i>Canadian Study of Health and Aging</i>
CyA	Ciclosporina
DA	Doença de Alzheimer
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
ECD	<i>Expanded Criteria Donor</i> (doador de critérios expandidos)
EUA	Estados Unidos da América
EVL	Everolimo
FI	<i>Frailty Index</i>
FK-BP12	FK (Tacrolimus) binding protein 12 (proteína 12 de ligação do tacrolimo)
FRE	Função retardada do enxerto
GDS-15	<i>Geriatric Depression Scale (escala de depressão geriátrica)</i>
GEE	Modelo de equações de estimação generalizada
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HR	Hazard Ratio
IC	Índice de confiança

IFN $\gamma$	Interferon gama
IIQ	Intervalo Interquartil
IL-6	Interleucina 6
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IPW	Ponderação probabilidade reversa
IS	Imunossupressor
KDPI	<i>kidney donor profile Index (índice de perfil de doador de rim)</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease Study (Estudo de modificação da dieta em doença renal)</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MMF	Micofenolato de Mofetila
MPS	Micofenolato de sódio
MPA	<i>mycophenolic acid (ácido micofenólico)</i>
mTORi	<i>mammalian target of rapamycin inhibitors (inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos)</i>
OR	Odds Ratio
PRA	Anticorpos Reativos contra Painel
RA	Reações Adversas
TAC	Tacrolimo
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TNF $\alpha$	alfa Tumor Necrosis Factor (fator de necrose tumoral alfa)
TSR	Terapia de substituição renal

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características da amostra na linha de base .....	55
Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas da linha de base por randomização e tratamento imunossupressor da linha de base.....	57
Tabela 3 – Condições geriátricas da linha de base por randomização e tratamento imunossupressor da linha de base.....	58
Tabela 4 – Intercorrências durante o período de seguimento conforme o tratamento imunossupressor da linha de base.....	59
Tabela 5 – Desfechos clínicos durante o período de seguimento conforme o tratamento imunossupressor da linha de base.....	60
Tabela 6 – Associação do tipo de tratamento imunossupressor na linha de base com mortalidade em 5 anos de seguimento .....	69
Tabela 7 – Associação do tipo de tratamento imunossupressor na linha de base com os desfechos clínicos em 5 anos de seguimento.....	70

## Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma de triagem, randomização e acompanhamento .....	54
Figura 2 – Doença renal associadas à indicação de transplante renal Valores descritos em porcentagem .....	56
Figura 3 - Valores da Hemoglobina de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base .....	61
Figura 4 – Valores do <i>clearance</i> de Creatinina (MDRD) de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base .....	62
Figura 5 – Valores do Índice de Comorbidades de Charlson de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base .....	63
Figura 6 – Desempenho no Mini-Exame do Estado Mental de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base .....	64
Figura 7 – Valores do GDS durante o seguimento de acordo com o tratamento imunossupressor.....	65
Figura 8 – Performance da Escala de Katz (ABVD) durante o seguimento conforme tipo de tratamento imunossupressor .....	66
Figura 9 – Performance da Escala de Lawton e Brody (AIVD) durante o seguimento conforme tipo de tratamento imunossupressor .....	67
Figura 10 – Evolução do Índice de fragilidade de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base.....	68
Figura 11 – Sobrevida de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base. ....	69

## RESUMO

Altona M. Transplante renal em idosos: comparação do impacto de dois regimes imunossupressores nas condições geriátricas e nos desfechos clínicos ao longo de cinco anos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**INTRODUÇÃO:** O transplante renal em idosos tem crescido como alternativa no tratamento do estágio final da doença renal, possibilitando inclusive melhor sobrevida comparado à diálise. No entanto, não há consenso sobre o melhor tratamento imunossupressor para população geriátrica, que é reconhecidamente mais susceptível a complicações após transplantes. Estudos sugerem que o imunossupressor Everolimo possui melhor perfil de tolerabilidade nefrológica, neurológica e cardiovascular. Apesar disso, poucos são os estudos que examinaram o impacto deste imunossupressor nos diferentes parâmetros de saúde de idosos submetidos ao transplante renal. **OBJETIVOS:** Esse estudo comparou a efetividade de dois regimes imunossupressores (Everolimo/Tacrolimo vs. Micofenolato de Sódio/Tacrolimo) na performance das escalas de domínios geriátricos e incidência de desfechos clínicos adversos durante cinco anos após transplante renal. **MÉTODOS:** Estudo auxiliar a um ensaio clínico randomizado aberto e pragmático que envolveu pacientes com idade  $\geq 60$  anos referenciados para transplante renal em um grande hospital universitário de São Paulo, entre 2012 e 2017. Os pacientes foram randomizados (1:1) antes da realização do transplante em dois regimes de imunossupressão, grupo Everolimo (Everolimo/Tacrolimo) ou grupo controle (Tacrolimo/Micofenolato de Sódio), considerado tratamento padrão. Para este estudo, os pacientes foram submetidos a uma avaliação geriátrica ampla (AGA) que constou dos domínios multimorbidade (índice de comorbidades de Charlson), cognição (Miniexame do estado mental), sintomas depressivos (Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens) e funcionalidade para atividades básicas (Índice de Katz) e instrumentais (Escala de Lawton) da vida diária um mês após a realização do transplante. Os dados de 40 itens de saúde obtidos nesta avaliação também foram agrupados em um índice de fragilidade (Frailty Index) pelo modelo validado de acúmulo de déficits. Os pacientes foram submetidos a reavaliações anuais por cinco anos que incluíam a AGA, dados sobre mudanças no tratamento imunossupressor e desfechos adversos, como ocorrência de infecções potencialmente graves (aquelas que requeriam tratamento intra-hospitalar), rejeição aguda ao transplante, perda do enxerto e mortalidade. Utilizamos o Modelo de Equações de Estimação Generalizada (GEE) para avaliar diferenças na performance dos domínios geriátricos ao longo de cinco anos, tendo o regime imunossupressor como preditor principal e dados sociodemográficos, laboratoriais e características do seguimento como fatores de confusão. Modelos de riscos proporcionais de Cox e de regressão logística investigaram a associação do regime imunossupressor com sobrevida e demais desfechos clínicos adversos, respectivamente. **RESULTADOS:** De um total de 109 idosos randomizados, 89 (82%) pacientes (média de idade = 65 anos, homens = 67%) puderam ser incluídos neste estudo, sendo 44 do grupo

Everolimo e 45 do grupo controle. Os dois grupos de tratamento imunossupressor possuíam características sociodemográficas, clínicas e condições geriátricas semelhantes na linha de base. Em cinco anos de seguimento, 40 (45%) pacientes realizaram alguma mudança no tratamento imunossupressor, 58 (65%) tiveram infecção potencialmente grave, 35 (39%) rejeição aguda, 9 (10%) perda do enxerto e 29 (33%) morreram. Pacientes alocados no grupo Everolimo evoluíram com menor índice de multimorbidade (risco relativo = 0,90; intervalo de confiança de 95% = 0,82 – 0,99; p=0,04) comparados aqueles no tratamento padrão. Não houve diferenças nos demais domínios geriátricos. Também não observamos efeito do tipo de tratamento imunossupressor na sobrevida ou nos demais desfechos adversos.

**CONCLUSÕES:** O tratamento imunossupressor com Everolimo demonstrou uma redução discreta no acúmulo de doenças durante os cinco anos subsequentes a um transplante renal. A elevada incidência de complicações após transplante renal em idosos, sobretudo infecções, rejeição ao transplante e mortalidade, justifica a necessidade de um acompanhamento integral que vá além dos parâmetros de funcionamento renal. Novos estudos devem investigar estratégias multifacetadas para melhorar os desfechos clínicos dessa população.

**Palavras-chave:** Transplante renal. Idoso. Imunossupressão. Avaliação geriátrica ampla. Fragilidade. Sobrevida.



## ABSTRACT

Altona M. Renal transplantation in older adults: a comparison of the impact of two immunosuppressive regimens on geriatric conditions and clinical outcomes over five years follow-up [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

**BACKGROUND:** Kidney transplantation in older adults has been proposed as an attractive alternative in the treatment of end-stage renal disease, and it has been associated with improved survival compared to dialysis. However, there is no consensus on the best immunosuppressive treatment for the older population, which is known to be vulnerable to complications after transplants. Studies suggest that the immunosuppressant Everolimus has a better nephrological, neurological, and cardiovascular tolerability profile. Nonetheless, few studies have examined the impact of this immunosuppressant on different health parameters in older people undergoing kidney transplantation. **OBJECTIVES:** This study compared the effectiveness of two immunosuppressive regimens (Everolimus/Tacrolimus vs. Mycophenolate Sodium/Tacrolimus) on the performance of geriatric domain scales and the incidence of adverse clinical outcomes over five years after kidney transplantation. **METHODS:** An auxiliary study of an open and pragmatic randomized clinical trial involving patients aged  $\geq 60$  years referred for kidney transplantation at a large university hospital in São Paulo, between 2012 and 2017. Patients were randomized (1:1) prior to transplantation into two immunosuppression regimens, the Everolimus group (Everolimus/Tacrolimus) or the control group (Tacrolimus/Mycophenolate Sodium), considered standard treatment. For this study, patients underwent a comprehensive geriatric assessment (CGA) consisting of the following health domains: multimorbidity (Charlson comorbidity index), cognition (Mini Mental State Examination), depressive symptoms (15-item Geriatric Depression Scale), and functionality for performing basic (Katz Index) and instrumental activities (Lawton Scale) of daily living one month after transplantation. Data from 40 health items obtained from this assessment were also grouped into a Frailty Index according to the validated deficit accumulation model. Patients underwent annual reassessments for five years that included the CGA, data on immunosuppressive treatment modifications, and adverse outcomes, such as the occurrence of potentially severe infections (those requiring in-hospital treatment), acute transplant rejection, graft loss, and mortality. We used the Generalized Estimating Equations (GEE) models to evaluate differences in the performance of geriatric domains over five years, with the immunosuppressive regimen as the main predictor and sociodemographic, laboratory data, and follow-up characteristics as confounding factors. Cox proportional hazards and logistic regression models investigated the association of the immunosuppressive regimen with survival and other adverse clinical outcomes, respectively. **RESULTS:** From a total of 109 randomized older adults, 89 (82%) patients (mean age = 65 years, men = 67%) were included in this study, with 44 in the Everolimus group and 45 in the control group. The two treatment groups showed similar sociodemographic factors, clinical measures, and geriatric conditions at baseline. Over five years of follow-up, 40 (45%) patients required some adaptation in the immunosuppressive treatment, 58 (65%) had potentially severe infection, 35

(39%) acute rejection, 9 (10%) graft loss, and 29 (33%) died. Patients allocated to the Everolimus group evolved with a lower multimorbidity index (relative risk = 0.90; 95% confidence interval = 0.82 - 0.99;  $p=0.04$ ) compared to those on standard treatment. There were no differences in the other geriatric domains. We also did not observe the effect of the type of immunosuppressive treatment on survival or other adverse outcomes. **CONCLUSIONS:** Immunosuppressive treatment with Everolimus showed a modest reduction in the burden of diseases among older adults during five years after kidney transplantation. The high incidence of complications after kidney transplantation in this population, particularly infections, transplant rejection, and mortality, underscores the need for individualized care that goes beyond kidney function parameters. Future studies should investigate multifaceted strategies to improve the clinical outcomes of older people undergoing kidney transplant.

**Keywords:** Kidney transplantation. Aged. Immunosuppression. Comprehensive geriatric assessment. Frailty. Survival.

## **1 Introdução**

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Motivações do Estudo

A proporção de idosos na população em geral está em constante aumento no mundo, com maior rapidez nos países de baixa e média renda (*World Health Organization. Good health adds life to years: Global brief for World Health Day 2012*). Quando se trata de saúde, o aumento na expectativa de vida deve ser comemorado, mas ao mesmo tempo precisamos discutir os desafios e impactos que esta mudança proporciona. A revolução tecnológica na área médica nos últimos 100 anos e os avanços obtidos pela saúde pública com o desenvolvimento das vacinas, dos antibióticos e a melhora nas condições básicas de higiene e moradia contribuíram para a diminuição da mortalidade infantil e conseqüentemente para o aumento da expectativa de vida. Como consequência tivemos uma diminuição importante da mortalidade precoce por doenças infectocontagiosas e o enfrentamento das doenças crônico-degenerativas passou a ser o nosso maior desafio. O início insidioso e silencioso das doenças crônicas faz do diagnóstico precoce e do seguimento próximo uma potente arma para evitarmos complicações futuras e melhorarmos a qualidade de vida no processo de envelhecimento.

Dentre as doenças crônicas mais prevalentes no cenário atual, a Doença Renal Crônica (DRC) aparece como um importante problema de saúde pública caracterizada por desfechos ruins e custos muito elevados. A DRC consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente. As opções de tratamento para o estágio final da DRC são múltiplas e a escolha entre cada uma delas depende de muitos fatores que envolvem gravidade da doença, características clínicas do paciente, questões sociais e disponibilidade do sistema de saúde envolvido no cuidado.

A escolha do transplante renal como principal alternativa para o tratamento do estágio final da DRC nos idosos é desafiadora. Além de envolver questões relacionadas ao escasso número de doações, a alta lista de candidatos (que não envolve só indivíduos idosos) e o estabelecimento de prioridades nesta lista, temos que ter uma especial atenção a condição clínica do idoso candidato ao transplante. O idoso com esta condição tende a ter a saúde global de uma forma geral comprometida. Porém, simplificar a decisão da escolha baseado em idade cronológica é um erro que devemos combater de maneira veemente pois associa o processo de envelhecimento a um indivíduo doente. Sendo assim, a melhor caracterização da saúde biológica do idoso e, portanto, das condições geriátricas prévias a indicação do transplante e durante o seguimento clínico dos transplantados é fundamental para a escolha e melhor cuidado desse paciente. Na prática clínica a avaliação geriátrica ampla (AGA) se mostrou um instrumento essencial que pode auxiliar muito nessas decisões e no acompanhamento clínico do idoso com múltiplas comorbidades. Outro ponto importante é o impacto do ato cirúrgico do transplante renal na saúde desses idosos. A cirurgia é considerada de grande porte e intercorrências clínicas são comuns durante o ato operatório, assim como as complicações no pós-operatório imediato. Por último existe uma dúvida na literatura sobre qual seria a melhor imunossupressão para o indivíduo idoso transplantado renal. Analisando estas questões teremos mais convicção da indicação do transplante como possibilidade de tratamento para o indivíduo idoso em estágio final da DRC. Esta tese pretende olhar mais a fundo para o idoso transplantado renal. Os pacientes serão acompanhados pelo geriatra através do acompanhamento clínico geriátrico habitual e da aplicação recorrente da AGA num período de 5 anos após o transplante. Com esse acompanhamento buscamos mais dados que possam nos auxiliar nessa difícil decisão da escolha do melhor tratamento para cada indivíduo, sempre considerando todas as possibilidades.

## 1.2 Epidemiologia da Doença Renal Crônica nos idosos

Estima-se que no Brasil cerca de 10 milhões de pessoas tenham alguma disfunção renal. A prevalência de DRC é de 50/100.000 habitantes, inferior ao que é visto nos Estados Unidos (EUA) (110/100.000) e no Japão (205/100.000), o que sugere que seja uma doença subdiagnosticada no nosso meio (*Comunicado da Sociedade Brasileira de Nefrologia em comemoração ao dia mundial do rim em 14/03/2013*). A DRC representa um grande multiplicador de risco entre aqueles com diabetes, hipertensão, doença cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC), causas chave de mortalidade e incapacidade entre os idosos (Couser et al., 2011).

As transformações renais do processo de senescência iniciam ao redor dos 30 anos. O conhecimento de que a taxa de filtração glomerular diminui em paralelo com a idade já é difundido há décadas (Davies et al., 1950). Com a idade ocorre uma diminuição na massa e volume renal que está relacionado ao declínio do número de néfrons funcionantes. O fluxo sanguíneo renal diminui cerca de 10% por década com uma diminuição concomitante da taxa de filtração glomerular em cerca de 0.8 mL/min/ano após os 30 anos (Ng et al., 2011). Porém, são os maus hábitos de vida (tabagismo, obesidade, sedentarismo, uso crônico de anti-inflamatórios, maus hábitos alimentares) e as doenças crônicas que realmente contribuem para a perpetuação da DRC em nosso meio. As principais causas conhecidas de perda de função renal no Brasil são: Hipertensão arterial sistêmica (35%), Diabetes Mellitus (28,5%) e glomerulonefrites (11,5%) (*Comunicado da Sociedade Brasileira de Nefrologia em comemoração ao dia mundial do rim em 14/03/2013*).

Tratando-se de envelhecimento bem-sucedido, é importante salientar que o grande foco de cuidado na DRC está em prevenir e diminuir a sua progressão. Existem diversos instrumentos que utilizamos para se estimar o *clearance* de creatinina dos pacientes na prática clínica. A busca ativa pelo cálculo do *clearance* nas consultas de rotina dos idosos pode ser uma forma de auxílio na prevenção e investigação do declínio da função renal no idoso. As variáveis clínicas utilizadas para o cálculo são simples e incluem peso, idade, valor da creatinina e raça. Entre os diversos métodos de aferição do *clearance* de

cretatinina, a fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) parece ser o ideal para a população idosa (David-Neto et al., 2016). Mas temos outros instrumentos bastante utilizados em idosos na prática clínica como o *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD) (Levey et al., 2009). Fazendo isso evitaremos o estágio final da DRC e todas as suas complicações, como aquelas secundárias aos sintomas urêmicos por exemplo. Outros objetivos importantes do tratamento do idoso com DRC envolvem um adequado controle metabólico (glicêmico, anemia, nutrição, doença mineral óssea) e das complicações vasculares (controle de hipertensão e demais riscos cardiovasculares) com especial atenção a manutenção da funcionalidade e questões psicossociais (Ng et al., 2011).

### **1.3 Decisão terapêutica no idoso com doença renal crônica**

As difíceis decisões com relação a escolha de terapia de substituição renal (TSR) do estágio final da DRC são as que conferem os maiores desafios no cuidado do Idoso com esta patologia.

A incidência de idosos em diálise vem crescendo de maneira muito clara nas últimas décadas. Entre 1996 e 2003 foi notado nos EUA um aumento ajustado pela idade de 57% na incidência de octagenários e nonagenários em diálise (Kurella et al., 2007). No Brasil, o Censo Brasileiro de Diálise 2009-2018 (Neves et al., 2020) reforça esse aumento e enfatiza a necessidade de melhor planejamento de cuidados do idoso nesta condição. A diálise se tornou a escolha de tratamento padrão para o idoso em estágio final da DRC nos países em desenvolvimento em detrimento do tratamento conservador (Thorsteinsdottir et al., 2013). Apesar desta tendência, a expectativa de vida de um idoso nos EUA que começa a dialisar após os 80 anos é de apenas 16 meses (Kurella et al., 2007) e tende a diminuir com o aumento da idade de início de diálise. Apesar desta realidade, existe uma pequena parcela desses idosos que pode dialisar por anos (Tonelli et al., 2014). É importante compreendermos esta heterogeneidade de desfechos para podermos oferecer as melhores escolhas aos pacientes e familiares. Funcionalidade baixa e maior número de

comorbidades em idosos que iniciam diálise estão associados a piores desfechos como mortalidade e perda funcional adicional (Kurella et al, 2009). Por outro lado, alguns estudos mostram que a qualidade de vida entre idosos selecionados que se encontram em diálise parece ser razoável e se mantém estável no decorrer do tempo mesmo diante de um alto número de comorbidades (Lamping et al., 2000; Unruh et al., 2008). Analisando esses dados, concluímos que a diálise pode ser uma alternativa viável para pacientes bem-informados, especialmente com poucas morbidades e boa funcionalidade. Porém os péssimos desfechos vivenciados por aqueles com mais comorbidades e com funcionalidade comprometida deixa claro que a diálise não atende a todos os perfis de idosos em estágio final da DRC. Um bom julgamento clínico e comunicação cuidadosa tornam-se essenciais na tomada de decisão para o tratamento enquanto a população geral continua a envelhecer (Tonelli et al., 2014).

Alguns dados da Espanha mostram que nos idosos em estágio final da DRC na faixa dos 65-74 anos a decisão pela TSR é quase que igualmente dividida entre diálise (hemodiálise ou peritoneal) e transplante renal. Porém acima dos 75 anos a diálise é a forma mais comum de TSR (Informe de diálisis y transplante de 2016. Available in: [www.senefro.org](http://www.senefro.org)).

Outra modalidade terapêutica que deve ser considerada pelos pacientes com DRC é o tratamento conservador máximo, que foca em medidas que diminuem a progressão da DRC (utilizando drogas antiproteinúricas e evitando nefrotoxicidade) assim como tratamento médico para as complicações associadas a DRC (anemia, acidose metabólica, alterações do metabolismo mineral ósseo) com exceção da purificação das toxinas urêmicas. O tratamento conservador está sendo cada vez mais utilizado na prática clínica. O fato de os dados estatísticos não estarem centralizados dificultam o compartilhamento das experiências individuais de cada centro e o estabelecimento de uma conduta uniforme para toda comunidade médica (Benito et al., 2019). A escolha pela diálise em relação ao tratamento conservador máximo pode implicar em maior sobrevida para quem escolhe diálise quando analisamos os idosos maiores de 65 anos (Carson et al., 2009). Porém quando comparamos a qualidade de vida entre grupo de pacientes idosos que optaram por diálise em relação a grupo que optou pelo tratamento conservador máximo houve apenas discreto relato de



melhor qualidade de vida entre os idosos em diálise com queda discreta de qualidade de vida entre os de tratamento conservador. Associado a este fato, os idosos em diálise internaram duas vezes mais que o grupo conservador no período avaliado de doze meses (Loon et al., 2019). Já entre os maiores de 80 anos não houve diferença de sobrevida entre os grupos (Verbene et al., 2016), o que mostra que a escolha pelo tratamento conservador máximo pode beneficiar os idosos acima dos 80 anos especialmente aqueles mais frágeis, com mais comorbidades e maior perda funcional.

