



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Milena dos Santos Mantovani

Composição corporal e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Estudo de coorte de três meses.

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de título de mestre em Doenças Tropicais.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

COORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Sílvia Justina Papini

**Botucatu
2019**

Milena dos Santos Mantovani

Composição corporal e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Estudo de coorte de três meses.

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de título de mestre em Doenças Tropicais.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

COORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Sílvia Justina Papini

**Botucatu
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Mantovani, Milena dos Santos.

Composição corporal e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Estudo de coorte de três meses / Milena dos Santos Mantovani. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

Coorientador: Sílvia Justina Papini

Capes: 40101096

1. Composição corporal. 2. Fragilidade. 3. Infecções.
4. Transplante de rins.

Palavras-chave: Composição corporal; Fragilidade; Infecções; Transplante renal.

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu avô Milton Mantovani (*in memoriam*), que durante sua passagem terrestre sempre dedicou seus melhores sentimentos e ensinamentos a mim e a todos que tiveram o prazer de conhecê-lo.

Aos meus pais Claudinei Mantovani e Maria Neide Ribeiro dos Santos Mantovani, sem a luta de vocês para me educar, me apoiar e dar subsídios tanto emocionais quanto financeiros eu não estaria aqui hoje.

Agradecimentos

Agradeço inicialmente a Deus e aos amigos espirituais, pelo amparo.

Agradeço a todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, por todos os ensinamentos a mim transmitidos e por dividir suas histórias de vida durante a coleta de dados, o que vocês me ensinaram não se encontra em literatura científica.

Meu agradecimento ao meu pai Claudinei Mantovani, certa vez ele me disse que eu nunca deveria desistir quando encontrasse a primeira pedra em meu caminho, e assim tenho feito.

Agradeço a minha mãe Maria Neide Ribeiro dos Santos Mantovani, minha heroína, meu exemplo de vida, sua luta é minha inspiração diária.

Os meus irmãos Vinícius dos Santos Mantovani e Gustavo dos Santos Mantovani, não poderia escolher irmãos melhores, meus melhores amigos e conselheiros, obrigada pelo amor a mim dedicado.

Agradeço a minha família (Ribeiro e Mantovani), talvez vocês não saibam, mas cada um de vocês me ensinou algo durante a minha caminhada, que me fortaleceu.

Agradeço ao meu orientador Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida, que abriu as portas para que eu pudesse mostrar o papel da nutrição no transplante renal e mais que isso pelo incentivo diário, pelos aprendizados e principalmente pela paciência.

Agradeço a coorientadora Silvia Justina Papini, pelo apoio desde a época do meu aprimoramento, pelos conselhos e por confiar no meu potencial.

Agradeço também ao professor Paulo Câmara Marques Pereira, que me deu a oportunidade de conhecer a área de nutrição em doenças tropicais e mais que isso despertar em mim o interesse pela área acadêmica.

Não poderia deixar de agradecer a Nyara Coelho de Carvalho aluna de iniciação científica, pelo auxílio em toda coleta e principalmente pela sua amizade, sem você não estaria aqui hoje.

Agradeço também toda a equipe da enfermaria de Moléstias infecciosas e parasitárias (MIP), que me receberam desde a minha chegada em Botucatu,

agradeço em especial aos meus amigos residentes (Gabriel, Henrique, Jonas, Felipe, Alexandre, Bruno e Eraldo) pelo apoio e momentos de descontração.

Agradeço também meus amigos de Adamantina (Carolina Karoll, Gabriele, Daniele, Marcos Vinicius, Edenilson e Henrique), que muitas vezes não compreenderam muito bem o porquê de eu estar tão ausente, mas que me apoiaram mesmo que de longe.

E meus amigos de Botucatu, por terem se tornado minha família aqui, por todo apoio, por emprestar os ouvidos para os meus desabafos, pelos sorrisos, cafés, almoços e todo carinho a mim dedicado, fica um agradecimento especial a Fernanda, Lívia, Guilherme e Nathalia.

Gostaria de agradecer imensamente toda equipe do Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas de Botucatu, sem o auxílio de vocês hoje não estaria apresentando meu trabalho e mais que isso