Se por um lado múltiplas opções terapêuticas são uma vantagem ao paciente em estágio final da DRC, temos que salientar que a ausência de um planejamento de tratamento avançado cuidadoso e precoce pode gerar angústias na tomada de decisão, especialmente se o estágio de DRC exige uma tomada de decisão mais urgente. No momento desta decisão, além de levarmos em consideração as competências técnicas, conhecimento e experiência da equipe médica, é importante respeitar princípios éticos do paciente como autonomia, beneficência e não maleficência, assim como os princípios da justiça afim de atingir uma decisão conjunta (Moss et al., 2011). Evidências atuais sugerem que a decisão de iniciar a diálise é frequentemente uma indicação médica sem uma decisão conjunta que leve em consideração as preferências do paciente (Berger et al., 2012). A consequência é o arrependimento dos pacientes pela escolha da diálise, como mostra um estudo de Davidson, que chegou a valores de 61% (Davidson et al., 2013).

Dentre os elementos chave no processo de decisão do tratamento de idosos em estágio final da DRC, reforço a inclusão de uma avaliação multidimensional como a AGA (Berger et al., 2012; Koncicki et al., 2013; Hall et al., 2016; Stuck et al., 1993). Partindo dela, poderemos avaliar questões essenciais como por exemplo a funcionalidade, status cognitivo, presença de fragilidade, estado nutricional, comorbidades, polifarmácia e doenças do humor. A análise desses parâmetros, juntamente com as preferências do paciente em relação a sua qualidade de vida, irá nos ajudar a tomar as melhores decisões terapêuticas.

É diante deste espectro de difíceis decisões que o transplante renal surge como mais uma alternativa a ser considerada ao idoso com DRC em estágio final.

O número de transplantes renais em idosos cresce continuamente nas últimas duas décadas e já é fato que a idade isoladamente não deve ser uma contraindicação ao procedimento (Tonelli et al., 2014). A taxa de transplantes renais por ano nos EUA, na faixa etária maior de 65 anos, saltou de 423 para 2947 entre os anos de 1992 e 2012. Esses números em 1992 representavam 4,2% dos transplantes renais realizados e passou a 17,2% em 2012. Na Europa, apesar dos dados serem mais escassos a proporção de transplantados renais de doadores falecidos maiores de 65 anos passou de 3,6% em 1991 para 19,7% em 2007. (Sorensen et al., 2015). No Brasil não temos dados claros sobre o número de transplantes realizados em idosos, apenas publicações de experiências de centros isolados (Orlandi et al., 2015). Sabemos que o número de idosos acima de 60 anos que fazem diálise tem aumentado muito, mas apenas uma pequena parcela deles acaba inscrito na fila de transplante. Apesar da sobrevida de um idoso transplantado renal ser menor em comparação ao jovem, o procedimento é seguro e a sobrevida do enxerto a longo prazo satisfatória (Vivas et al., 1992).

Apesar destes dados positivos, os idosos em estágio final da DRC possuem mais contraindicações absolutas e relativas ao transplante e menor chance de serem colocados na lista de espera (Tonelli et al., 2014). Além disso, existe uma controvérsia que se justifica pela escassa disponibilidade de órgãos associada a uma expectativa de vida baixa nesta população. A escassa doação de órgãos e o envelhecimento populacional acompanhado do aumento da população com DRC traz grandes desafios como por exemplo encontrar o equilíbrio entre garantir a alocação de órgãos para aqueles que mais de beneficiam evitando a discriminação (Ng et al., 2011).

Os bons resultados do transplante renal no idoso e o aumento da demanda por rim de doadores falecidos devido as enormes listas de espera fizeram com fosse criado o doador com critérios expandidos (ECD) em 2005 (Merion et al., 2005). Este critério sugere que rins de idosos falecidos com mais de 60 anos ou com 50-59 anos com pelos menos 2 dos seguintes 3 critérios (História de hipertensão, AVC como causa da morte e creatinina final no valor de 1,5 mg/dL) possam ser elegíveis a doação.

Para o candidato certo, o transplante renal implica em economia com saúde, maior sobrevida e melhor qualidade de vida em comparação ao paciente

em diálise (Wolfe et al., 1999; Simmons et al., 1990; Axelrod et al., 2018). Diversos estudos entre idosos mostraram, inclusive naqueles com mais de 75 anos, benefício na realização do transplante renal (Johnson et al., 2000; Oniscu et al., 2004; Fabrizii et al., 2004; Savoye et al., 2007; Gill et al., 2013; Lloveras et al., 2015; Herrero et al., 2003). Estes benefícios foram mantidos quando os idosos receberam rins de ECD e naqueles com comorbidades significativas incluindo diabetes (Rao et al., 2007).

A sobrevida do paciente idoso transplantado e do enxerto renal é menor do que o paciente jovem na mesma condição (Wolfe et al., 1999). A principal causa de perda de enxerto entre os idosos é morte com rim funcionante. Perda de enxerto é o termo que utilizamos para dizer que o rim transplantado não consegue manter a homeostase do organismo. Outras causas de perda de enxerto são nefropatia crônica do enxerto, não função primária (*primary non function*) e rejeição aguda (Orlandi et al., 2015). A nefropatia crônica do aloenxerto refere-se à insuficiência ou falência do enxerto maior ou igual a 3 meses após o transplante. A maioria dos casos é atribuível a causas como toxicidade dos imunossupressores da família dos inibidores da calcineurina, nefropatia diabética ou hipertensiva ou infecção pelo poliomavírus tipo 1. A não função primária ocorre quando o enxerto não funciona no pós-operatório e pode ter uma variação que é a função retardada do enxerto, quando ele acaba por funcionar tardiamente (normalmente alguns dias após o transplante). Na maioria das vezes isso ocorre por problemas relacionados a intercorrências perioperatórias ou distúrbios de isquemia do aloenxerto. A rejeição aguda é uma reação imunomediada por células T ao complexo de histocompatibilidade do aloenxerto. Para solucioná-la é importante acentuarmos as medidas de imunossupressão que inclui a pulsoterapia com corticóides. A morte com rim funcionante, ou seja, aquela que aconteceu independentemente do enxerto, normalmente acontece devido a doença cardiovascular, infecção ou câncer (Karim et al., 2014; Kauffman et al., 2007; Faravardeh et al., 2013). Apesar da idade do receptor ser um importante fator de risco para a perda do enxerto, é a mortalidade dele que acaba sendo o fator determinante (Oniscu et al., 2004). Dados recentes confirmam o benefício do transplante com rins de maior risco, assim definidos como maior índice de perfil de doador de rim (KDPI) para receptores maiores de 60 anos (Jay et al., 2017). Este índice foi criado na

tentativa de auxiliar na adequada alocação do rim conforme a longevidade estimada do receptor e já é utilizado pelos EUA desde 2014 para auxílio na escolha dos pacientes em lista. Assim, pacientes com maior longevidade estimada receberiam um rim com o índice menor de 20%. Já aqueles com índice maior que 80% seriam equivalentes ao rim de ECD e, portanto, de mais alto risco.

Estudo pareado entre receptores jovens e idosos que receberam rim do mesmo doador reforçou que a sobrevida do paciente idoso e do enxerto alocado nele a longo prazo realmente é menor do que no indivíduo jovem. Porém muitos idosos falecem com enxerto funcionando o que demonstra que a sobrevida do enxerto sem contar a morte com rim funcionando é igual entre jovens e idosos (Jankowska et al., 2021).

Enquanto estudos mostram que a mortalidade perioperatória entre receptores maiores de 65 anos está fortemente relacionada não apenas com as condições clínicas e de comorbidades do receptor, mas também com o tipo do rim doado (Gill et al., 2013). Este dado reforça que a morbidade e mortalidade perioperatória não deveriam ser consideradas barreiras para o transplante renal em idosos especialmente porque a mortalidade associada a diálise continua sendo demasiadamente alta na prática clínica. Além disso, a doença cardiovascular permanece sendo a líder em causa de morte no período pós transplante em todos os grupos etários, jovens ou idosos (Jankowska et al., 2021).

#### **1.4 Imunossenescência e imunossupressão na população idosa transplantada renal.**

Diante de um aumento no número de transplantes renais em idosos, ainda existem muitas incertezas com relação ao manejo e a melhor imunossupressão a ser oferecida aos receptores idosos. Isso se deve a ausência de estudos prospectivos multicêntricos randomizados avaliando agentes imunossupressores em receptores idosos, que usualmente costumam ser excluídos (Blosser et al., 2011). Dessa forma os dados de seguimento acabam

sendo obtidos de relato de casos e análises retrospectivas (Cheungpasitporn et al., 2021).

Muitas são as variáveis que influenciam na escolha do imunossupressor (IS). O processo de envelhecimento e suas mudanças já deixam o idoso mais vulnerável às drogas imunossupressoras (Montero et al., 2016).

O processo de imunossenescência envolve uma série de modificações do sistema imune induzidas pela idade que são primariamente caracterizadas por uma resposta imune disfuncional (Sato et al., 2019). Esta afeta todos os compartimentos imunes, especialmente na manifestação fenotípica e funções dos componentes de células T CD4+ e CD8+ e menos frequentemente nos componentes do sistema imune inato (Cheungpasitporn et al., 2021). Observamos também alterações da função imunológica celular que é manifesta nos idosos através do aumento da suscetibilidade a infecções pós transplante renal. Estes indivíduos mostram um aumento significativo das células T imunossenescentes (Schaenman et al., 2018). As respostas de anticorpos também diminuem com a idade levando ao aumento de frequência e gravidade das infecções e redução do efeito protetor de vacinação e da duração desta proteção (Frasca et al., 2020). A diminuição da capacidade dos idosos em produzir anticorpos de alta proteção contra agentes infecciosos resulta de uma combinação de fatores nas células T, células B e outras células do sistema imunológico.

Aliado a imunossenescência temos no processo de envelhecimento o conceito de *inflammaging* que vem sendo muito estudado e pode ter uma influência importante na imunidade do idoso especialmente quando falamos do transplanta renal. Este fenômeno resulta em inflamação sistêmica de forma leve e crônica caracterizada por aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ ) (Mo et al., 2003). Podemos encontrar altos níveis de marcadores pró-inflamatórios mesmo na ausência de doenças clinicamente ativas (Ferrucci et al., 2010). Este estado inflamatório contribui para disfunção metabólica, aumento da resistência insulínica e dos riscos de morbidade e mortalidade no idoso. Muitas doenças crônicas comuns no processo de envelhecimento como Doença de Alzheimer (DA), artrite reumatoide, doença arterial coronariana, diabetes tipo 2, osteoporose e a síndrome da fragilidade parecem ter a *inflammaging* como importante aspecto de suas patogêneses. A

desnutrição, muito comum nos idosos, também contribui para uma resposta imune deficiente pois afeta diretamente a função das células T (Lesourd et al., 1997).

No caso do transplante renal, como a imunossenescência interfere na função da célula T e sua diferenciação, existe um impacto desta alteração na rejeição e tolerância do enxerto. Mas ainda não temos todas as respostas para avaliar o impacto da imunossenescência em idosos transplantados renais no que diz respeito a indução de tolerância, rejeição, infecção e malignidades (Martins et al., 2014).

O risco reduzido de rejeição celular aguda observada nos idosos é consistente com a involução tímica e limitação do repertório de receptores de células T (Colvin et al., 2017). Porém essa alteração associada a resposta humoral deficitária dos idosos e frequência reduzida de células T ingênuas resulta em defesa deficiente contra tumores, infecções e menor resposta vacinal (de Bourcy et al., 2017). Além disso, estudos mostraram que o aumento da idade dos receptores parece reduzir a reatividade imune humoral contra anticorpos específicos dos doadores quando comparados as crianças (von Moos et al., 2019). Todas essas informações mostram como o aumento no conhecimento sobre a imunidade no envelhecimento e a resposta imune no transplante renal podem ajudar a criar estratégias individualizadas de imunossupressão afim de obtermos os melhores desfechos a essa população.

Idosos transplantados renais possuem menor taxa de rejeição aguda do que os jovens e os efeitos adversos aos imunossupressores são muito mais frequentes. Entre eles podemos descrever os efeitos gastrointestinais ou leucopenia relacionado a classe do ácido micofenólico (MPA), hipertrofia gengival, hirsutismo e tremores com os inibidores da calcineurina (CNI- tacrolimo e ciclosporina são os exemplos mais utilizados) hipertensão, hiperglicemia, dislipidemia, aumento do risco de infecção, obesidade, catarata, miopatia, alteração do metabolismo ósseo, problemas dermatológicos e aparência cushingóide com os corticosteróides (Montero et al., 2016). Interessante pontuar que na população mais frágil, a mortalidade cardiovascular se constitui em um fator mais limitante de sobrevida dos receptores do que os fatores imunológicos (Legendre et al., 2012). Provavelmente isso se deve pelo fato de, na fragilidade,

os mecanismos de *inflammaging* estão mais acentuados e com isso, o risco cardiovascular é sobremaneira aumentado.

A redução das drogas imunossupressoras leva a um menor risco cardiovascular, menor efeito adverso as drogas, economia nos custos e melhora a sobrevida do enxerto. Receptores maiores que 60 anos tem maior risco de disfunção de enxerto devido a maior suscetibilidade ao estresse oxidativo e a toxicidade dos CNI, que exacerbam a piora da função renal observada no envelhecimento normal (Pratschke et al., 2009; Rigotti et al., 2009; Epstein et al., 1996). Além disso, os idosos tendem a receber um rim ECD, que normalmente tem origem em um doador que faleceu do coração ou que apresentou longo período de isquemia, tudo isso pode amplificar as alterações senescentes do enxerto e aumentar os episódios de rejeição aguda (Montero et al., 2016).

Algumas considerações devido a alterações próprias do envelhecimento e a farmacocinética das drogas imunossupressoras no organismo idoso transplantado renal são importantes de serem salientadas. Podemos citar o alentecimento no esvaziamento gástrico, função motora gastrointestinal prejudicada, mudanças na absorção e distribuição das drogas pelo organismo, diminuição da circulação esplâncnica, diminuição da capacidade de ligações proteicas e diminuição da circulação hepática, com alterações do metabolismo e excreção (Danovitch et al., 2007). Drogas lipofílicas como os CNI e os Inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTORi) acabam tendo maior volume de distribuição devido ao aumento proporcional de gordura nos organismos idosos (Saxena et al., 2009). A redução das ligações proteicas aumenta a concentração de formas livres das drogas. Além disso, ocorre a diminuição da albumina que se liga a drogas ácidas e o aumento de alfa 1 glicoproteína ácida que se liga a drogas básicas. Tacrolimo (TAC) e MPA são compostos que se ligam fortemente a albumina. Dessa forma a hipoalbuminemia, que muitas vezes está presente no organismo idoso frágil e desnutrido, pode aumentar a exposição farmacológica dessas drogas, especialmente o MPA (Nowak et al., 1995).

O envelhecimento está associado a uma diminuição do clearance renal e hepático das drogas, especialmente a via hepática que se dá através das enzimas do citocromo P450 (Danovitch et al., 2007; Klotz et al., 2009). Isto resulta em aumento dos níveis plasmáticos de CNI, mTORi e corticosteroides. Além disso, os idosos transplantados renais frequentemente necessitam de

regimes de polifarmácia para tratar suas comorbidades ocasionando interações entre essas drogas e os imunossupressores (Danovitch et al., 2007; Kinirons et al., 2004).

Os mTORi representado pelo Everolimo (EVL) pertencem a uma classe recente de IS que possuem várias características que podem ser identificadas como promissoras para a população idosa transplantada. Além de seu efeito IS, estas drogas possuem um efeito antiviral (Vigano et al., 2010; Liacini et al., 2010), anti-proliferação de células neoplásicas, diminuem produção de vasos sanguíneos tumorais, diminuem a hipertrofia muscular cardíaca (Paoletti et al., 2008), diminuem as re-estenoses coronarianas e são recentemente reconhecidas como potenciais redutoras do envelhecimento celular (Huber et al., 2011). Apesar de os estudos que mostram esses benefícios terem sido inicialmente feitos com outras drogas desta classe como rapamicina e sirolimo e nem sempre utilizados no transplante renal, hoje já podemos considerar uma alternativa viável a ser implementada na busca pela imunossupressão ideal e vem sendo utilizada como alternativa na imunossupressão especialmente do paciente idoso com diversas combinações ainda em estudo (Su et al., 2014). Estas drogas tem um efeito paradoxal, ao mesmo tempo diminuindo a resposta a aloantígenos e permitido a resposta citotóxica a novos antígenos como vírus e vacinas (Araki et al., 2009; Turner et al., 2009). No entanto, sua utilização solitária (sem CNI) em populações mais jovens leva a uma incidência maior de Reações Adversas (RA). Por este motivo, a população idosa com reconhecida redução do risco imunológico de RA, e frequentemente multimórbida, pode eventualmente beneficiar-se da utilização dos mTORi.

Estudos mostraram que o uso de indução com Timoglobulina (ATG) seguida de micofenolato de mofetila (MMF) e esteróides sem o uso de CNIs, em população idosa, foi seguida de elevada taxa de rejeição (53%), não diminuição da taxa de função retardada do enxerto (FRE) (44.6%) e sobrevida do enxerto em 1 e 2 anos apenas razoável 89.3% e 76.8%, respectivamente (Guba et al., 2008). A associação de mTORi, e MMF acompanhada do uso de ATG, frequentemente é acompanhada de leucopenia e anemia que muitas vezes necessitam redução dos níveis destas duas drogas.

A associação de mTORi com níveis baixos de ciclosporina (CyA) está associada a uma maior nefrotoxicidade da CyA. Com TAC, a competição intra-



celular pela ligação a FK-BP12, fundamental para a ação de ambas drogas, requer níveis mais baixos de TAC. Na proteção contra a infecção por Poliovírus, por exemplo, a utilização de níveis maiores que 4 ng/ml de TAC, bloqueia o efeito dos mTORi na proliferação viral (van Rossum et al., 2009). O estudo Symphony (Ekberg et al., 2009) e o estudo MoDIFY (Pereira et al., 2005) mostraram que a associação de níveis baixos de TAC associados a MMF permite boa função renal sem aumentar os riscos de RA. Esta associação é bem documentada em outras populações de transplante renal (van Rossum et al., 2009; Van Gurp et al., 2010; Hamdy et al., 2005; Ciancio et al., 2004), mas não em idosos. Os idosos necessitam de doses mais baixas de TAC em relação aos jovens devido ao baixo *clearance* de TAC (Davi-Neto et al., 2017).

Necessitamos de mais estudos para estabelecer a melhor combinação de imunossuppressores para a população idosa transplantada renal. A sugestão de novas possibilidades de imunossupressão deve obedecer a critérios rígidos de segurança em estudos bem controlados.

### **1.5 Comorbidade, fragilidade e prejuízo cognitivo em idosos transplantados renais.**

É fato que a expectativa de vida nos transplantados renais idosos é menor quando comparado aos jovens. Os idosos também possuem maior prevalência de comorbidades, maior gravidade de doenças e são acompanhados de pior funcionalidade (Ponticelli et al., 2014; Segall et al., 2016) quando comparados aos seus pares jovens. Além disso, este conjunto de condições clínicas fazem com que os idosos tenham maior risco pré-operatório e acabem enfrentando maior incidência de complicações pós-operatórias e conseqüentemente com uma recuperação e reabilitação mais lenta (Barba et al., 2013) apesar de estudos pontuais questionarem este risco perioperatório (Blosser et al., 2011).

A avaliação das múltiplas doenças frequentemente presentes nos pacientes idosos transplantados renais têm sido feita através da aplicação do *índice de comorbidades de Charlson*. Esta, que é a escala mais utilizada na prática clínica e em pesquisa no mundo, leva em consideração 19 condições

mórbidas e oferece uma pontuação ponderada que pode ser utilizada para prever desfechos de curto e longo prazo, tais como funcionalidade, duração de hospitalização e taxa de mortalidade (Charlson et al., 1987). Apesar de os dados na literatura que falam sobre a capacidade do índice de Charlson em prever desfechos graves no paciente transplantado renal idoso serem bastante heterogêneos parece existir uma tendência em se associar altos valores na escala com desfechos graves como diminuição da sobrevida pós transplante especialmente em pacientes que receberam rim de doadores falecidos (Wu et al., 2008), altas taxas de mortalidade precoce em idosos transplantados renais recentes (Kauffman et al., 2007) e associação com menor sobrevida do paciente e do enxerto além de alto fator de risco para complicações graves pós transplante renal. Por outro lado, a perda do enxerto nem sempre se mostrou como um impacto negativo no prognóstico e uma porcentagem significativa dos idosos pode falecer com o enxerto funcionando (Pravisani et al., 2020). Este fato associado a questão de a idade cronológica não estar necessariamente relacionada a um aumento do risco de complicações ou perda do enxerto reforça a tese de que a escolha pelo transplante não é simples e deve ser decidida após análise criteriosa de múltiplas variáveis.

A fragilidade, termo muito associado ao idoso com múltiplas comorbidades, representa uma síndrome multidimensional de diminuição da reserva funcional causando aumento de vulnerabilidade a fatores estressores de saúde ocasionando desfechos ruins como imobilidade, dependência e morte (Fried et al., 2001). Ela tem sido muito estudada nos idosos com DRC e candidatos ao transplante, além dos idosos que já transplantaram. O reconhecimento da fragilidade na população idosa com DRC tem auxiliado na escolha do melhor tratamento possível para este indivíduo.

Pacientes considerados frágeis no momento do transplante renal tem risco muito maior de mortalidade quando comparado aos não frágeis independente da idade (McAdams-DeMarco et al., 2015; Garonzik-Wang et al., 2012). A fragilidade também tem associação com aumento substancial do risco de atraso na função do enxerto na primeira semana pós-transplante e aumento da taxa de morbidade e readmissões hospitalares no primeiro mês após cirurgia (McAdams-DeMarco et al., 2013). Os transplantados renais frágeis são mais suscetíveis a eventos adversos relacionados a drogas (Gandolfini et al., 2019) e

declínio cognitivo a médio prazo (Chu et al., 2019). Apesar do atual conhecimento do papel da fragilidade no pré e pós transplante renal de idosos, não existe consenso de qual instrumento deveria ser utilizado como padrão para se considerar um candidato apto ou não ao transplante renal (Ponticelli et al., 2014).

Devido ao aumento da sobrevida dos idosos transplantados renais com enxertos funcionantes, condições comumente relacionadas ao envelhecimento merecem especial atenção nessa população (McAdams-DeMarco et al., 2017). As demências, estado persistente e progressivo de perda cognitiva com impacto funcional, são a causa líder no mundo em incapacidade e dependência (Sousa et al., 2009; Harwood et al., 2004), com a Doença de Alzheimer (DA) representando cerca de 50-56% de todos os quadros demenciais (Querfurth et al., 2010). O aumento da expectativa de vida implica em aumento exponencial da prevalência e custo da demência (Sousa et al., 2009), o que justifica, entre outras motivações, uma especial atenção ao desenvolvimento de demência na população idosa transplantada renal. Assim como a demência é conhecidamente uma complicação do estágio final da DRC (Kurella et al., 2011), o idoso transplantado renal também tem um risco maior no desenvolvimento de demência e especificamente de DA quando comparado a população em geral (McAdams-DeMarco et al., 2017). Os idosos além disso são mais suscetíveis a efeitos adversos neurológicos das drogas IS (DiMartini et al., 2008), especialmente o TAC e corticosteroides (Mattarozzi et al., 2012). Estudo recente mostra que a manutenção de regimes imunossupressores livres de CNI podem reduzir o risco de demência em transplantados renais (McAdams-DeMarco et al., 2017). O mesmo estudo mostra que idosos que desenvolvem demência ou DA após o transplante estão sob risco aumentado de perda de enxerto, de morte com enxerto funcionante e de mortalidade em relação a mesma população não demenciada. O efeito da demência na perda do enxerto parece ser mais forte em diabéticos. Dados interessantes mostram que condições geriátricas como fragilidade, quedas, comprometimento cognitivo, demência e altas taxas de reospitalizações que claramente pioram durante a diálise, podem melhorar após transplante renal (McAdams-DeMarco et al., 2015; Rebollo et al., 2001). Ainda não temos todas as respostas para as dúvidas relacionadas a incidência de demência na população idosa transplantada renal. Mais estudos podem

esclarecer melhor importantes pontos como o impacto do imunossupressor e do próprio transplante na cognição dos idosos transplantados renais.

## **1.6 Avaliação Geriátrica Ampla em idosos transplantados renais.**

O aumento do número de pacientes idosos que são submetidos a transplantes renal nos mostrou uma nova realidade. Sendo assim, uma melhor avaliação destes pacientes diante de um procedimento tão complexo se faz necessário também sob um olhar geriátrico.

A AGA é um instrumento já difundido no meio médico geriátrico e pode ser aplicado em diversas circunstâncias, desde pacientes internados (Elis et al., 2011; Craen et al., 2010), ambulatoriais (Liu et al., 2012; Parlevlliet et al., 2012; Lucchetti et al., 2011) e domiciliares (Liu et al., 2012). Pode ser utilizada para especificar problemas potencialmente modificáveis e condições geriátricas que diminuem a qualidade de vida e que são facilmente perdidas se não forem antecipadamente diagnosticadas (Craen et al., 2010). A AGA aumenta a chance dos pacientes idosos terem alta domiciliar após admissão em emergência médica e muitos experimentam melhora do funcionamento cognitivo, especialmente quando aplicada em enfermarias geriátricas (Liu et al., 2012). Além disso, a sua aplicação parece estar associada à redução de custos quando comparados aos cuidados médicos habituais (Parlevlliet et al., 2012). Dados revelam que a sua aplicação em uma população de pacientes com 60 anos ou mais descobriu, em média, seis problemas médicos antes desconhecidos pelos médicos generalistas (Lucchetti et al., 2011).

A AGA é uma avaliação médica ampla na qual atentamos para as síndromes geriátricas além dos dados médicos habitualmente coletados em uma anamnese padrão. A AGA e a avaliação geriátrica habitual se complementam e não são excludentes.

O comprometimento funcional e cognitivo e a fragilidade são muito prevalentes e estão muito associados a resultados adversos na saúde do paciente idoso em estágio final da DRC. Como funcionalidade, cognição e fragilidade são apenas parte da AGA, a inclusão de mais medidas geriátricas

nesta avaliação pode ajudar muito na estratificação de risco do paciente candidato a TSR. Ao mesmo tempo, a AGA pode servir de instrumento para tomada de decisão compartilhada sobre os próximos passos do tratamento, seja ele conservador ou não, criando uma expectativa mais real para as famílias sobre as possibilidades viáveis e seus riscos (Kallenberg et al., 2016).

Van Loon et al (2019) avaliaram a associação de condições geriátricas (atividade básica de vida diária, avaliação do humor, nutrição, fragilidade, cognição, mobilidade e comorbidades) com risco de mortalidade e risco de hospitalização precoce em idosos iniciando diálise, mostrando que pacientes frágeis, depressivos e com perda de funcionalidade tiveram maior risco de mortalidade e internação enquanto a má nutrição foi associada somente a aumento de mortalidade. A avaliação de condições geriátricas isoladas no paciente neste estágio de função renal somente reforça o quanto a aplicação da AGA pode contribuir neste cuidado e difícil decisão terapêutica do idoso em estágio final da DRC. O idoso que vai iniciar diálise experimenta pior morbidade e mortalidade em relação aos seus pares com tratamento conservador. Apresentam declínio progressivo da funcionalidade, maior risco de hospitalização e maior necessidade de institucionalização. A aplicação sistemática da AGA parece transformar o declínio funcional do idoso em diálise de forma a aliviar a sua gravidade e prevalência (Hall et al., 2019)

Ainda existe muitas oportunidades para a aplicação da AGA em pacientes idosos em estágio final da DRC. São poucos os estudos na literatura e está muito claro que a avaliação pormenorizada das condições geriátricas do paciente pode ajudar na tomada de decisão sobre qual o tratamento ideal para cada indivíduo.

Estudo de Campbell et al (2022) realizou avaliação geriátrica em idosos com DRC em estágio final coordenada por equipe multidisciplinar dividida em cinco domínios (anamnese e comorbidades, cognição, funcionalidade, velocidade de marcha e suporte social) mostrando o seu valor no processo de programação do transplante renal auxiliando na escolha dos candidatos ideais.

Estudo retrospectivo observacional realizado por Novais et al ( Novais et al., 2021) mostrou que a incorporação da AGA (comorbidades, cognição, humor, estado nutricional, funcionalidade, condição física, fragilidade e polifarmácia) no processo de avaliação pré-transplante do idoso em estágio final de DRC é essencial para o entendimento do impacto das disfunções geriátricas e para

auxiliar na tomada de decisão do tratamento ideal considerando intervenções perioperatórias que possam melhorar os resultados do transplante. Porém este estudo reforça que pesquisas futuras que incluam seguimento longitudinal desses pacientes são essenciais na perspectiva dos pacientes e do sistema de saúde para a definição de quais idosos mais se beneficiam do transplante renal.

## **2 Hipótese do estudo**

## 2 Hipótese do estudo

A principal hipótese que motivou a realização deste estudo é que a associação Everolimo/ Tacrolimo (EVL/TAC), com TAC em baixas doses é tão eficaz como IS quanto a associação Micofenolato de sódio/ Tacrolimo (MPS/TAC) para a população idosa, mas com perfil de segurança melhor pois apresenta baixa nefrotoxicidade e mielotoxicidade, permite o benefício dos mTORi na prevenção de infecções virais, ajuda a prevenir as doenças cardiovasculares, minimiza o risco de desenvolvimento de câncer e tem efeito de retardar envelhecimento celular, com possível efeito benéfico no desempenho cognitivo. Sendo assim, o tipo de imunossupressão pode significar diferenças em desfechos centrados no paciente, como sobrevida do enxerto, mortalidade, cognição, depressão, fragilidade e funcionalidade.



### **3 Objetivos**

### 3 Objetivos

#### 3.1 Objetivo geral

- Comparar o efeito de dois esquemas de imunossupressão: EVL/TAC (grupo Everolimo) vs. MPS/TAC (grupo controle) nos desfechos clínicos (condições geriátricas, perda do enxerto e sobrevida) de pacientes idosos durante cinco anos após transplante renal.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Comparar a performance nas escalas de comorbidade, cognição, sintomas depressivos, funcionalidade e fragilidade conforme o esquema imunossupressor indicado no início do estudo (grupo Everolimo vs. grupo controle).

- Investigar a incidência de complicações clínicas: infecções potencialmente graves (definidas como aquelas que geraram internação), acidente vascular cerebral, rejeição ao transplante e perda do enxerto) durante cinco anos após o transplante renal no grupo Everolimo vs. grupo controle.

- Analisar o efeito do regime imunossupressor na evolução dos valores anuais de hemoglobina sérica e *clearance* de creatinina (biomarcadores relacionados à doença renal) durante cinco anos de seguimento.

- Estimar diferenças em sobrevida durante cinco anos de seguimento de acordo com dois esquemas de imunossupressão propostos para transplante renal em idosos.

- Avaliar o risco de morte e das outras complicações clínicas durante cinco anos de seguimento de acordo com o regime imunossupressor estabelecido na linha de base do estudo.



## 4 Métodos

### 4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo auxiliar a um ensaio clínico randomizado aberto e pragmático, denominado nEverOld (Renal Transplantation in the Elderly – <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631058>). Essa pesquisa foi conduzida pelo Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Apesar do acrônimo nEverOld ter uma conotação que pode ser considerada equivocada do ponto de vista geriátrico como se as pessoas nunca envelhecessem, neste caso, o ponto de discussão seria tentarmos buscar a quebra do paradigma de que o transplante renal não deve ser desconsiderado apenas pela idade elevada do paciente visto que os seus benefícios são comprovados desde que aplicados ao indivíduo correto. A inclusão dos pacientes ocorreu no período de 2012 a 2017. Neste ensaio clínico os pacientes idosos foram chamados a participar do estudo antes da realização do transplante e ao aceitarem participar do mesmo foram randomizados em 2 grupos diferentes de esquema imunossupressor. No primeiro mês os pacientes transplantados receberam como terapia de indução ao transplante baixas doses de ATG seguido do uso de Prednisona, MPS e TAC (grupo controle). Ao final do primeiro mês os pacientes conforme a randomização prévia a realização do transplante ou permaneciam neste esquema imunossupressor ou mudaram para o esquema com Prednisona, EVL e TAC em baixas doses (grupo Everolimo).

Todas as decisões técnicas com relação a execução do transplante, avaliação médica pré-transplante, decisão com relação a entrada na fila de espera, o melhor momento de se introduzir os imunossupressores no pós-transplante imediato, assim como a avaliação de eventuais efeitos adversos ao uso dos medicamentos IS ou o momento ideal de trocá-los e o diagnóstico de rejeição ficaram a cargo da equipe de Nefrologistas da equipe do Transplante Renal.

Em parceria com o Serviço de Transplante Renal, houve a programação de acompanhamento geriátrico dos pacientes transplantados pelo Serviço de Geriatria do HCFMUSP. Esse acompanhamento ocorreu no Hospital Dia do HCFMUSP, localizado no 5º andar do Prédio dos Ambulatórios. Esse seguimento previu uma primeira avaliação com 1 mês de transplante renal e depois a cada 12 meses até completar 5 anos de seguimento. O objetivo do acompanhamento foi avaliar a ocorrência de síndromes geriátricas, através do uso de uma avaliação geriátrica ampla, de modo a complementar os dados levantados pelo Serviço de Transplante Renal.

## 4.2 População

A integralidade da população idosa a ser transplantada no período do estudo foi convocada a participar do estudo nEverOld. Os Critérios de inclusão deste estudo foram:

- Todos os pacientes receptores de transplante renal de doador vivo ou falecido, do sexo masculino e feminino com idade maior ou igual a 60 anos, incluindo doadores com critérios expandidos (ECD);
- Pacientes que possuam Anticorpos Reativos contra Painel (PRA) pré-transplante < 30%;
- Pacientes que consentiram em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da cirurgia de transplante e outro termo antes do início do acompanhamento geriátrico.

Os Critérios de exclusão foram:

- Alergia a qualquer um dos medicamentos propostos;
- Pacientes com qualquer infecção ativa incluindo HBV, HCV e HIV.

Conseqüentemente, os participantes do estudo nEverOld foram convidados também a participar deste estudo auxiliar após assinatura de TCLE (Anexo 1).

### **4.3 Questões Éticas e Financiamento**

O presente estudo foi aprovado na comissão de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 00898312.4.0000.0068 e parecer número 499.999. Todos os pacientes incluídos foram informados sobre a finalidade e os benefícios e riscos do estudo e concordaram em assinar o termo de consentimento livre-esclarecido na primeira avaliação geriátrica realizada, este termo, diferente daquele assinado antes do transplante renal. Os riscos envolvidos aos pacientes neste estudo foram mínimos. Os custos básicos do projeto foram mínimos e financiados pelo núcleo de pesquisa do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **4.4 Coleta de dados**

O estudo em questão consistiu em um acompanhamento geriátrico protocolar dos pacientes transplantados que ocorreu com o seguinte formato: primeira avaliação com 30 dias após a realização do transplante e as demais avaliações foram realizadas ao fim de cada ano após o transplante renal até o fim do estudo (5 anos após transplante). Além dos atendimentos protocolares foram realizados atendimentos geriátricos extras especialmente no primeiro ano após o transplante e mais próximo ao procedimento com o objetivo de proporcionar um atendimento geriátrico de qualidade aos pacientes. A proposta desses atendimentos extras foi a de criar um vínculo com os pacientes especialmente no início do cuidado proporcionando também um cuidado clínico adequado para o paciente. Isto se mostrou fundamental para conseguirmos manter o seguimento geriátrico já que o transplante renal por si exige visitas médicas frequentes ao ambulatório. Se não fosse criado este vínculo teríamos dificuldade de completar este seguimento geriátrico. Os instrumentos utilizados na AGA são descritos a seguir.

#### **4.5 Avaliação inicial e seguimento através da avaliação geriátrica ampla**

Abaixo está descrito individualmente cada componente da Avaliação geriátrica ampla que foi utilizada na coleta de dados inicial (30 dias após transplante) e repetida anualmente até o fim do estudo. Em anexo, a ficha de avaliação completa acompanha (Anexo 2).

##### **4.5.1 Avaliação sociodemográfica**

Foram coletadas informações como nome, gênero, idade no transplante, escolaridade, estado civil, local de residência, com quem mora atualmente.

##### **4.5.2 Avaliação médica**

A avaliação médica inicial com 1 mês de Transplante Renal e as avaliações médicas anuais subsequentes foram realizadas com objetivo de colher os dados pertencentes a AGA do estudo que estão descritas nos itens a seguir. Variáveis clínicas como valor de hemoglobina e *Clearence* de Creatinina (MDRD- *Modification of Diet in Renal Disease*) foram coletados em todas as avaliações do seguimento. Além disso, foram colhidas do prontuário eletrônico do Serviço de Transplante Renal informações e intercorrências médicas de importância para o estudo como infecções potencialmente graves (definidas como aquelas que geraram internação), ocorrência de acidente vascular cerebral, episódios de rejeição aguda ao transplante e perda do enxerto. Foram também realizadas consultas médicas habituais conforme demanda dos pacientes e da equipe do transplante renal para garantir o melhor cuidado clínico ao paciente.

#### **4.5.3 Avaliação de comorbidades**

A avaliação de comorbidades foi realizada através do índice de comorbidades de Charlson (Charlson et al., 1987). Nesta são consideradas 19 condições patológicas e pontuamos de maneira ponderada o paciente conforme a presença de cada uma delas.

#### **4.5.4 Avaliação cognitiva**

A avaliação cognitiva foi realizada através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al., 1975). Devido à conhecida influência do nível de escolaridade sobre os escores totais do MEEM, sugerimos a nota de corte proposta por Brucki et al. (2003), ou seja, 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para pessoas com escolaridade de 1 a 4 anos; 26,5 para 5 a 8 anos; 28 para aqueles com 9 a 11 anos e 29 para mais de 11 anos. Foi observado também se o paciente no seguimento apresentou algum episódio de AVC que possa ter impactado na condição cognitiva.

#### **4.5.5 Avaliação de sintomas depressivos**

A avaliação dos sintomas depressivos foi realizada através da aplicação da escala de depressão geriátrica de 15 itens (GDS15) (Brink et al., 1982) já consagrada na literatura e de amplo uso na prática clínica. Os valores obtidos entre 0 e 4 foram considerados normais, 5 a 9 depressão leve e acima de 10 depressão grave.



#### 4.5.6 Avaliação funcional

A avaliação funcional foi realizada através da escala de atividades básicas de vida diária (ABVD) de Katz (Katz et al., 1963) e da escala de atividades instrumentais de vida diária (AIVD) de Lawton e Brody (Lawton et al., 1969). Consideramos na escala de Katz os valores crescentes de 0 a 12 (sendo 12 mais dependentes) e a escala de Lawton e Brody de 0 a 18 (sendo 18 mais dependentes).

#### 4.5.7 Avaliação de fragilidade

A avaliação de fragilidade foi realizada através do instrumento *Frailty Index* (FI) proposto por Rockwood et al. (2005) com dados do *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA). O Frailty Index representa uma medida de fragilidade com base no acúmulo de déficits em múltiplos domínios de saúde (Rockwood et al., 2007). Quanto mais déficits uma pessoa tem, maior é a sua probabilidade de ser frágil e maior a sua vulnerabilidade para eventos adversos. Os parâmetros que compõem essa medida de fragilidade não são fixos, mas recomenda-se que pelo menos 30 déficits sejam investigados (Searle et al., 2008). Nesse estudo, o Frailty Index foi calculado com base em 40 parâmetros avaliados na AGA, conforme detalhado no Anexo 3. Foram seguidas as recomendações propostas na literatura para construção do FI (Searle et al., 2008). Para sua composição com 40 itens acrescentamos na coleta de dados informações com relação a perda de peso de ao menos 5% no último ano ou desde a última consulta, se o paciente consegue executar ou não o teste de sentar e levantar da poltrona 5 vezes e o autorrelato de fadiga definido como a resposta não a pergunta número 13 do GDS: “Você se sente cheio de energia”?

#### 4.6 Análise Estatística

O presente estudo é uma análise auxiliar de um ensaio clínico randomizado envolvendo idosos transplantados, partimos de uma amostra pré-definida de 89 participantes, a qual possui um poder de 80% para detectar uma redução de risco de 50% no tratamento com o Grupo Everolimo comparado ao Grupo Controle, estabelecendo o nível de significância menor do que 5%.

Para análise descritiva, utilizamos número absoluto e frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central para as variáveis intervalares, sendo reportadas média e desvio padrão (DP) no caso de distribuição normal e mediana e intervalo interquartil (IIQ) no caso de distribuição não normal. A distribuição das variáveis intervalares foi avaliada por histogramas. Realizamos comparações entre os dois grupos de esquema imunossupressor quanto as várias características na linha de base, usando o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e teste t para amostras independentes ou equivalente paramétrico (teste de Mann-Whitney) para as variáveis intervalares. Comparamos também os dois grupos distintos de imunossupressão quanto a ocorrência de intercorrências no seguimento (mudanças no esquema imunossupressor e perdas de seguimento) e incidência de complicações clínicas (acidente vascular cerebral, infecções, episódios de rejeição aguda, perda do enxerto e morte) em cinco anos usando o teste exato de Fisher.

Para avaliar diferenças no desempenho dos participantes nas escalas dos domínios da avaliação geriátrica (multimorbidade, cognição, sintomas depressivos, funcionalidade para ABVD e AIVD e fragilidade) durante os cinco anos de seguimento, utilizamos o Modelo de Equações de Estimação Generalizada (Modelo GEE), tendo o esquema imunossupressor como preditor principal e os escores das escalas, mensuradas anualmente, como as medidas de desfecho. Realizamos essas análises em modelos ajustados para fatores de confusão, que incluiu variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e do seguimento (troca de imunossupressor e perdas de seguimento). Utilizamos a ponderação de

probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito, sobretudo por morte durante o seguimento. As estimativas para o grupo EVL/TAC (grupo Everolimo) comparado ao grupo MPS/TAC (grupo controle) foram apresentadas em formato de risco relativo com intervalos de confiança (IC) de 95%. Figuras com as médias anuais estimadas para os escores das escalas foram apresentadas para ilustrar o desempenho dos pacientes durante o seguimento de cinco anos, conforme o regime imunossupressor. Uma vez que hemoglobina sérica e clearance de creatinina são biomarcadores relacionadas à doença renal, realizamos as mesmas análises descritas nesse parágrafo, tendo valores anuais dessas duas variáveis ao longo dos cinco anos de seguimento como medidas de desfecho.

Por fim, avaliamos a associação do regime imunossupressor com os desfechos clínicos. Computamos curvas de Kaplan-Meier para avaliar a sobrevida dos pacientes durante cinco anos após transplante renal, conforme o tipo de tratamento imunossupressor. Teste de log-rank avaliou se havia diferenças entre as curvas de sobrevida dos pacientes alocados nos dois tipos distintos de regime imunossupressor. Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para investigar a associação do esquema imunossupressor com mortalidade em cinco anos. Conduzimos modelos não ajustados e ajustados para possíveis fatores de confusão, incluindo variáveis da linha de base, como idade, sexo, raça/cor, escolaridade, estado civil, doença renal relacionada ao transplante, hemoglobina sérica, clearance de creatinina e índice de fragilidade. Análise dos resíduos de Schoenfeld descartaram a não proporcionalidade dos riscos. Os resultados foram apresentados como *hazard ratio* (HR) e IC 95%. De maneira complementar, avaliamos a associação do regime imunossupressor com infecção com necessidade de tratamento intra-hospitalar, rejeição aguda ao transplante e perda do enxerto, utilizando modelos de regressão logística não ajustados e ajustados para as mesmas variáveis descritas na análise de riscos proporcionais de Cox. Os resultados da comparação entre os dois regimes imunossupressores foram apresentados como odds ratio (OR) e IC 95%.

As análises foram realizadas no programa Stata versão 17 (StataCorp, College Station, TX, USA). Consideramos todas as hipóteses bicaudais, com nível de significância menor do que 5%.

## **5 Resultados**

## Resultados

Durante o período de recrutamento, entre 2012 e 2017, 237 pacientes com 60 anos ou mais foram incluídos e referenciados ao HCFMUSP para realização de transplante renal. Apenas 185 eram elegíveis após aplicação dos critérios de exclusão. Desses, 75 não consentiram em participar do estudo original. Dos 110 pacientes restantes, 4 foram excluídos após falhas na triagem e 6 acabaram por retirar o termo de consentimento. Os 100 pacientes restantes foram randomizados no estudo original nEverOld. Esses pacientes foram randomizados com 53 pertencendo ao grupo Everolimo (intervenção) e 47 ao grupo controle. Após algumas mortes prematuras no pós-transplante imediato e algumas recusas na participação do estudo auxiliar, os 89 pacientes restantes participaram do acompanhamento geriátrico sendo 44 do grupo Everolimo e 45 do grupo controle (Figura 1).

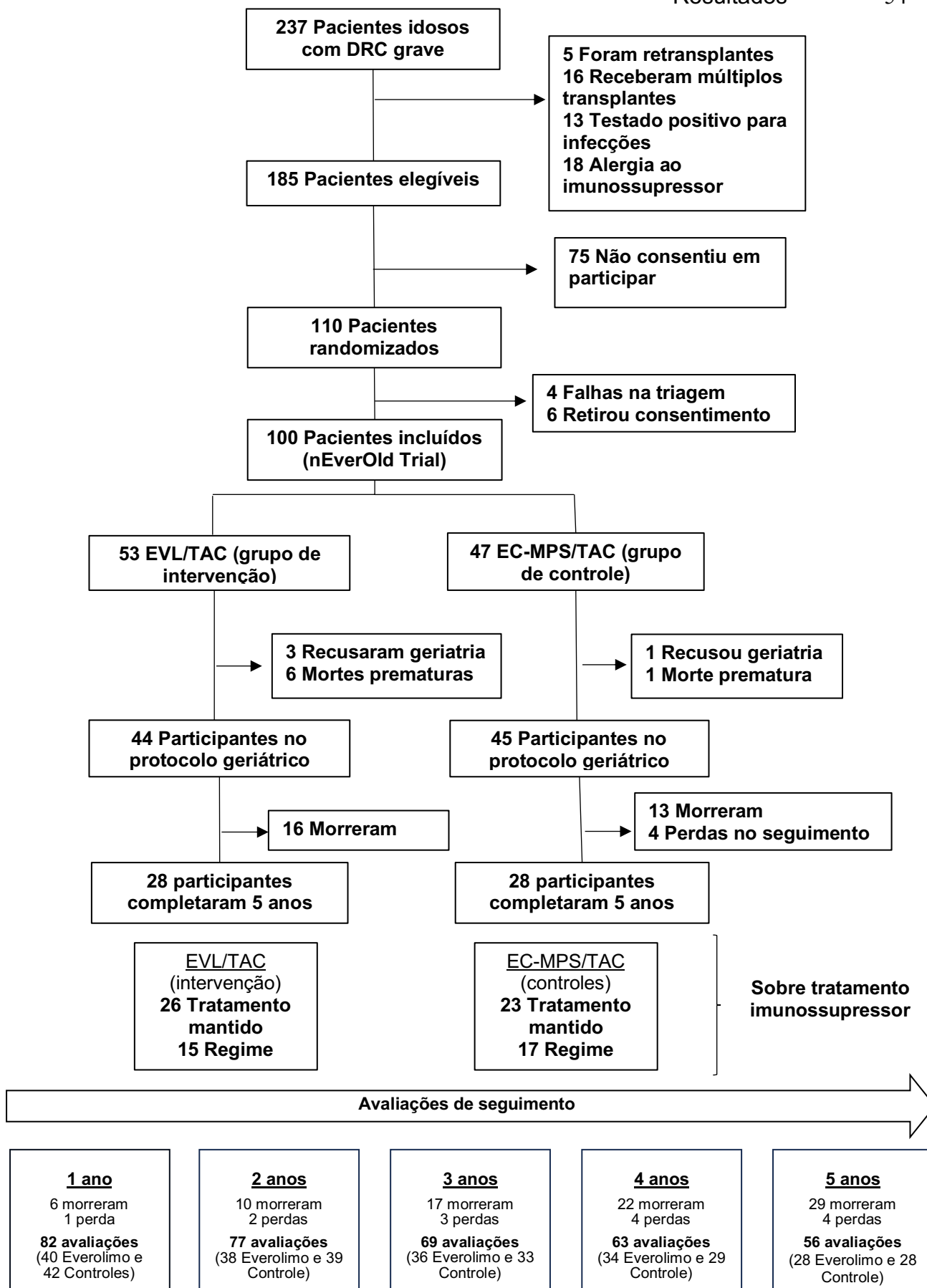


Figura 1 – Fluxograma de triagem, randomização e acompanhamento

Na linha de base, os participantes do presente estudo tinham média de 65 anos, a maioria era do sexo masculino, da cor branca e casado (Tabela 1). Observou-se ainda boa performance nas avaliações de cognição e funcionalidade.

Tabela 1 – Características da amostra na linha de base

Variáveis	(n = 89)
Idade (anos), média (desvio padrão)	65,2 (3,8)
Sexo masculino, n (%)	60 (67)
Cor/raça branca, n (%)	57 (64)
Estado civil com parceiro(a), n (%)	64 (72)
Escolaridade (anos), mediana (IIQ)	5 (4; 11)
Hemoglobina (mg/dL)	10,4 (8,8; 11,7)
Clearance de creatinina (ml/min) <sup>a</sup>	36,9 (25,6; 49,4)
Índice de Comorbidades de Charlson, mediana (IIQ)	5 (4; 6)
Miniexame do Estado Mental, mediana (IIQ)	27 (24; 29)
Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens, mediana (IIQ)	2 (1; 3)
Índice de Katz para ABVD (0-12), mediana (IIQ)	12 (12; 12)
Escala de Lawton para AIVD (0-18), mediana (IIQ)	16 (10; 18)
Índice de Fragilidade (0-1), mediana (IIQ)	0,2 (0,15; 0,27)

IIQ = intervalo interquartil; ABVD = atividades básicas de vida diária (maior valor = melhor); AIVD = atividades instrumentais de vida diária (maior valor = melhor).

<sup>a</sup> Método de cálculo pelo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)

A Figura 2 descreve as doenças renais que levaram à indicação do transplante, sendo nefropatia hipertensiva e diabética as principais.

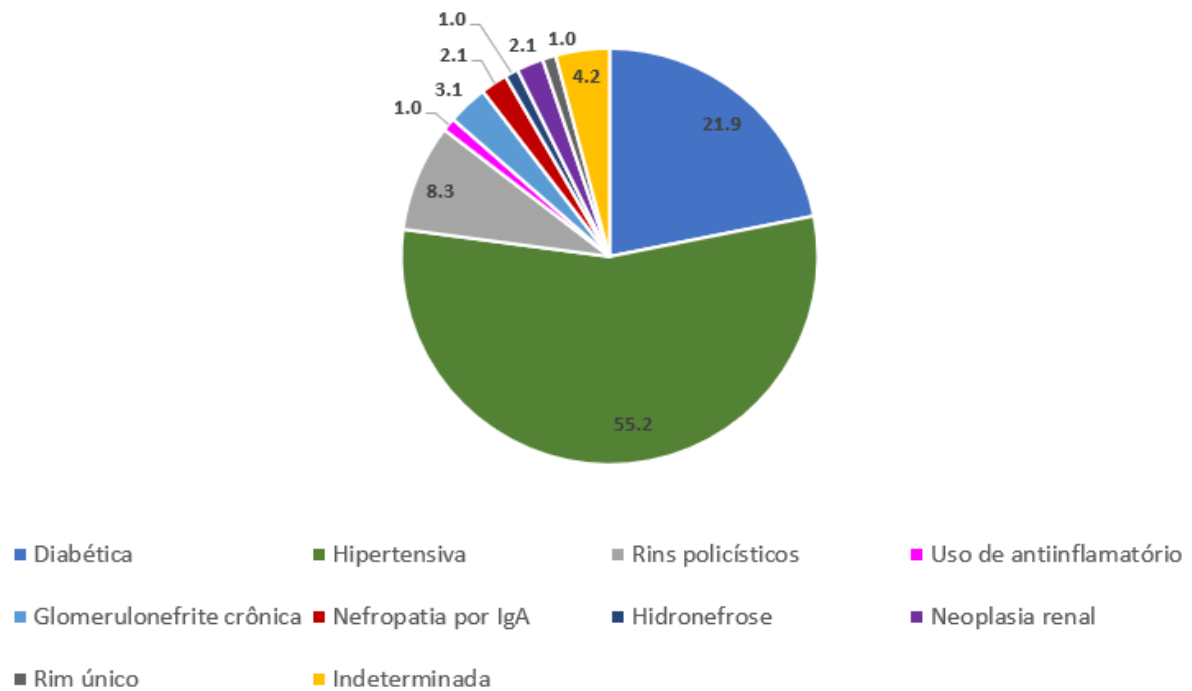


Figura 2 – Doença renal associadas à indicação de transplante renal  
Valores descritos em porcentagem

A Tabela 2 demonstra que os dois grupos eram muito semelhantes entre si na linha de base, o que indica o êxito do processo de randomização.



Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas da linha de base por randomização e tratamento imunossupressor da linha de base

Variáveis	Controle	Everolimo	p-valor <sup>a</sup>
	(n = 45)	(n = 44)	
Idade (anos), média (desvio padrão)	64,9 (3,6)	65,5 (4,0)	0,44
Sexo masculino, n (%)	29 (64)	31 (70)	0,55
Cor/raça branca, n (%)	18 (40)	30 (68)	0,42
Estado civil com parceiro(a), n (%)	33 (73)	31 (70)	0,76
Escolaridade (anos), média (desvio padrão)	5 (4; 11)	6 (4; 11)	0,92
Doença renal, n (%)			0,10
Diabética	11 (24)	5 (11)	
Hipertensiva	27 (60)	25 (57)	
Outras causas	7 (16)	14 (32)	
Hemoglobina (mg/dL)	10,4 (8,7; 11,8)	10,6 (9,4; 11,7)	0,60
Clearance de creatinina (ml/min)	33,5 (25,1; 43,9)	40,3 (25,6; 50,4)	0,27

IIQ = intervalo interquartil.

<sup>a</sup> Comparações realizadas pelo teste exato de Fisher quando variáveis categóricas e teste t para amostras independentes (distribuição normal) ou teste de Mann-Whitney (distribuição não normal) quando variáveis intervalares.

<sup>b</sup> Método de cálculo pelo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)

Ao comparar as medidas de multimorbidade, performance cognitiva, depressão, performance física e fragilidade na linha de base, percebe-se uma semelhança significativa entre o Grupo Everolimo e o Grupo Controle, reforçando o sucesso do processo de randomização (Tabela 3).

Tabela 3 – Condições geriátricas da linha de base por randomização e tratamento imunossupressor da linha de base

Variáveis, mediana (intervalo interquartil)	Controle (n = 45)	Everolimo (n = 44)	p-valor <sup>a</sup>
<b>Multimorbidade</b>			
Índice de Comorbidades de Charlson	5 (4; 6)	5 (4; 6)	0,21
<b>Cognição</b>			
Miniexame do Estado Mental (0-30)	27 (24; 29)	27 (24; 29)	0,46
<b>Depressão</b>			
Escala de Depressão Geriátrica (0-15)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,89
<b>Funcionalidade para ABVD</b>			
Índice de Katz (0-12)	12 (12; 12)	12 (12; 12)	0,94
<b>Funcionalidade para AIVD</b>			
Índice de Lawton e Brody (0-18)	15 (10; 18)	16 (12; 18)	0,39
<b>Fragilidade</b>			
Índice de Fragilidade (0-1)	0,22 (0,17; 0,30)	0,17 (0,15; 0,26)	0,22

ABVD = atividades básicas de vida diária (maior valor = melhor); AIVD = atividades instrumentais de vida diária (maior valor = melhor).

<sup>a</sup> Comparações realizadas pelo teste de Mann-Whitney.

Os pacientes foram seguidos por uma mediana de 60 meses (IIQ=44–60 meses), sendo a mesma mediana do período de seguimento nos grupos Everolimo e controle. Durante o período de seguimento de 5 anos, tanto as intercorrências relacionadas a mudanças no tratamento imunossupressor quanto os eventos relacionados à perda de seguimento foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Intercorrências durante o período de seguimento conforme o tratamento imunossupressor da linha de base

Variáveis, n (%)	Total	Controle	Everolimo	p-valor <sup>a</sup>
	(n = 89)	(n = 45)	(n = 44)	
<b>Regime imunossupressor</b>				0,75
Não houve mudança	49 (55)	23 (51)	26 (59)	
Troca pelo tratamento oposto	19 (21)	11 (24)	8 (18)	
Necessidade de suspensão	13 (15)	6 (13)	7 (16)	
Troca por outros imunossupressores	8 (9)	5 (11)	3 (7)	
<b>Característica do período de seguimento</b>				0,12
Perda de seguimento, motivo desconhecido	4 (4)	4 (9)	0 (0)	
Completo seguimento de 5 anos	56 (63)	28 (62)	28 (64)	
Houve seguimento menor devido à morte	29 (33)	13 (29)	16 (36)	

<sup>a</sup> Comparações realizadas pelo teste exato de Fisher.

Durante o período de coleta de dados foram realizadas um total de 1156 avaliações médicas totalizando uma média de 13 avaliações por paciente durante os cinco anos de seguimento. Foram realizadas em média 7 consultas médicas além das 6 avaliações formais para compilação dos dados utilizados (AGA).

Complicações clínicas relevantes em pacientes submetidos a transplante renal, como infecções potencialmente graves, acidente vascular cerebral, rejeição aguda ao órgão transplantado, perda do enxerto e mortalidade também apresentaram incidência semelhante nos dois grupos ao longo dos cinco anos de acompanhamento clínico (Tabela 5).

Tabela 5 – Desfechos clínicos durante o período de seguimento conforme o tratamento imunossupressor da linha de base

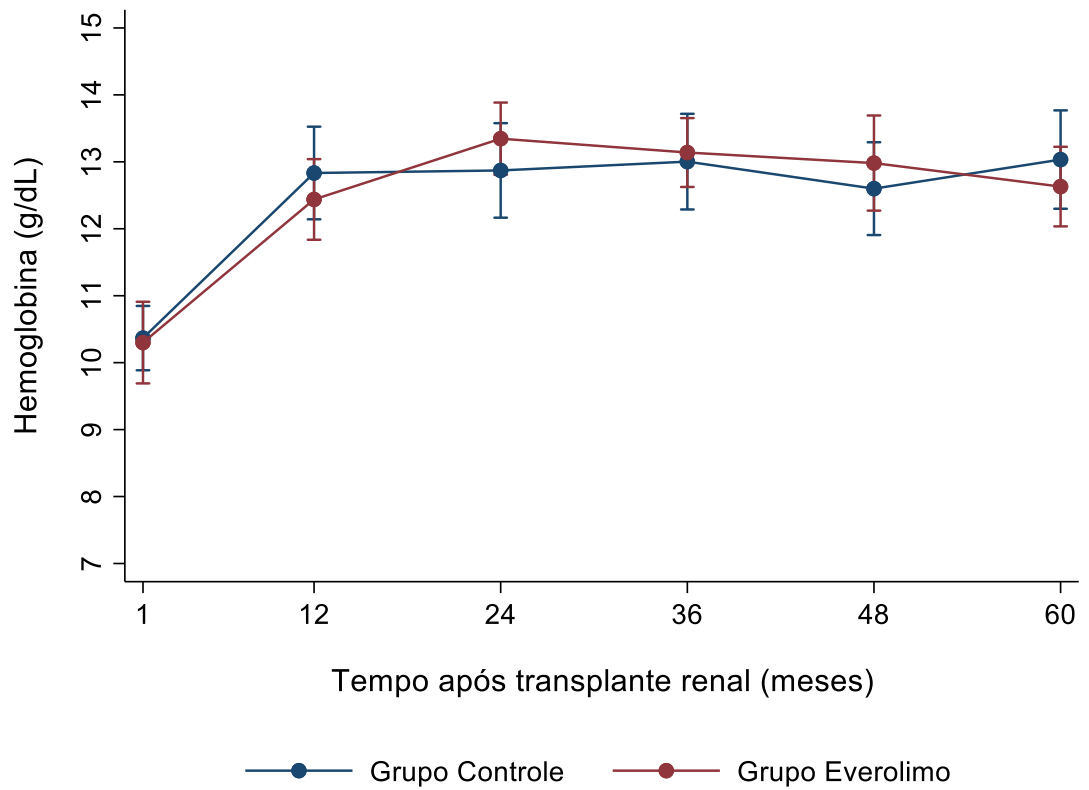
Variáveis, n (%)	Total	Controle	Everolimo	p-valor <sup>a</sup>
	(n = 89)	(n = 45)	(n = 44)	
Infecções potencialmente graves, n (%)	58 (65)	32 (71)	26 (59)	0,23
Acidente vascular cerebral, n (%)	5 (6)	1 (2)	4 (9)	0,16
Rejeição aguda ao transplante renal, n (%)	35 (39)	17 (38)	18 (41)	0,76
Perda do enxerto, n (%)	9 (10)	6 (13)	3 (7)	0,31
Mortalidade	29 (33)	13 (29)	16 (36)	0,45

<sup>a</sup> Comparações realizadas pelo teste exato de Fisher.

As infecções potencialmente graves ocorreram em 65% dos pacientes ao longo do seguimento de cinco anos e a rejeição aguda ocorreu em 39% dos pacientes no período. Ambos os desfechos clínicos não apresentaram diferença estatística quando comparados os grupos de imunossupressores.

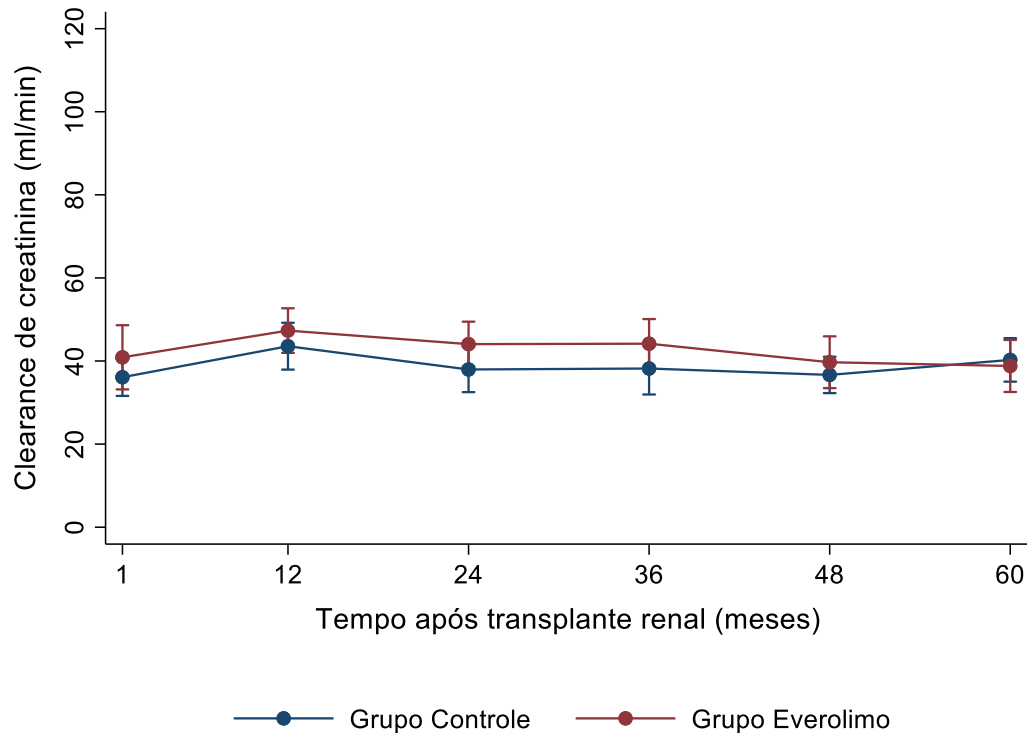
Com relação a mortalidade, 33% da amostra faleceu no seguimento. As principais causas de mortalidade foram infecções (75%), seguido de causas cardiovasculares (14%) e neoplásicas (10%).

Em relação as variáveis clínicas, não houve diferenças entre os grupos Everolimo e controle nos valores de Hemoglobina ( $p=0,90$ ) e *Clearence* de Creatinina (MDRD) ( $p=0,42$ ) ao longo dos cinco anos de acompanhamento de clínico (Figuras 3 – 4).



Everolimo comparado ao grupo controle: Risco Relativo = 1,01 (0,93 – 1,09)  $p=0,90$   
\*Ajustado para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento). Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito (perda de seguimento, que aconteceu principalmente por morte).

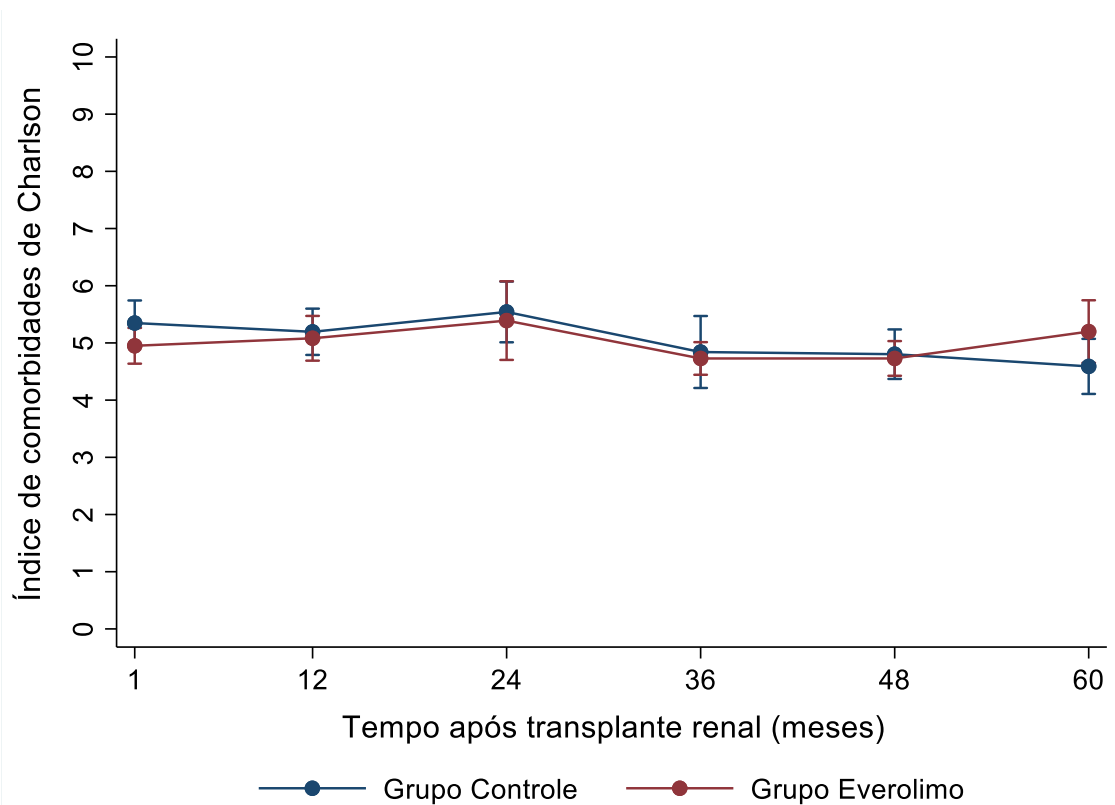
Figura 3 – Valores da Hemoglobina de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base .



Everolimo comparado ao grupo controle: Risco Relativo = 1,09 (0,89 – 1,33)  $p=0,42$   
\*Ajustado para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento). Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito (perda de seguimento, que aconteceu principalmente por morte).

Figura 4 – Valores do *Clearance* de Creatinina (MDRD) de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base.

Em relação aos desfechos geriátricos, houve uma associação do Grupo Everolimo com menor carga no Índice de comorbidades de Charlson ( $p=0,04$ ) com Risco Relativo= 0,90 (IC 95% 0,82 – 0,99). Isso mostra que no grupo Everolimo existe um impacto em 10% a menos para se elevar 1 ponto no índice de Charlson quando comparado ao grupo controle (Figura 5).

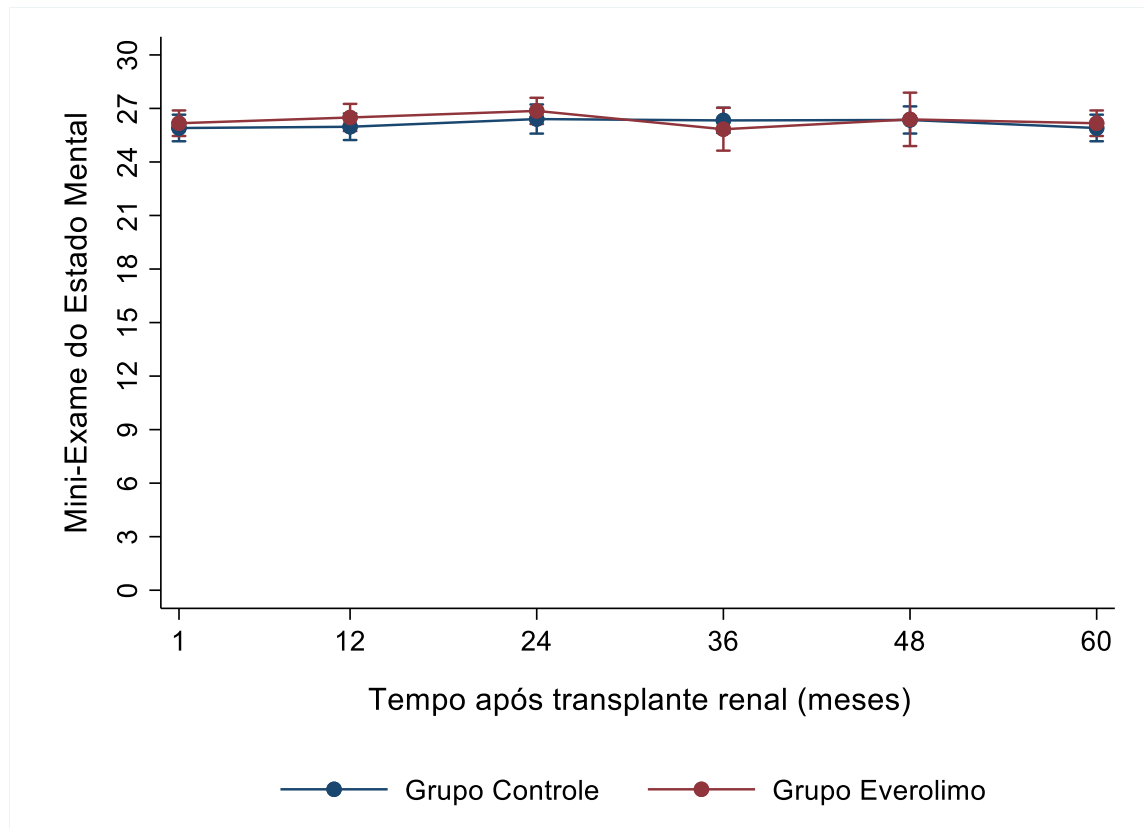


Everolimo comparado ao grupo controle: Risco relativo = 0,90 (IC 95% 0,82 – 0,99)  $p=0,04$

\*Ajustado para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento). Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito (perda de seguimento, que aconteceu principalmente por morte).

Figura 5 – Valores do Índice de comorbidades de *Charlson* de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base.

Em relação à cognição, não houve diferenças entre os grupos Everolimo e controle no escore do MEEM ( $p = 0,38$ ) ao longo dos cinco anos de acompanhamento clínico (Figura 6).



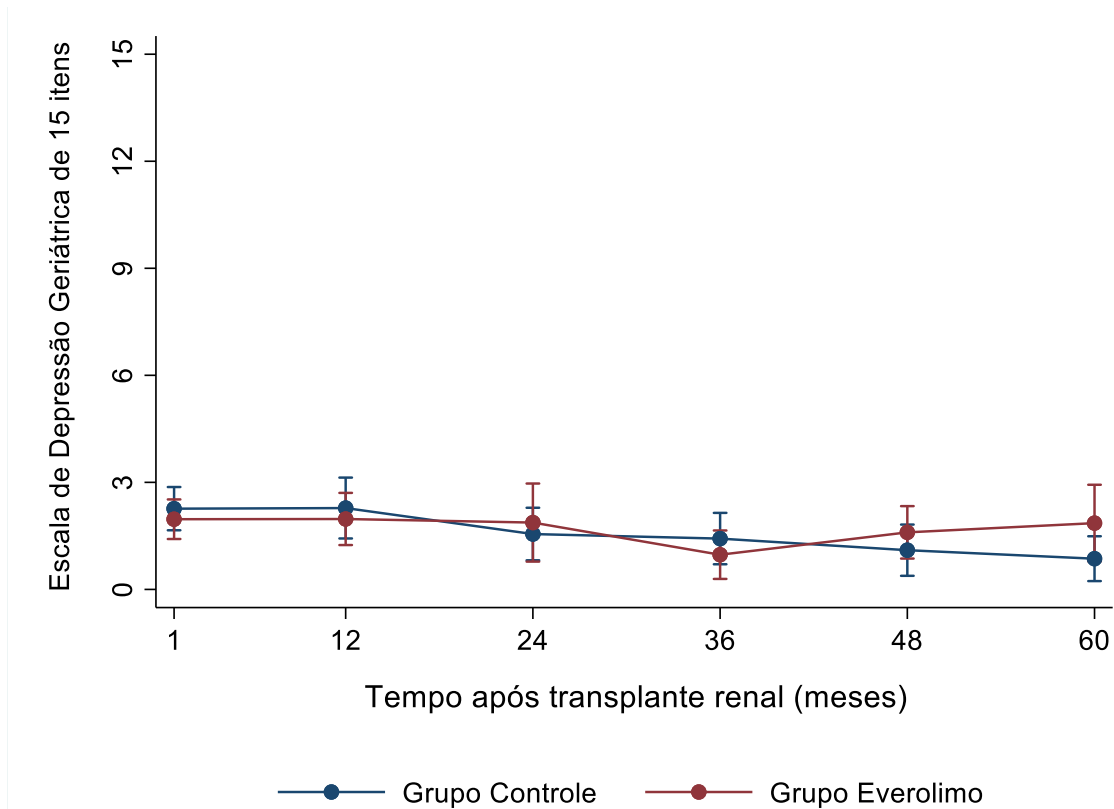
Everolimo comparado ao grupo controle: Risco relativo = 1,02 (IC 95% 0,98 – 1,05)  $p=0,38$   
\*Ajustado para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento). Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito (perda de seguimento, que aconteceu principalmente por morte).

Figura 6 – Desempenho no Mini-Exame do Estado Mental de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base

De maneira geral, a performance cognitiva manteve-se estável nos dois grupos ao longo do seguimento, demonstrando valores médios elevados no score do MEEM. Não houve associação entre o tipo de tratamento imunossupressor e o desempenho cognitivo mesmo após ajuste para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo do transplante renal) e de seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento) com grupo Everolimo vs controle: Risco relativo = 1,02 (IC 95% 0,98 – 1,05).



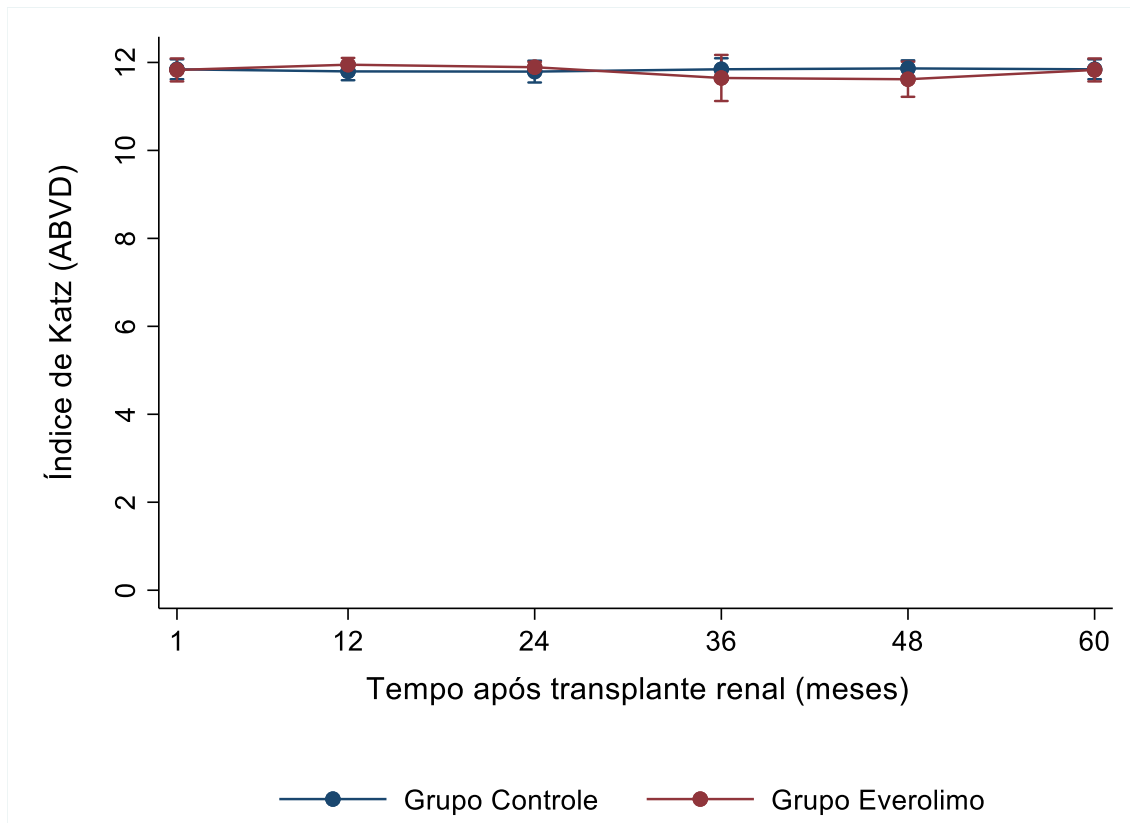
Em relação aos sintomas depressivos, não houve diferenças entre os grupos Everolimo e controle no escore do GDS ( $p = 0,53$ ) ao longo dos cinco anos de acompanhamento clínico (Figura 7).



Everolimo comparado ao grupo controle: Risco relativo = 0,87 (IC 95% 0,56 – 1,35)  $p=0,53$   
 \*Ajustado para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento). Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito (perda de seguimento, que aconteceu principalmente por morte).

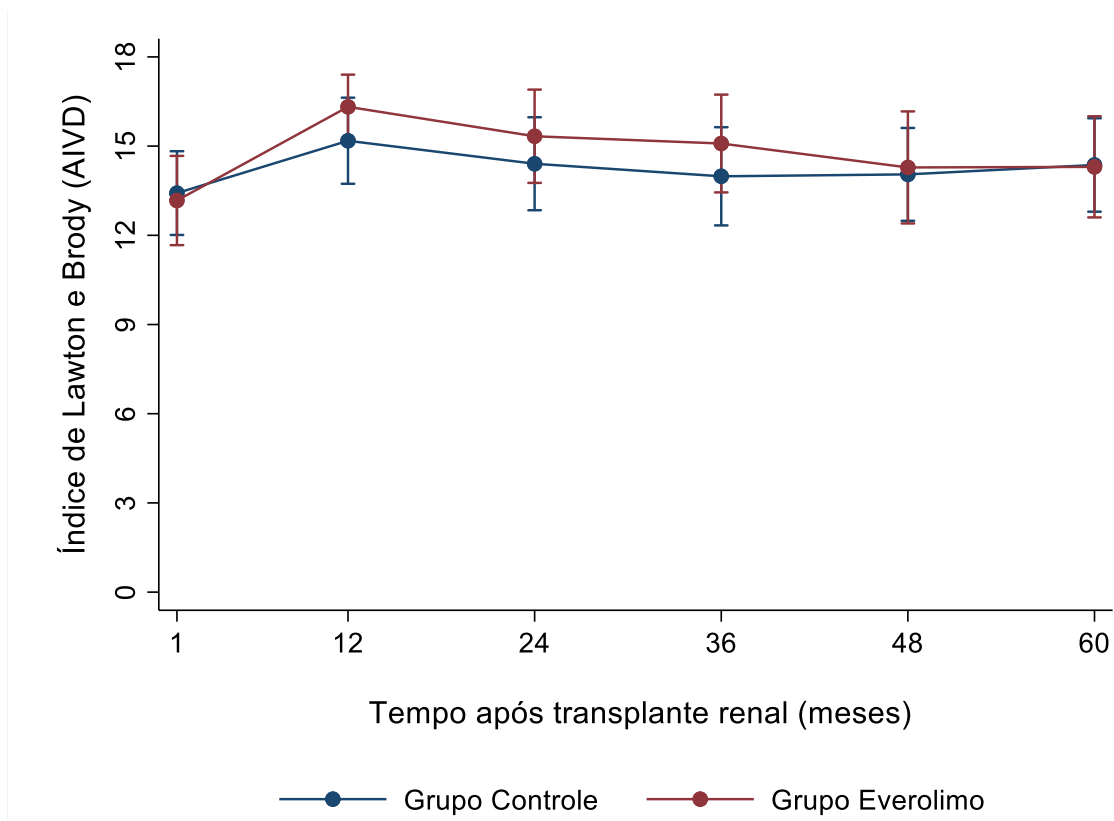
Figura 7 – Valores do GDS durante o seguimento de acordo com o tratamento imunossupressor.

Em relação a funcionalidade não houve diferenças entre os grupos Everolimo e controle nos escores das escalas de Katz (ABVD) ( $p=0,61$ ) e Lawton e Brody (AIVD) ( $p=0,72$ ) durante os cinco anos de seguimento clínico. (Figuras 8 – 9).



Everolimo comparado ao grupo controle: Risco relativo = 1,01 (IC 95% 0,98 – 1,03)  $p=0,61$   
\*Ajustado para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento). Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito (perda de seguimento, que aconteceu principalmente por morte).

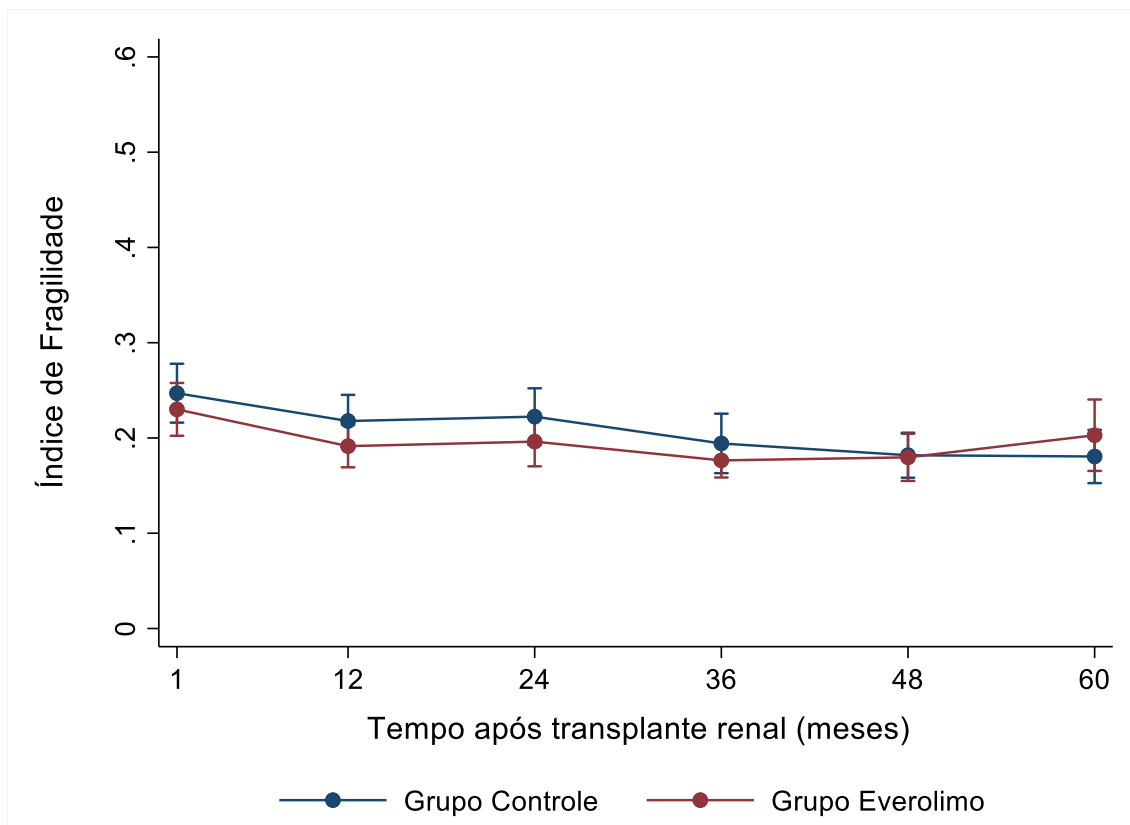
Figura 8 – Performance da Escala de Katz (ABVD) durante o seguimento conforme tipo de tratamento imunossupressor.



Everolimo comparado ao grupo controle: Risco relativo = 1,02 (IC 95% 0,89 – 1,18)  $p=0,72$   
 \*Ajustado para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento). Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito (perda de seguimento, que aconteceu principalmente por morte).

Figura 9 – Performance da Escala de Lawton e Brody (AIVD) durante o seguimento conforme tipo de tratamento imunossupressor.

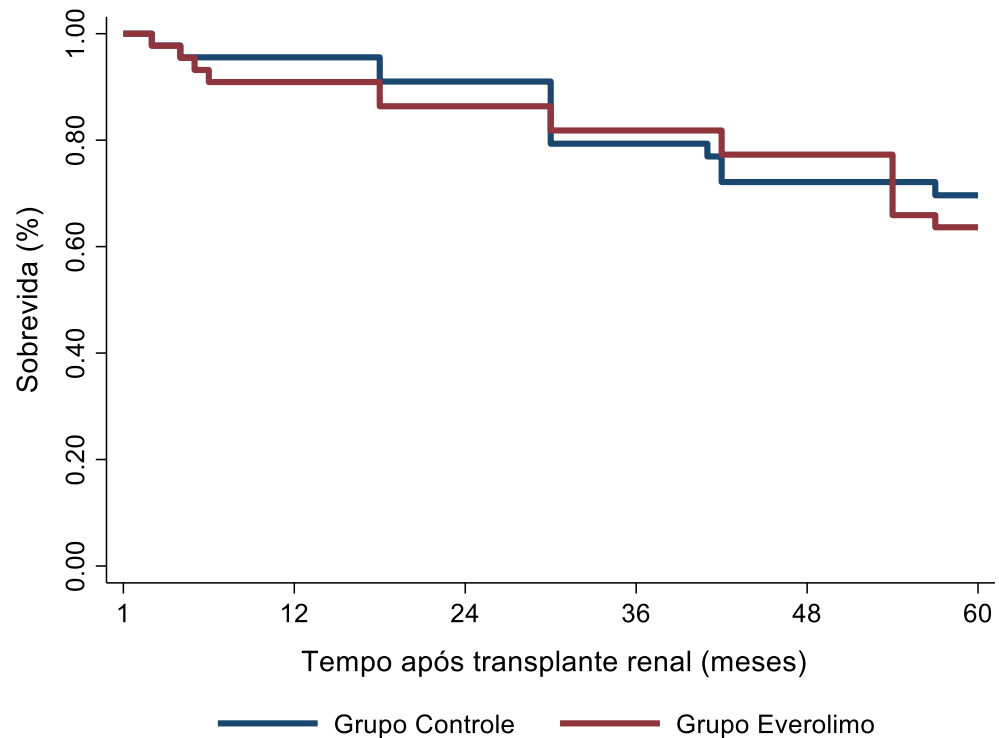
Em relação à fragilidade, conforme ilustrado na Figura 10, a evolução do índice de fragilidade foi bastante semelhante no grupo Everolimo comparado ao controle ( $p = 0,40$ ) mesmo com ajuste para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento) com risco relativo= 0,93 (IC 95% 0,79 – 1,10).



Everolimo comparado ao grupo controle: Risco relativo = 0,93 (IC 95% 0,79 – 1,10) p=0,40  
\*Ajustado para variáveis da linha de base (idade, sexo, cor/raça, escolaridade e motivo para transplante renal) e seguimento (troca de imunossupressor e características do seguimento). Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (IPW) para contabilizar o viés de atrito (perda de seguimento, que aconteceu principalmente por morte).

Figura 10 – Evolução do Índice de fragilidade de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base.

Avaliando os resultados na associação entre regime imunossupressor e desfechos clínicos, a mediana do tempo de sobrevivência dos pacientes foi de 60 meses (IIQ = 42 – 60 meses) e não variou conforme o tipo de tratamento imunossupressor (Figura 11).



Curvas de Kaplan-Meier; teste de log-rank revelou  $\chi^2(1) = 0,24$ ; p-valor = 0,62.

Figura 11 – Sobrevida de acordo com o tratamento imunossupressor da linha de base.

Não houve associação do regime imunossupressor com mortalidade em cinco anos após ajuste para possíveis fatores de confusão (Tabela 6).

Tabela 6 – Associação do tipo de tratamento imunossupressor na linha de base com mortalidade em 5 anos de seguimento

	<b>Hazard ratio (intervalo de confiança de 95%) p-valor</b>	
	<b>Não ajustado</b>	<b>Ajustado<sup>a</sup></b>
<b>Grupo Controle</b>	(referência)	(referência)
<b>Grupo Everolimo</b>	1,20 (0,58–2,49) p=0,63	1,06 (0,45–2,46) p=0,90

Estimativas calculadas por modelos de riscos proporcionais de Cox.

<sup>a</sup> Ajustado para as seguintes variáveis da linha de base: idade, sexo, raça/cor, escolaridade, estado civil, doença renal motivo do transplante, hemoglobina, clearance de creatinina e índice de fragilidade.

Não se verificou também associação do regime imunossupressor com os desfechos clínicos infecção potencialmente grave, rejeição aguda ao transplante e perda do enxerto durante os cinco anos de seguimento (Tabela 7).

Tabela 7 – Associação do tipo de tratamento imunossupressor na linha de base com os desfechos clínicos em 5 anos de seguimento

	<b>Odds ratio (intervalo de confiança de 95%) p-valor</b>	
	<b>Não ajustado</b>	<b>Ajustado <sup>a</sup></b>
<b>Infecção potencialmente grave</b>		
Grupo Controle	(referência)	(referência)
Grupo Everolimo	0,59 (0,24–1,42) p=0,24	0,78 (0,26–2,35) p=0,66
<b>Rejeição aguda</b>		
Grupo Controle	(referência)	(referência)
Grupo Everolimo	1,14 (0,49–2,67) p=0,76	1,53 (0,58–4,05) p=0,39
<b>Perda do enxerto</b>		
Grupo Controle	(referência)	(referência)
Grupo Everolimo	0,48 (0,11–2,03) p=0,32	0,65 (0,11–3,95) p=0,64

Estimativas calculadas por modelos de regressão logística.

<sup>a</sup> Ajustado para as seguintes variáveis da linha de base: idade, sexo, raça/cor, escolaridade, estado civil, doença renal motivo do transplante, hemoglobina, clearance de creatinina e índice de fragilidade.

## **6 Discussão**

## 6 Discussão

Neste estudo longitudinal envolvendo idosos transplantados renais acompanhados por cinco anos identificamos uma alta incidência de resultados adversos. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentaram ao menos uma infecção potencialmente grave que necessitou de hospitalização, quase 40% tiveram episódios de rejeição aguda ao transplante e um terço dos pacientes faleceram. O uso do everolimo (ao invés de micofenolato de sódio) em um regime de imunossupressão com baixas doses de tacrolimo mostrou uma modesta redução na carga de comorbidades avaliadas pelo índice de Charlson. Não foram observadas diferenças entre os regimes imunossupressores em relação às medidas de performance (cognição, sintomas depressivos, funcionalidade para atividades básicas e instrumentais de vida diária e status de fragilidade) e às complicações clínicas (infecções clinicamente relevantes, rejeição aguda, perda do enxerto e sobrevida) ao longo do período de acompanhamento. Mudanças frequentes nos imunossupressores reforçam os desafios em se determinar o regime de imunossupressor ideal para os idosos transplantados renais. Esses achados reforçam a necessidade de cuidados contínuos e personalizados que vão além da simples avaliação da condição renal do paciente idoso transplantado renal.

As características sociodemográficas da amostra geral da população deste estudo se comparam a literatura, onde a idade média e a maior porcentagem do sexo masculino são similares (Gheith et al., 2019; Ko et al., 2019).

No presente estudo os pacientes transplantados renais mostraram boa performance de cognição e funcionalidade na linha de base, além de uma idade média próxima do limite da transição entre o que consideramos entre adultos e idosos (65,2 anos). Podemos observar que o índice de comorbidades de *Charlson* apresenta valores relativamente baixos na linha de base. Estes dados refletem com fidelidade uma questão importante que é muito discutida na literatura atual. Por estarmos tratando de uma condição de saúde com potencial muito mórbido, é natural que na ausência de uma avaliação multidimensional criteriosa, os idosos mais jovens, com um baixo índice de comorbidades e com



melhor performance cognitiva e funcional sejam os escolhidos para transplantar (Veroux et al., 2012). Apesar do benefício do transplante renal em relação ao paciente dialítico ser evidente mesmo no paciente idoso com limitação funcional (Reese et al., 2015), atualmente nos EUA apenas 1 em 7 pacientes idosos em diálise são inscritos na lista de transplante ou acabam transplantando no primeiro ano após iniciarem diálise (Saran et al., 2016). Também observamos que indivíduos frágeis e com comprometimento cognitivo são menos propensos a ser inscritos na lista de transplante (Haugen et al., 2019; Gupta et al., 2019). Os métodos de escolha se um idoso é candidato a ser transplantado são questionados na literatura (Harhay et al., 2019) e já é realidade uma discussão ética a respeito da decisão que envolve o transplante de rim em idosos frágeis e com comprometimento cognitivo (Shrestha et al., 2022).

Apesar de estarmos em um país em desenvolvimento, a média de escolaridade entre os transplantados foi alta quando comparada a média de escolaridade dos idosos em geral. Isso reforça a existência de uma triagem natural que aproxima os idosos mais letrados da possibilidade de realização de transplante, entendendo as difíceis demandas necessárias ao cuidado do paciente transplantado, como a polifarmácia e todos os cuidados necessários a manutenção do enxerto.

A principal causa de perda de função renal associada ao transplante foi a hipertensão arterial sistêmica, o que coincide com os dados da literatura de maior causa da DRC no Brasil (*Comunicado da Sociedade Brasileira de Nefrologia em comemoração ao dia mundial do rim em 14/03/2013*) e no mundo (Pravisan et al., 2021). Em alguns locais como a Coreia do Sul, o diabetes parece ser a causa mais comum de perda da função renal (Ko et al., 2019).

Entendemos que a perda de seguimento clínico foi pequena no nosso estudo se descartarmos as perdas por óbito. A estratégia de seguimento clínico que incluiu além das 6 visitas básicas outras avaliações para garantir o bom cuidado clínico do paciente se mostrou acertada para que pudéssemos concluir o estudo, garantir uma boa adesão ao tratamento e minimizar a chance de perdas de seguimento.

A alta incidência de infecções potencialmente graves (aquelas que necessitaram de internação para tratamento) observadas na amostra são

compatíveis com a literatura, não diferiu entre os tipos de imunossupressão e mostram o quanto o idoso é suscetível a essa complicação (Hemmersbach-Miller et al., 2019), especialmente no primeiro ano após o transplante. Apesar da literatura não se referir especificamente a infecções potencialmente graves, entendemos que são estas que estão diretamente relacionadas a perda da qualidade de vida no processo de envelhecimento e associadas a maior perda funcional e cognitiva quando relacionada ao idoso com múltiplas comorbidades.

A incidência de acidente vascular cerebral foi pequena porém sua ocorrência é compatível com o alto risco cardiovascular que este perfil de pacientes apresenta.

Apesar de os episódios de rejeição aguda nos idosos serem menos frequente do que entre os jovens (Colvin et al., 2017), encontramos valores mais elevados do que na literatura. Estudo de Orlandi et al (2015) mostrou 24% de rejeição aguda em 366 idosos com seguimento médio de 5 anos comparados aos 39% que encontramos neste estudo. Existem várias possibilidades que podem justificar tais achados. Perfil de funcionalidade, multimorbidade, condição nutricional, inflammaging e fragilidade diferentes entre os pacientes dos estudos poderiam justificar tais diferenças.

A incidência de perda de enxerto observada foi compatível com dados na literatura (Orlandi et al., 2015). A alta mortalidade dos pacientes transplantados renais idosos (Wolfe et al., 1999) acaba impactando na perda de enxerto com rim funcionante, sendo o principal motivo de perda de enxerto na população idosa transplantada (Oniscu et al., 2004), especialmente quando comparada com a população mais jovem (Jankowska et al., 2021).

A crescente prevalência de idosos em estágio final de DRC é um problema de saúde pública. Cerca de 40% dos pacientes que dialisam são idosos e o crescimento do transplante renal acompanhado de ganho de sobrevida e qualidade de vida pode ser uma solução para este problema (Axelrod et al., 2018). Porém, é um desafio endossar esta escolha, especialmente quando se trata de pacientes com múltiplas condições crônicas. Comparando com a taxa de sobrevida dos idosos em diálise que gira em torno de 20% a 60% em cinco anos dependendo da idade de início da diálise (Murtagh et al., 2007), a taxa de sobrevida observada em nosso estudo (63%) pode ser considerada modesta já

que falamos de idosos com idade média de 65 anos. A sobrevivência do idoso transplantado pode variar de forma considerável dependendo das condições clínicas do paciente e da idade (Veroux et al., 2012). O idoso que inicia hemodiálise tardiamente também enfrenta menor expectativa de vida (Kurella et al., 2007).

Encontramos uma associação do grupo Everolimo com menor carga de comorbidades no índice de Charlson. A hipótese do estudo sugere que o uso do Everolimo como IS se baseava em um perfil cardiológico, neurológico e de retardo do processo de envelhecimento que poderia favorecer o seu uso em idosos. Este achado não é capaz de comprovar esta hipótese, mas pode ser um indício de benefício do grupo Everolimo nessa população.

Não encontramos associação entre os dois grupos de imunossupressão e uma mudança na performance cognitiva apesar dos estudos com Everolimo sugerirem que esta seja uma droga protetora para a instalação da demência em estudos animais (Cassano et al., 2019; Siman et al., 2015). Além disso, estudos na literatura mostram que esquemas de IS livres de CNI reduzem o risco de demência nos idosos pós transplante (McAdams-DeMarco et al., 2017). Talvez o fato de ambos os esquemas de IS utilizados terem CNI (TAC) em sua composição justifique a ausência deste achado. A dificuldade no diagnóstico de distúrbios cognitivos também pode ter contribuído para a ausência desta associação. Foi utilizado apenas o MEEM nestes pacientes e frequentemente na prática clínica necessitamos de mais instrumentos para contemplar melhor a hipótese diagnóstica de demência. Estudos com mais participantes e uma avaliação cognitiva mais completa podem nos ajudar a esclarecer tais dúvidas.

Também não encontramos associação entre os grupos de imunossupressão e a evolução nos sintomas depressivos avaliados pelo GDS. Inclusive os baixos valores encontrados do GDS podem estar relacionados a características da pesquisa na qual os pacientes acabaram sendo avaliados em momentos onde sua condição clínica era privilegiada, minimizando os sintomas depressivos.

Os pacientes apresentaram ótima performance de Funcionalidade (avaliada pelas escalas de Katz e Lawton) ao longo dos cinco anos, o que reforça um eventual viés na escolha dos idosos a serem transplantados.

A evolução do índice de Fragilidade também não mostrou associação com os tipos de imunossupressão. A fragilidade tende a ser maior no início do seguimento devido ao impacto cirúrgico imediato e os dados do estudo confirmam este achado. Estudo de McAdams-DeMarco et al (2015) mostra que pacientes com valores mais elevados do índice no pré-transplante apesar de manterem piores índices durante o seguimento também apresentam melhor capacidade de melhora pela retomada do bom funcionamento do aparelho renal. Importante reforçar que a fragilidade de maneira isolada não deveria constituir uma barreira a realização do transplante em idosos.

Os achados deste estudo mostram que não houve associação do tipo do regime imunossupressor com mortalidade em cinco anos após ajuste para possíveis fatores de confusão. A alta mortalidade encontrada, apesar de ser similar a que encontramos na literatura (Pravisani et al., 2020), pode trazer uma importante limitação ao estudo. As perdas de seguimento, sobretudo por mortalidade, mas também pelas trocas de imunossupressão, juntamente com o pequeno tamanho amostral podem ter colaborado para que não pudéssemos encontrar diferenças entre os dois grupos com relação aos desfechos geriátricos procurados e as complicações clínicas. O tamanho amostral calculado para os desfechos do estudo primário podem ter impactado nas análises que buscavam os desfechos clínicos geriátricos. Estes desfechos costumam demandar amostras maiores.

As principais causas de mortalidade observadas no seguimento da nossa amostra foram equivalentes ao que observamos na literatura, com destaque as causas infecciosas, cardiovasculares e neoplásicas (Karim et al., 2014; Kauffman et al., 2007; Faravardeh et al., 2013).

Um ponto interessante a ser abordado é que apesar da alta mortalidade observada na amostra, os dados do estudo não foram capazes de captar uma piora gradual na performance dos desfechos clínicos (Hb e Clearance) e geriátricos durante o seguimento (multimorbidades, cognição, sintomas depressivos, funcionalidade, índice de fragilidade) antecipando aqueles que estavam sob maior risco. Uma justificativa é que as avaliações anuais foram consideradas distantes umas das outras e não permitiram captar estas pioras. Por outro lado, o fato de as principais causas de mortalidade estarem

relacionadas a infecções e doenças cardiovasculares, idosos transplantados, imunossuprimidos e muitas vezes com alto risco cardiovascular podem ter padecido de quadros agudos mesmo que a pontuação nas escalas geriátricas mostrasse uma boa performance.

A estratégia pragmática de seguimento, ou seja, muito próxima da executada na prática clínica também pode ser considerada uma importante limitação do estudo para que pudéssemos evidenciar alguns dos desfechos que não mostraram associação com o tipo de imunossupressão. Isto significa que para manter os pacientes com enxerto funcionante e vivo, o esquema imunossupressor pode ser mudado tantas vezes quanto forem necessários. Mas por outro lado, será difícil conduzirmos estudos nos quais a manutenção do indivíduo vivo e com rim funcionante não seja uma prioridade.

A característica da pesquisa que reavalia os parâmetros da AGA somente anualmente pode omitir pioras funcionais, cognitivas, do índice de fragilidade e de sintomas depressivos pelo simples fato de que o paciente, ao iniciar um processo de declínio entre as avaliações, pode falecer e sair do estudo antes que possamos detectar esse declínio.

Outra limitação ao nosso estudo trata-se da avaliação inicial ter sido realizada apenas 30 dias após o transplante. Neste momento da avaliação os pacientes estão numa condição mais frágil e vulnerável, diferente da que idealmente poderia ser utilizada como base para o estudo (avaliação pré-transplante).

Devido a heterogeneidade do organismo dos idosos, é importante considerar diversos fatores que vão impactar na imunossupressão. Estes fatores podem ser genéticos, relacionados a raça, características físicas, sexo mas também fisiológicos, que incluiriam o potencial de comorbidades, presença de polifarmácia, nutrição, condição cognitiva, presença de fragilidade ou sintomas depressivos. A utilização da idade biológica e a fragilidade podem auxiliar na definição do tratamento imunossupressor e analisar seus riscos. Além disso sugere-se que a escolha do imunossupressor também seja feita considerando os riscos imunológicos, a qualidade do rim doado e os efeitos adversos das drogas envolvidas na imunossupressão. Esta associação vai determinar os riscos envolvidos no uso de cada imunossupressor, assim como avaliar a melhor

dose para cada indivíduo. Apesar da lacuna na literatura em relação a melhor imunossupressão a ser utilizada no idoso, existe um consenso atual que sugere utilizar a ATG em baixa dose como terapia de indução por diminuir o risco de rejeição, de atraso na função do enxerto, minimizando o uso de imunossupressores sem aumentar as complicações (Singh et al., 2018). Esta foi a terapia de indução escolhida pelo estudo primário. Outra sugestão da literatura mais recente é de que o uso de regimes imunossupressores baseados em mTORi e CyP seja usado com cautela e até evitado por aumento da mortalidade e eventos adversos (Cheungpasitporn et al., 2021; Lentine et al., 2020). Estes dados foram publicados posteriormente ao início da realização do estudo e elaboração das hipóteses. Como existe uma carência de estudos avaliando imunossupressão em idosos, estudos em adultos mostram que o uso combinado de TAC em baixas doses e EVL (mesma opção do grupo Everolimo) tem eficácia e segurança similar ao regime de TAC com MMF (He et al., 2018). Está em andamento estudo multicêntrico que busca avaliar o melhor imunossupressor para o idoso transplantado renal (de Boer et al., 2022) utilizando a mesma proposta realizada em nosso estudo. Portanto, o nosso estudo é certamente um dos primeiros a utilizar este tipo de imunossupressão (grupo Everolimo) em pacientes idosos.

Uma discussão criteriosa com toda comunidade médica e multiprofissional que está envolvida no cuidado do idoso transplantado renal se faz necessária para aprimorarmos políticas de alocação de órgãos e custo efetividade de transplantes nessa população ao mesmo tempo que aproximamos o Geriatra e equipe multiprofissional gerontológica da equipe médica envolvida no cuidado dos pacientes transplantados idosos atualmente.

As dificuldades com relação a escolha do esquema imunossupressor ideal, o risco da perda do enxerto e a baixa sobrevida não podem ser obstáculos para continuarmos estudando os desfechos geriátricos centrados no paciente. Agregar as medidas geriátricas compiladas pela AGA ao cuidado do idoso candidato a transplante renal têm grande impacto no auxílio a decisão terapêutica e melhor acompanhamento dos pacientes (Campbell et al., 2022; Artiles et al., 2023).

## **7 Conclusão**

## 7 Conclusão

- O tratamento imunossupressor com o grupo Everolimo demonstrou uma redução discreta no acúmulo de doenças (avaliado pelo índice de comorbidade de Charlson) quando comparado ao tratamento do grupo controle durante o seguimento de cinco anos após o transplante renal.
- Não foi observada diferença na associação do efeito dos dois diferentes esquemas de imunossupressão (grupo Everolimo vs. grupo controle) com relação aos demais desfechos clínicos geriátricos (cognição, sintomas depressivos, funcionalidade básica e instrumental, índice de fragilidade)
- Não foi observada diferença na associação do efeito dos dois diferentes esquemas de imunossupressão (grupo Everolimo vs. grupo controle) na sobrevida de pacientes acompanhados por 5 anos após o transplante renal.
- Não foi observada diferença na associação do efeito dos dois diferentes esquemas de imunossupressão (grupo Everolimo vs. grupo controle) na perda de enxerto de pacientes acompanhados por 5 anos após o transplante renal.
- Não houve mudança na performance das escalas de cognição, sintomas depressivos, funcionalidade e fragilidade conforme o esquema imunossupressor indicado no início do estudo.
- A incidência de infecções potencialmente graves foi elevada na amostra concordante com dados da literatura mas não diferiram conforme tipo de imunossupressão.
- A incidência de acidente vascular cerebral foi baixa e sem diferença entre os grupos de imunossupressão.
- A incidência de rejeição aguda ao transplante foi equivalente a literatura mas sem diferença conforme o tipo de imunossupressão.
- A incidência de perda de enxerto foi semelhante a literatura e sem diferença conforme o tipo de imunossupressão.
- Não houve diferença de efeito do regime imunossupressor na evolução dos valores anuais de hemoglobina e clearance de creatinina durante os cinco anos de seguimento.



- Não houve diferença na sobrevida em cinco anos de seguimento de acordo com os dois esquemas de imunossupressão propostos no estudo.
- Não houve associação entre o risco de morte e das outras complicações clínicas com algum tipo de imunossupressor estabelecido na linha de base do estudo.
- O pequeno tamanho da amostra, o desenho pragmático (com possibilidade de mudanças no esquema imunossupressor) e as perdas durante o seguimento, sobretudo por óbito, podem ter contribuído para a falta de diferenças significativas nos desfechos ao comparar os dois grupos distintos de imunossupressão.

## **8 Bibliografia**

## 8 Bibliografia

Apolinario D, Lichtenthaler DG, Magaldi RM, Soares AT, Busse AL, Das Gracias Amaral JR, et al. Using temporal orientation, category fluency, and word recall for detecting cognitive impairment: The 10-point cognitive screener (10-CS). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(1):4–12.

Araki K, Turner AP, Shaffer VO, Gangappa S, Keller SA, Bachmann MF, et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature*. 2009 Jul 2;460(7251):108-12.

Artiles, A., Domínguez, A., Subiela, J. D., Boissier, R., Campi, R., Prudhomme, T., Pecoraro, A., Breda, A., Burgos, F. J., Territo, A., Hevia, V., & EAU-YAU Kidney Transplantation Working Group (2023). Kidney Transplant Outcomes in Elderly Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology open science*, 51, 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.02.011>

Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1168–1176. [PubMed: 29451350]

Barba J, Algarra R, Romero L et al (2013) Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation. *Scand J Urol* 47:63–71.

Benito MH, Luis MJFR. Shared decision-making in advanced chronic kidney disease in the elderly. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(5):188–194 .

Berger JR, Hedayati S. Renal replacement therapy in the elderly population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1039–46.

Blosser CD, Huverserian A, Bloom RD, et al. Age, exclusion criteria, and generalizability of randomized trials enrolling kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(8):858–863. [PubMed: 21325996]

Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P. H., Adey, M., Rose, T. L. (1982). Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontologist*, 1(1), 37–43. [https://doi.org/10.1300/J018v01n01\\_06](https://doi.org/10.1300/J018v01n01_06)

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do miniexame do estado mental no Brasil. *Arq. Neuropsiquiatr* 2003; 61(3B).

Campbell, K. H., Ahn, D. J., Enger, F., Zasadzinski, L., Tanumihardjo, J., Becker, Y., Josephson, M., & Saunders, M. R. (2022). Utility of geriatric assessments in evaluation of older adults for kidney transplantation. *Clinical transplantation*, 36(12), e14813. <https://doi.org/10.1111/ctr.14813>

Carson RC, Juszczak M, Davenport A, Burns A. Is Maximum Conservative Management an Equivalent Treatment Option to Dialysis for Elderly Patients with Significant Comorbid Disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Oct;4(10): 1611-1619.

Cassano T, Magini A, Giovagnoli S, Polchi A, Calcagnini S, Pace L, Lavecchia MA, Scuderi C, Bronzuoli MR, Ruggeri L, Gentileschi MP, Romano A, Gaetani S, De Marco F, Emiliani C, Dolcetta D. Early intrathecal infusion of everolimus restores cognitive function and mood in a murine model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2019 Jan;311:88-105. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.09.011. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30243986.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.

Cheungpasitporn W, Lentine KL, Tan JC, Kaufmann M, Caliskan Y, Bunnapradist S, Lam NN, Schnitzler M, Axelrod DA. Immunosuppression Considerations for Older Kidney Transplant Recipients. *Curr Transplant Rep*. 2021 Jun;8(2):100-110. doi: 10.1007/s40472-021-00321-6. Epub 2021 Apr 6. PMID: 34211822

Chu NM, Gross AL, Shaffer AA, Haugen CE, Norman SP, Xue QL, et al. Frailty and changes in cognitive function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. (2019) 30:336–45. doi: 10.1681/ASN.2018070726

Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation*. 2004 Jan 27;77(2):252-8.

Colvin MM, Smith CA, Tullius SG, Goldstein DR. Aging and the immune response to organ transplantation. *J Clin Invest*. 2017;127(7):2523–2529. [PubMed: 28504651]

Comunicado da Sociedade Brasileira de Nefrologia em comemoração ao dia mundial do rim em 14/03/2013. <https://arquivos.sbn.org.br/pdf/release.pdf>

Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major non-communicable diseases. *Kidney Int* 2011;80:1258e70.

Craen KV, Braes T, Wellens N, Denhaerynck K, Flamaing J, Moons P, Boonen S, Gosset C, Petermans J, Milisen K. The Effectiveness of Inpatient Geriatric Evaluation and Management Units: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAGS* 58:83–92, 2010.

Danovitch GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation*. 2007 Aug 15;84(3):285-91. doi: 10.1097/01.tp.0000275423.69689.dc. PMID: 17700150.

Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29:496e507.

David-Neto E, Triboni AH, Ramos F, Agena F, Galante NZ, Altona M, Lemos FB, Sapienza MT, Nahas WC. Evaluation of MDRD4, CKD-EPI, BIS-1, and modified Cockcroft-Gault equations to estimate glomerular filtration rate in the elderly renal-transplanted recipients. *Clin Transplant*. 2016 Dec;30(12):1558-1563. doi: 10.1111/ctr.12857. Epub 2016 Nov 6. PMID: 27726196.

David-Neto E, Romano P, Kamada Triboni AH, Ramos F, Agena F, Almeida Rezende Ebner P, Altona M, Galante NZ, Brambate Carvalhinho Lemos F. Longitudinal Pharmacokinetics of Tacrolimus in Elderly Compared With Younger Recipients in the First 6 Months After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017 Jun;101(6):1365-1372. doi: 10.1097/TP.0000000000001369. PMID: 27482958.

Davidson SN. End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:195–204.

de Boer SE, Sanders JSF, Bemelman FJ, Betjes MGH, Burgerhof JGM, Hilbrands L, Kuypers D, van Munster BC, Nurmohamed SA, de Vries APJ, van Zuijlen AD, Hesselink DA, Berger SP. Rationale and design of the OPTIMIZE trial: OPen label multicenter randomized trial comparing standard IMmunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil with a low exposure tacrolimus regimen In combination with everolimus in de novo renal transplantation in Elderly patients. *BMC Nephrol*. 2021 Jun 2;22(1):208. doi: 10.1186/s12882-021-02409-8. PMID: 34078323; PMCID: PMC8172178.

de Bourcy CF, Angel CJ, Vollmers C, Dekker CL, Davis MM, Quake SR. Phylogenetic analysis of the human antibody repertoire reveals quantitative signatures of immune senescence and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(5):1105–1110. [PubMed: 28096374]

DiMartini A, Fontes P, Dew MA, Lotrich FE, de Vera M. Age, model for end-stage liver disease score, and organ functioning predict post-transplant tacrolimus neurotoxicity. *Liver Transpl* 14: 815–822, 2008

Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1876-85.

Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d6553 doi: 10.1136/bmj.d6553.

Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Feb 25 [cited 2021 Apr 7];168(4):382–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>

Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1106–22.

Danovitch GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 84:285–91.

Fabrizii V, Winkelmayr WC, Klauser R, et al. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):1052–1060. [PubMed: 15034109]

Faravardeh A, Eickhoff M, Jackson S, et al. Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(12):1089–1096. [PubMed: 24056622]

Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood*. 2010;115(18):3810–3816. [PubMed: 20081092]

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

Frasca D, Diaz A, Romero M, Garcia D, Blomberg BB. B Cell Immunosenescence. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2020;36:551–574. [PubMed: 33021823]

Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–M156

Gandolfini I, Regolisti G, Bazzocchi A, Maggiore U, Palmisano A, Piotti G, Fiaccadori E, Sabatino A. Frailty and Sarcopenia in Older Patients Receiving Kidney Transplantation. *Front Nutr*. 2019 Nov 12;6:169. doi: 10.3389/fnut.2019.00169. PMID: 31781571; PMCID: PMC6861371.

Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW, Liu M, Ali HM, Chakraborty A, et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg*. (2012) 147:190–3. doi: 10.1001/archsurg.2011.1229

Gheith O, Halim MA, Al-Otaibi T, El-Sayed A, Nair P, Mahmoud T, Fathy A, Hameed MA, Samy A, El Serwy N, Nagib AM. Elderly Kidney Transplant Recipients: Single-Center Experience in the Middle East. *Exp Clin Transplant*. 2019 Jan;17(Suppl 1):135-141. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.P6. PMID: 30777539.



Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(2):427–432. [PubMed: 23167257]

Guba M, Rentsch M, Wimmer CD, Uemueksuez A, Illner WD, Schonermarck U, et al. Calcineurin-inhibitor avoidance in elderly renal allograft recipients using ATG and basiliximab combined with mycophenolate mofetil. *Transpl Int*. 2008 Jul;21(7):637-45.

Hall RK, Haines C, Gorbalkin SM, Schlanger L, Shaban H, Schell JO, et al. Incorporating geriatric assessment into nephrology clinic: preliminary data from two models of care. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:2154–8.

Hall, R. K., & McAdams-DeMarco, M. A. (2018). Breaking the cycle of functional decline in older dialysis patients. *Seminars in dialysis*, 31(5), 462–467. <https://doi.org/10.1111/sdi.12695>

Hamdy AF, El-Agroudy AE, Bakr MA, Mostafa A, El-Baz M, El-Shahawy el M, et al. Comparison of sirolimus with low-dose tacrolimus versus sirolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen in live donor renal transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Oct;5(10):2531-8.

Harwood RH, Sayer AA, Hirschfeld M: Current and future worldwide 2004 prevalence of dependency, its relationship to total population, and dependency ratios. *Bull World Health Organ* 82: 251–258, 2004

Harhay, M. N., & Reese, P. P. (2019). Frailty and Cognitive Deficits Limit Access to Kidney Transplantation: Unfair or Unavoidable?. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 14(4), 493–495. <https://doi.org/10.2215/CJN.02390219>

Haugen, C. E., Chu, N. M., Ying, H., Warsame, F., Holscher, C. M., Desai, N. M., Jones, M. R., Norman, S. P., Brennan, D. C., Garonzik-Wang, J., Walston, J. D., Bingaman, A. W., Segev, D. L., & McAdams-DeMarco, M. (2019). Frailty and Access to Kidney Transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 14(4), 576–582. <https://doi.org/10.2215/CJN.12921118>

He L, Deng J, Yang B, Jiang W. Efficacy and safety of everolimus plus low-dose calcineurin inhibitor vs. mycophenolate mofetil plus standard-dose calcineurin inhibitor in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis . *Clin Nephrol*. 2018 May;89(5):336-344. doi: 10.5414/CN109287. PMID: 29292693.

Hemmersbach-Miller M, Alexander BD, Sudan DL, Pieper C, Schmader KE. Infections after kidney transplantation. Does age matter? *Clin Transplant*. 2019 Apr;33(4):e13516. doi: 10.1111/ctr.13516. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30849194; PMCID: PMC6465112.

Herrero JC, Gutiérrez E, Martínez A, et al. Results of kidney transplantation in recipients over 70 years of age: experience at a single center. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1675–1676. [PubMed: 12962753]

Huber TB, Walz G, Kuehn EW. mTOR and rapamycin in the kidney: signaling and therapeutic implications beyond immunosuppression. *Kidney Int*. 2011 Mar;79(5):502-11.

Informe de diálisis y transplante de 2016. Available in: [www.senefro.org](http://www.senefro.org).

Jankowska M, Bzoma B, Małyszko J, Małyszko J, Słupski M, Kobus G, Włodarczyk Z, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Early outcomes and long-term survival after kidney transplantation in elderly versus younger recipients from the same donor in a matched-pairs analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e28159. doi: 10.1097/MD.00000000000028159. PMID: 34941068; PMCID: PMC8702131.

Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival Benefit in Older Patients Associated With Earlier Transplant With High KDPI Kidneys. *Transplantation*. 2017;101(4):867–872. [PubMed: 27495758]

Johnson DW, Herzig K, Purdie D, et al. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation*. 2000;69(5):794–799. [PubMed: 10755528]

Kallenberg, M. H., Kleinveld, H. A., Dekker, F. W., van Munster, B. C., Rabelink, T. J., van Buren, M., & Mooijaart, S. P. (2016). Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD-A Systematic Review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11(9), 1624–1639. <https://doi.org/10.2215/CJN.13611215>

Karim A, Farrugia D, Cheshire J, et al. Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England. *Transplantation*. 2014;97(8):832–838. [PubMed: 24342978]

KATZ, S. et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, v. 12, p. 914-919, 1963.

Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, Roza AM, Wynn JJ. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation*. 2007;83(4):404–410. [PubMed: 17318072]

Kauffman HM, McBride MA, Cors CS et al (2007) Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Trans-plantation* 83:404–410

Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57(5):540–544. [PubMed: 15089805]

Klotz U Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(2):67–76. [PubMed: 19514965]

Ko EJ, Yang J, Ahn C, Kim MS, Han DJ, Kim SJ, Yang CW, Chung BH; Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Clinical outcomes of kidney transplantation in older end-stage renal disease patients: A nationwide cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 May;19(5):392-398. doi: 10.1111/ggi.13630. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30788912.

Koncicki HM, Swidler MA. Decision making in elderly patients with advanced kidney disease. *Clin Geriatr Med*. 2013 Aug;29(3):641-55. doi: 10.1016/j.cger.2013.05.004. PMID: 23849013.

Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med* 2007;146:177e83.

Kurella M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009;361: 1539e47.

Kurella Tamura M, Yaffe K: Dementia and cognitive impairment in ESRD: Diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 79: 14–22, 2011

Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, Normand C, Henderson L, Harris S, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 2000;356: 1543e50.

LAWTON, M. P.; BRODY, E. M. Assessment of people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, v.9, n. 3, p. 179-186, 1969.

Legendre C. Transplantation rénale chez l'adulte [Renal transplantation in adult]. *Rev Prat*. 2012 Jan;62(1):65-71. French. PMID: 22335070.

Lentine KL, Cheungpasitporn W, Xiao H, et al. Immunosuppression Regimen Use and Outcomes in Older and Younger Adult Kidney Transplant Recipients: A National Registry Analysis. *Transplantation*. 2020. This recent study of U.S. registry data provides insights into trends in immunosuppressive regimens for older adult kidney recipients, including associations with clinical outcomes. The data support initiatives to further personalize the immunosuppressive regimen according to recipient and donor characteristics and limit exposure to more intense immunosuppressive regimens in older adults.

Lesourd BM. Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(2):478S-484S. [PubMed: 9250135]

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.

Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, Tibbles LA. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation*. 2010 Dec 27;90(12):1450-7.

Liu JJ, Extermann M. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Clin Geriatr Med*. 2012 Feb;28(1):19-31. Epub 2011 Dec

Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation*. 2015;99(5):991–996. [PubMed: 25340611]

Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Verhaar MC, Bots ML, Hamaker ME. Quality of life after the initiation of dialysis or maximal conservative management in elderly patients: a longitudinal analysis of the Geriatric assessment in OLder patients starting Dialysis (GOLD) study. *BMC Nephrology* (2019) 20:108. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1268-3>

Lucchetti G, Granero AL. Use of comprehensive geriatric assessment in general practice: results from the 'Senta Pua' project in Brazil. *Eur J Gen Pract*. 2011 Mar;17(1):20-7. Epub 2010 Nov 24.

Martins PN, Tullius SG, Markmann JF. Immunosenescence and immune response in organ transplantation. *Int Rev Immunol*. 2014;33(3):162–173. [PubMed: 24127845]

Mattarozzi K, Cretella L, Guarino M, Stracciari A: Minimal hepatic encephalopathy: Follow-up 10 years after successful liver transplantation. *Transplantation* 93: 639–643, 2012

McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Chow E, Grams M, Walston J, et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant*. (2013) 13:2091–5. doi: 10.1111/ajt.12300

McAdams-DeMarco, M. A., Isaacs, K., Darko, L., Salter, M. L., Gupta, N., King, E. A., Walston, J., & Segev, D. L. (2015). Changes in Frailty After Kidney Transplantation. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2152–2157. <https://doi.org/10.1111/jgs.13657>

McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, Orandi B, Salter M, Gupta N, et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* (2015) 15:149–54. doi: 10.1111/ajt.12992

McAdams-DeMarco MA, Bae S, Chu N, et al. Dementia and Alzheimer's Disease among Older Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1575–1583. [PubMed: 27979990]

Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3655e7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.118>.

Mo R, Chen J, Han Y, et al. T cell chemokine receptor expression in aging. *J Immunol.* 2003;170(2):895–904. [PubMed: 12517955]

Montero N, Pérez-Sáez MJ, Pascual J; DESCARTES Working Group; DESCARTES ERA-EDTA Board; Abramowicz D, Budde K, Dudley C, Hazzan M, Klinger M, Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Sorensen SS, Viklicky O. Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: a systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2016 Jul;30(3):144-53. doi: 10.1016/j.trre.2016.05.001. Epub 2016 May 20. PMID: 27279024

Moss AH. Ethical principles and processes guiding dialysis decision-making. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2313–7.

Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, Ekbal NJ, Sheerin NS, Harris FE. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1955-62.

Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. J. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Bras. Nefrol.* 42 (2). Apr-Jun 2020. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234>

Ng BL, Anpalahan M. Management of chronic kidney disease in the elderly. *Intern Med J.* 2011 Nov;41(11):761-8. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02590.x. PMID: 22077944.

Novais T, Pongan E, Gervais F, Coste MH, Morelon E, Krolak-Salmon P, Vernaudo J; Pretransplant Comprehensive Geriatric Assessment in Older Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Nephron* 11 November 2021; 145 (6): 692–701. <https://doi.org/10.1159/000517342>

Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relation to pharmacodynamics. *Clinical chemistry.* 1995;41(7):1011–1017. [PubMed: 7600680]

Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(4):945–951. [PubMed: 15031354]

Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant.* 2004;4(12):2067–2074. [PubMed: 15575911]

Orlandi PF, Cristelli MP, Aldworth CAR, Freitas TVS, Felipe CR, Silva Junior HT, Pestana JOMA. Evolução a longo prazo no transplante renal de idosos. *J. Bras. Nefrol.* 37 (2). Apr-Jun 2015. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150034>

Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug;52(2):324-30.

Parlevliet JL, Buurman BM, Pannekeet MMH, Boeschoten EM, Brinke LT, Hamaker ME, Munster BCV, Rooij SE. Systematic comprehensive geriatric assessment in elderly patients on chronic dialysis: a cross-sectional comparative and feasibility study. *BMC Nephrology* 2012, 13:30.1-9.



Pereira L, Castro M, Ventura C, Reis F, Sumita N, Sato MI, et al. THE MODIFY STUDY IN RENAL TRANSPLANTATION (MODIFICATION OF DOSES TO IMPROVE FUNCTION THROUGH THE YEARS). *Am J Transplant.* 2005;11(Suppl 5):466.

Ponticelli C, Podestà MA, Graziani G (2014) Renal transplantation in elderly patients. How to select the candidates to the waiting list? *Transplant Rev (Orlando)* 28:188–192

Pratschke J, Merk V, Reutzel-Selke A, et al. Potent early immune response after kidney transplantation in patients of the European senior transplant program. *Transplantation* 2009;87:992–1000.

Pravisani R, Isola M, Baccarani U, Crestale S, Tulissi P, Vallone C, Risaliti A, Cilloni D, Adani GL. Impact of kidney transplant morbidity on elderly recipients' outcomes. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Mar;33(3):625-633. doi: 10.1007/s40520-020-01558-4. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32323169.

Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362: 329–344, 2010.

Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007;83(8):1069–1074. [PubMed: 17452897].

Rebollo P., Ortega F., Baltar J.M., Álvarez-Ude F., Naváscues R.A., Álvarez-Grande J. Is the loss of health-related quality of life during renal replacement therapy lower in elderly patients than in younger patients?, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 16, Issue 8, August 2001, Pages 1675–1680, <https://doi.org/10.1093/ndt/16.8.1675>

Renal Transplantation in the Elderly - nEverOld Study  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631058>.

Reese, P. P., Shults, J., Bloom, R. D., Mussell, A., Harhay, M. N., Abt, P., Levine, M., Johansen, K. L., Karlawish, J. T., & Feldman, H. I. (2015). Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 66(5), 837–845.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.015>

Rigotti P, Kahan BD. Sirolimus-based therapy for kidney transplantation from expanded criteria donors. *Transplantation* 2009;87:S11–3.

Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing*. 2005;34(5):432-4.

Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *C M A J*. 2005;173(5):489-95.

Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62(7):722-7. doi:10.1093/gerona/62.7.722. PMID: 17634318.

Saran, R., Robinson, B., Abbott, K. C., Agodoa, L. Y., Albertus, P., Ayanian, J., Shahinian, V. (2017). US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*, 69(3), A7-A8.

Sato Y, Yanagita M. Immunology of the ageing kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(10):625–640. [PubMed: 31477915]

Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, Rebibou JM, Tuppin P. Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. *Transplantation*. 2007;84(12):1618–1624. [PubMed: 18165773]

Saxena R, Yu X, Giraldo M, et al. Renal transplantation in the elderly. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(1):195–210. [PubMed: 18989746]

Schaenman JM, Rossetti M, Sidwell T, et al. Increased T cell immunosenescence and accelerated maturation phenotypes in older kidney transplant recipients. *Hum Immunol*. 2018;79(9):659–667. [PubMed: 29913200]

Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatrics*. 2008;8(1):24. Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. *Soc Sci Med*. 1991;32(6):705–14.

Segall L, Nistor I, Pascual J et al (2016) Criteria for and appropriateness of renal transplantation in elderly patients with end-stage renal disease: a literature review and position statement on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice. *Transplantation* 100:e55–65

Shrestha, P., Van Pilsum Rasmussen, S. E., King, E. A., Gordon, E. J., Faden, R. R., Segev, D. L., Humbyrd, C. J., & McAdams-DeMarco, M. (2022). Defining the ethical considerations surrounding kidney transplantation for frail and cognitively impaired patients: a Delphi study of geriatric transplant experts. *BMC geriatrics*, 22(1), 566. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03209-x>

Siman R, Cocca R, Dong Y. The mTOR Inhibitor Rapamycin Mitigates Perforant Pathway Neurodegeneration and Synapse Loss in a Mouse Model of Early-Stage

Alzheimer-Type Tauopathy. *PLoS One*. 2015 Nov 5;10(11):e0142340. doi: 10.1371/journal.pone.0142340. PMID: 26540269; PMCID: PMC4634963.

Simmons RG, Abress L. Quality-of-life issues for end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 201–8.

Singh N, Rossi AP, Savic M, Rubocki RJ, Parker MG, Vella JP. Tailored Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Dosing for Kidney Transplantation. *Transplant Direct*. 2018;4(2):e343.

Sorensen SS. Rates of renal transplantations in the elderly—data from Europe and the US. *Transplantation Reviews* 29 (2015) 193–196 (24).

Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, Jotheeswaran AT, Rodriguez JJ, Pichardo GR, Rodriguez MC, Salas A, Sosa AL, Williams J, Zuniga T, Prince M: Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: A 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet* 374: 1821–1830, 2009

Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993;342:1032–6.

Su L, Tam N, Deng R, Chen P, Li H, Wu L. Everolimus-based calcineurin-inhibitor sparing regimens for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2014 Oct;46(10):2035-44. doi: 10.1007/s11255-014-0783-1. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25027805.

Thorsteinsdottir B, Montori VM, Prokop LJ, Murad MH. Ageism vs. the technical imperative, applying the GRADE framework to the evidence on hemodialysis in very elderly patients. *Clin Interv Aging* 2013;8:797e807.

Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Hong Kong Journal of Nephrology* (2014) 16, 2-6

Turner AP, Shaffer VO, Araki K, Martens C, Turner PL, Gangappa S, et al. Sirolimus enhances the magnitude and quality of viral-specific CD8+ T-cell responses to vaccinia virus vaccination in rhesus macaques. *Am J Transplant.* 2011 Mar;11(3):613-8.

Unruh ML, Newman AB, Larive B, Dew MA, Miskulin DC, Greene T, et al. The influence of age on changes in health-related quality of life over three years in a cohort undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1608e17.

Van Gurp E, Bustamante J, Franco A, Rostaing L, Becker T, Rondeau E, et al. Comparable Renal Function at 6 Months with Tacrolimus Combined with Fixed-Dose Sirolimus or MMF: Results of a Randomized Multicenter Trial in Renal Transplantation. *J Transplant.*2010.

van Loon, I. N., Goto, N. A., Boereboom, F. T. J., Bots, M. L., Hoogeveen, E. K., Gamadia, L., van Bommel, E. F. H., van de Ven, P. J. G., Douma, C. E., Vincent, H. H., Schrama, Y. C., Lips, J., Siezenga, M. A., Abrahams, A. C., Verhaar, M. C., & Hamaker, M. E. (2019). Geriatric Assessment and the Relation with Mortality and Hospitalizations in Older Patients Starting Dialysis. *Nephron*, 143(2), 108–119. <https://doi.org/10.1159/000501277>

van Rossum HH, Romijn FP, Smit NP, de Fijter JW, van Pelt J. Everolimus and sirolimus antagonize tacrolimus based calcineurin inhibition via competition for FK-binding protein 12. *Biochem Pharmacol.* 2009 Apr 1;77(7):1206-12.

Verberne WR, Tom Geers ABM, Jellema WT, Vincent HH, van Delden JJM, Bos WJW. Comparative Survival among Older Adults with Advanced Kidney Disease Managed Conservatively Versus with Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr 7; 11(4): 633–640.(17)

Veroux M, Grosso J, Corona D, Mistretta A, Giaquinta A, Giuffrida G, Sinagra N, Veroux P. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 27, Issue 4, April 2012, Pages 1663–1671, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr524>

Vigano M, Dengler T, Mattei MF, Poncelet A, Vanhaecke J, Vermes E, et al. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transpl Infect Dis*. 2010 Feb;12(1):23-30.

Vivas CA, Hickey DP, Jordan ML. Renal transplantation in patients 65 years old or older. *J Urol* 1992; 147: 990–93.

von Moos S, Schalk G, Mueller TF, Laube G. Age-associated decrease in de novo donor-specific antibodies in renal transplant recipients reflects changing humoral immunity. *Immun Ageing*. 2019; 16:9. [PubMed: 31168309]  
Legendre C. Renal transplantation in adult. *Rev Prat* 2012; 62:65–71.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC *et al*. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725–30.

World Health Organization. Good health adds life to years: Global brief for World Health Day 2012. Geneva: World Health Organization; 2012.

Wu C, Shapiro R, Tan H et al (2008) Kidney transplantation in elderly people: the influence of recipient comorbidity and living kidney donors. *J Am Geriatr Soc* 56:231.



# Anexo 1

1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**PACIENTE**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME .....:.....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M  F   
 DATA NASCIMENTO ...../...../.....  
 ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTO:.....  
 BAIRRO: ..... CIDADE:.....  
 CEP:..... TELEFONE: DDD ( ..... ) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): .....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M  F   
 ENDEREÇO: ..... Nº: ..... APTO:.....  
 BAIRRO: ..... CIDADE:.....  
 CEP:..... TELEFONE: DDD ( ..... ) .....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Impacto do Tratamento imunossupressor em Idosos submetidos a Transplante Renal.  
 2. **PESQUISADOR RESPONSÁVEL E ORIENTADOR:** Wilson Jacob Filho  
**CARGO/FUNÇÃO:** Diretor do Serviço de Geriatria **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL:** Nº 28135  
**UNIDADE DO HCFMUSP:** HOSPITAL DIAL/ Serviço de Transplante Renal  
**UNIDADE DO HCFMUSP:** Clínica Médica – Geriatria  
**PESQUISADOR EXECUTANTE:** Dr. Marcelo Altona  
**CARGO/FUNÇÃO:** Médico assistente do Serviço de Geriatria – Hospital Dia **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL:** Nº 117181  
**UNIDADE DO HCFMUSP:** Clínica Médica – Geriatria

3. **AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**  
 RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO   
 RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

4. **DURAÇÃO DA PESQUISA:** 60 meses.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_



## 1. INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico. Antes de concordar em participar, é importante que você leia e entenda todas as explicações a seguir sobre os procedimentos, os benefícios potenciais e os riscos envolvidos. Por favor, peça para seu médico ou a alguma pessoa da equipe do estudo que explique qualquer palavra ou informação que não tenha entendido de maneira bem clara. Não assine este termo de consentimento a não ser que você tenha tido a oportunidade de fazer perguntas e de receber respostas que esclareçam todas as suas dúvidas. Se escolher assinar e participar, você assinará duas cópias deste documento e uma delas será entregue a você. Você será um dos 90 pacientes que participarão deste estudo clínico que acontecerá no Brasil.

## 2. OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo principal desta pesquisa é avaliar o impacto de um regime de remédios imunossupressores para a população idosa submetida a transplante Renal com suas doenças concomitantes. Os remédios utilizados serão o Everolimo (Certican®), Micofenolato de Sódio (Myfortic®) e Tacrolimo (Prograf®). Estes remédios não são novos e já são utilizados no Hospital das Clínicas, para diminuir o risco de rejeição do rim transplantado e são usados por toda a vida. Serão realizadas avaliações geriátricas médicas rotineiras para melhor acompanhamento de sua saúde.

## 3. O QUE ACONTECERÁ COM VOCÊ / PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

O estudo durará aproximadamente 5 anos. Depois de sua alta hospitalar, após a sua cirurgia de transplante, será pedido que você compareça em várias consultas geriátricas durante o período de 5 anos deste estudo. Essas consultas serão realizadas preferencialmente em momentos que você já estará realizando outra atividade no hospital como coleta de sangue, realizações de exames ou outras consultas médicas.

Se concordar em participar, serão realizadas avaliações médicas geriátricas para que possamos avaliar o efeito dessas medicações na sua saúde. Realizaremos exames de sangue e exames complementares com o objetivo avaliar melhor a sua saúde. As avaliações médicas inicialmente serão mensais nos três primeiros meses e depois serão semestrais mas poderão ser agendadas conforme a necessidade de cada um.

## 4. RISCOS POSSÍVEIS E/OU EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os riscos relacionados a avaliação médica são os mesmos de um acompanhamento médico habitual.

## 5. NOVOS ACHADOS SIGNIFICANTES

Qualquer informação importante, que for obtida no decorrer deste estudo, que possa influenciar a sua vontade de continuar participando neste estudo, será comunicada a você.

**6. BENEFÍCIOS**

Você pode beneficiar-se da participação deste estudo clínico. Tais benefícios incluem a possibilidade de que sua condição possa melhorar e que este estudo possa ajudar a desenvolver novas terapias para outros pacientes em estado parecido.

Todos os procedimentos e serviços profissionais para esta pesquisa médica são fornecidos a você sem qualquer despesa.

**7. PAGAMENTO**

Você não será pago por sua participação neste estudo.

**8. TRATAMENTOS ALTERNATIVOS**

Se você decidir não participar ou abandonar o estudo depois de tê-lo começado, você receberá o tratamento pós-transplante com outros esquemas e outros remédios. Por favor, converse com o seu médico a respeito das alternativas. Os remédios utilizados no esquema proposto estão entre os mais modernos e baseados em muitos trabalhos científicos. Todos os remédios são aprovados no Ministério da Saúde do Brasil para uso em pacientes transplantados renais. Não é preciso que você participe deste estudo para ser tratado.

**9. DIREITO A FAZER PERGUNTAS/ ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS**

Se você tiver qualquer dúvida sobre o estudo, precisar de quaisquer informações adicionais, ou ainda achar que sofreu algum dano relacionado à pesquisa, por favor, entre em contato a qualquer momento com o seu médico: Dr. Marcelo Altona no telefone: (11) 2661-7168, (11) 2661-7169, (11) 2661-6639. Localizado na Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155-Prédio dos Ambulatórios - 5º andar – Hospital Dia. Serviço de Geriatria. CEP: 05403-000.

Se você tiver qualquer pergunta em relação aos seus direitos como participante neste estudo, você deve entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

**10. CUSTOS ADICIONAIS**

Você não terá custos adicionais como resultado de sua participação nesta pesquisa médica. Todos os exames do estudo e testes laboratoriais de acompanhamento e os exames físicos realizados para esta pesquisa serão gratuitos durante sua participação.

**11. PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONDIÇÕES DE ABANDONO**

Sua participação nesta pesquisa médica é inteiramente voluntária. Você pode recusar-se a participar nesta pesquisa ou poderá desistir de sua participação, em qualquer momento depois de ter aceitado participar. Não lhe será negado o cuidado pós-transplante que receberia normalmente, caso você abandone o estudo voluntária ou involuntariamente ou ainda se escolher não participar nesta pesquisa médica.

**12. CONFIDENCIALIDADE**

Os registros de sua participação neste estudo são confidenciais e serão mantidos sob sigilo. As Autoridades Regulatórias aplicáveis têm o direito de verificar os seus documentos médicos originais, desde que autorizado pelo médico do estudo e pelo hospital. O objetivo é assegurar

4

que as informações são verdadeiras e corretas. Todas as legislações, resoluções e códigos de ética brasileiros serão cumpridos no decorrer deste estudo.

### 13. COMPROMISSO

Todas as amostras de sangue serão utilizadas somente para os propósitos deste estudo. Se você desejar, você poderá ter acesso a todos os resultados de exames realizados neste Protocolo de Estudo.

As amostras de sangue serão destruídas após a realização dos exames previstos no estudo.

### 14. CONTATO EM SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

Em casos de emergência, favor contatar a qualquer momento com o Investigador Principal deste Protocolo de Estudo, o Dr. Marcelo Altona nos telefones: (11) 2661-7168, (11) 2661-7168 e (11) 2661-6639.

Assinatura do paciente/ responsável legal Data ----/----/----

---

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

---

Assinatura do responsável pelo estudo Data-----/-----/-----

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

## Anexo 2



SERVIÇO DE GERIATRIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### PROTOCOLO TRANSPLANTE RENAL NO IDOSO AVALIAÇÃO GLOBAL DO IDOSO.

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### DADOS PESSOAIS E SÓCIO-DEMOGRÁFICOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_ Cor:  Branca  Parda  
 Sexo:  M  F Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  Negra  Amarela  
 Outra: \_\_\_\_\_  
 Naturalidade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_  
 Nasceu em área:  Rural  Urbana Religião: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ anos completos Profissão (em que se aposentou): \_\_\_\_\_  
 Ocupação principal atual (se houver): \_\_\_\_\_  
 Estado Civil: \_\_\_\_\_ Reside com: \_\_\_\_\_  
 Local de Residência:  Próprio  Alugado  Outro: \_\_\_\_\_

#### DADOS DO INFORMANTE (CASO NÃO SEJA O PACIENTE):

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo:  M  F Idade: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ anos completos Grau de Parentesco: \_\_\_\_\_ É cuidador(a)?  Sim  Não  
 Mora com o paciente?  Sim  Não Frequência do convívio: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES PESSOAIS

Você tem ou já teve outros problemas de saúde?  Sim (Assinalar abaixo).  Não (continuar a partir do item 31).

1. HAS Há: \_\_\_\_ anos 2. Hipotensão Postural 21. Transtorno de Ansiedade 22. Transt. Afetivo Bipolar
3. DLP Há: \_\_\_\_ anos a. Hipercolesterolemia 23. Insuficiência Venosa Periférica  
b. Hipertrigliceridemia
4. DM Há: \_\_\_\_ anos a. Tipo I b. Tipo II 24. Hipotireoidismo  
Com lesão de órgão alvo?  Sim  Não
25. Doença Hepática  Cirrose  
a. VHC b. VHB c. Alcoólica Outra: \_\_\_\_\_
- Qual(is)? \_\_\_\_\_
5. Obesidade 26. Osteoporose 27. Osteopenia
6. Insuficiência Coronariana 28. Fratura(s) prévia(s): \_\_\_\_\_
7. Infarto do Miocárdio Prévio Quando? \_\_\_\_\_
29. Osteoartrose de: \_\_\_\_\_
8. Insuficiência Cardíaca Congestiva 30. Doença(s) do Tecido Conjuntivo  
Qual(is)? \_\_\_\_\_
9. Doença Cérebro-Vascular 31. Cirurgias: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
10. AVE prévio 11. AIT prévio Quando? \_\_\_\_\_
- Com sequela?  Sim  Não
- Qual(is)? \_\_\_\_\_
12. Fibrilação Atrial Crônica  em anticoagulação oral
32. Outros: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
13. Insuficiência Arterial Periférica
33. Antecedente Obstétrico: \_\_\_ G \_\_\_ PN \_\_\_ PC \_\_\_ A  
Menopausa em: \_\_\_\_\_
14. Disfunção Renal  em diálise
- HÁBITOS E VÍCIOS:**
15. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica 16. Asma
38. Atividade física:  Sim Qual(is)? \_\_\_\_\_  
Frequência? \_\_\_\_\_  
 Sedentarismo
17. Neoplasia Qual(is)? \_\_\_\_\_  
Metástases?  Sim  Não  
Onde? \_\_\_\_\_
39. Tabagismo:  Atual \_\_\_\_\_ maços-ano  
 Progresso \_\_\_\_\_ maços-ano  
(parou há: \_\_\_\_ anos)
18. Demência Qual? \_\_\_\_\_
40. Etilismo:  Atual quantidade: \_\_\_\_\_  
 Progresso quantidade: \_\_\_\_\_  
(parou há: \_\_\_\_ anos)
19. Transtorno Cognitivo Leve
20. Depressão Há: \_\_\_\_ anos  eutímico(a) há \_\_\_\_\_

**QUEIXAS REFERIDAS**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

APLICAR SE DÚVIDA DIAGNÓSTICA	GERIATRIC DEPRESSION SCALE (GDS-15)	SIM	NÃO
1	Você está basicamente satisfeito com sua vida?		1
2	Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	1	
3	Você sente que sua vida está vazia?	1	
4	Você se aborrece com frequência?	1	
5	Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?		1
6	Você tem medo que algum mal vá te acontecer?	1	
7	Você se sente feliz a maior parte do tempo?		1
8	Você sente que sua situação não tem saída?	1	
9	Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	1	
10	Você acha maravilhoso estar vivo?		1
11	Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	1	
12	Você se sente inútil nas atuais circunstâncias?	1	
13	Você se sente cheio de energia?		1
14	Você acha que sua situação é sem esperanças?	1	
15	Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	1	

60. 0-4 pontos = normal 5-9 = depressão leve 10-15 = depressão grave

**TOTAL**

--

**MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)**

Eu vou fazer algumas perguntas e dar alguns problemas para serem resolvidos para avaliar sua memória. Por favor, fique tranquilo(a) e tente responder da melhor forma que puder.

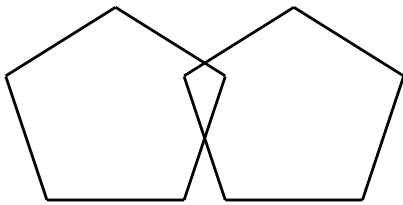
<b>I. ORIENTAÇÃO TEMPORAL</b>		
<input type="checkbox"/> Dia		
<input type="checkbox"/> Mês		
<input type="checkbox"/> Ano		
<input type="checkbox"/> Dia da semana		5
<input type="checkbox"/> Hora aproximada		
(aceite erros de mais ou menos sessenta minutos)		
<b>II. ORIENTAÇÃO ESPACIAL</b>		
<input type="checkbox"/> Local específico (apontando para o chão)		
<input type="checkbox"/> Local geral (apontando ao redor)		5
<input type="checkbox"/> Bairro ou rua próxima		
<input type="checkbox"/> Cidade		
<input type="checkbox"/> Estado		
<b>III. MEMÓRIA IMEDIATA</b>		
<input type="checkbox"/> Vaso		
<input type="checkbox"/> Carro		
<input type="checkbox"/> Tijolo		3
Pontue as palavras repetidas na primeira tentativa. Se houver erros, repita até 3 vezes para o aprendizado.		
<b>IV. ATENÇÃO E CÁLCULOS</b>		
<input type="checkbox"/> 100 - 7 (93)	Se houver erro prossiga a	
<input type="checkbox"/> - 7 (86)	partir do número correto.	
<input type="checkbox"/> - 7 (79)	Considere correto se o	5
<input type="checkbox"/> - 7 (72)	indivíduo se corrigir	
<input type="checkbox"/> - 7 (65)	espontaneamente.	
<b>V. EVOCAÇÃO</b>		
<input type="checkbox"/> Vaso		
<input type="checkbox"/> Carro		3
<input type="checkbox"/> Tijolo		

<b>VI. NOMEAÇÃO</b>		
<input type="checkbox"/> Relógio		2
<input type="checkbox"/> Caneta		
<b>VII. REPETIÇÃO</b>		
<input type="checkbox"/> Nem aqui, nem ali, nem lá.		1
<b>VIII. COMANDO</b>		
<input type="checkbox"/> Pegue esse papel com a mão direita,		
<input type="checkbox"/> dobre-o ao meio e		3
<input type="checkbox"/> ponha-no no chão.		
Se pedir ajuda no meio da tarefa, NÃO DÊ DICAS.		
<b>IX. LEITURA</b>		
<input type="checkbox"/> Feche os olhos.		
Não auxilie se pedir ajuda ou ler a frase sem		1
realizar o comando. NÃO DÊ DICAS.		
<b>X. ESCRITA</b>		
<input type="checkbox"/> Frase		
Se não compreender tarefa, ajude com: "alguma		
frase que tenha começo, meio e fim", "alguma		1
coisa com sentido", "alguma coisa que queira		
dizer". Aceitar erros gramaticais e ortográficos.		
<b>XI. CÓPIA DO DESENHO</b>		
<input type="checkbox"/> Pentágonos interseccionados		
Aceite apenas dois pentágonos formando uma		1
intersecção de QUATRO lados.		
<b>TOTAL</b>		<input type="text"/>

Analfabetos: ≥ 18 pontos  
 < 4 anos: ≥ 21 pontos  
 4 - 7 anos: ≥ 24 pontos  
 ≥ 8 anos: ≥ 27 pontos



# FECHE OS OLHOS



**AVALIAÇÃO DE FUNCIONALIDADE**

<b>ESCALA DE FUNCIONALIDADE DE KATZ - ATIVIDADES BÁSICAS DE VIDA DIÁRIA (ABVDs)</b>	
<b>I - Banho (de esponja, chuveiro ou banheira).</b>	
0	Não recebe assistência (entra e sai do box, banheira sozinho).
1	Recebe assistência no banho em apenas uma parte do corpo.
2	Recebe assistência no banho em mais de uma parte do corpo ou não realiza.
<b>II - Vestir (pega as roupas no armário ou cômoda, incluindo roupas de baixo, abotoadores e acessórios).</b>	
0	Pega as roupas e se veste completamente sem assistência.
1	Pega as roupas e se veste sem assistência exceto para amarrar sapatos.
2	Recebe assistência para pegar as roupas ou se vestir e fica parcialmente ou completamente desnudo.
<b>III - Toalete (ir ao banheiro, se limpar, arrumar as roupas após as eliminações).</b>	
0	Vai ao banheiro, se limpa e arruma as roupas sem assistência (pode usar algum auxílio para ajuda como bengala, andador, cadeira de rodas, sabe manejar fraldas ou comadre, esvaziando-a pela manhã caso a utilize durante a noite).
1	Recebe assistência para ir ao banheiro, se limpar, para arrumar as roupas, para usar fraldas, comadre/papagaio.
2	Não vai ao banheiro para o processo de eliminação.
<b>IV – Transferência:</b>	
0	Entra e sai da cama assim como senta e levanta da cadeira sem ajuda (pode usar suporte para ajuda, como bengala e andador).
1	Entra e sai da cama ou da cadeira com assistência.
2	Não entra ou sai da cama.
<b>V – Continência:</b>	
0	Controla a urina completamente por conta própria.
1	Tem "acidentes" ocasionais (perdas de urina).
2	Supervisão ajuda a controlar a urina, utiliza qualquer tipo de cateter ou é incontinente.
<b>VI – Comer:</b>	
0	Se alimenta sem assistência.
1	Se alimenta sozinho exceto para cortar carnes e/ou passar manteiga no pão.
2	Recebe assistência para comer, é alimentado parcialmente, completamente ou através de sondas.
<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	<b>TOTAL</b>

<b>ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DE VIDA DIÁRIA DE LAWTON (AIVDs)</b>	
<b>I – Consegue usar o telefone?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<b>II - Consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<b>III – Consegue fazer compras?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<b>IV - Consegue preparar suas próprias refeições?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<b>V – Consegue arrumar a casa?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<b>VI – Consegue fazer os trabalhos manuais domésticos, como pequenos reparos?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<b>VII - Consegue lavar e passar sua roupa?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<b>VIII – Consegue tomar seus remédios na dose e horário certos?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<b>IX – Consegue cuidar de suas finanças?</b>	
0	Sem ajuda.
1	Com ajuda parcial.
2	Não consegue.
<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	<b>TOTAL</b>

ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON		
	DIAGNÓSTICOS	PONTOS
	DM	1
	<i>Com lesão de órgão alvo?</i>	2
	Infarto do Miocárdio	1
	Insuficiência Cardíaca	1
	Doença Cérebro-Vascular	1
	<i>Hemiplegia?</i>	2
	Insuficiência Arterial Periférica	1
	Neoplasia	1
	<i>Metastática?</i>	2
	Demência	1
	Doença Pulmonar Crônica	1
	Doenças do Tecido Conjuntivo	1
	Úlcera Péptica	1
	Doença Hepática	1
	<i>Moderada/Grave?</i>	3
	Disfunção Renal Moderada/Grave	2
	Leucemia	2
	Linfoma	2
	SIDA	2
107	<b>TOTAL 1</b>	
108	<b>TOTAL 2: Acrescentar 1 ponto por década completa após os 40 anos.</b>	

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS	CONDUTAS SUGERIDAS À NEFRO
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	

## Anexo 3

### Fragilidade – Índice de Fragilidade (*Frailty Index*)

Itens	Pontuação
1. Doença pulmonar obstrutiva crônica	Sim=1   Não=0
2. Doença cerebrovascular	Sim=1   Não=0
3. Insuficiência cardíaca congestiva	Sim=1   Não=0
4. Diabetes	Sim=1   Não=0
5. Demência	Sim=1   Não=0
6. Hipertensão arterial sistêmica	Sim=1   Não=0
7. Infarto do miocárdio	Sim=1   Não=0
8. Doença renal ( <i>clearance</i> de creatinina $\leq$ 30 ml/min)	Sim=1   Não=0
9. Tumor (câncer)	Sim=1   Não=0
10. Leucemia ou linfoma	Sim=1   Não=0
11. Doença vascular periférica	Sim=1   Não=0
12. Doença do tecido conjuntivo	Sim=1   Não=0
13. Úlcera péptica	Sim=1   Não=0
14. Doença hepática	Sim=1   Não=0
15. Paralisia motora	Sim=1   Não=0
16. Perda de peso $\geq$ 5% do peso corporal	Sim=1   Não=0
17. Queixa de sérios problemas de memória	Sim=1   Não=0
18. Erro no teste de orientação temporal	Sim=1   Não=0
19. Erro no teste de evocação de três palavras	Sim=1   Não=0
20. Relato de fadiga	Sim=1   Não=0
21. Relato de tristeza	Sim=1   Não=0
22. Relato de anedonia	Sim=1   Não=0
23. Auto percepção de saúde ruim ou muito ruim	Sim=1   Não=0
24. Incapaz de levantar e sentar na cadeira cinco vezes	Sim=1   Não=0
25. Ajuda para comer	Sim=1   Não=0
26. Ajuda para se vestir	Sim=1   Não=0
27. Ajuda para o banho	Sim=1   Não=0
28. Ajuda para uso da toaleta	Sim=1   Não=0
29. Ajuda para manter a continência	Sim=1   Não=0
30. Ajuda para transferência	Sim=1   Não=0
31. Ajuda para caminhar fora de casa	Sim=1   Não=0
32. Ajuda para usar o telefone	Sim=1   Não=0
33. Ajuda para usar transporte	Sim=1   Não=0
34. Ajuda para trabalhos manuais domésticos (reparos)	Sim=1   Não=0
35. Ajuda para tomar medicamentos	Sim=1   Não=0
36. Ajuda para arrumar a casa	Sim=1   Não=0
37. Ajuda para preparar refeições	Sim=1   Não=0
38. Ajuda para fazer compras	Sim=1   Não=0
39. Ajuda para lavar e passar a roupa	Sim=1   Não=0
40. Ajuda para cuidar das finanças	Sim=1   Não=0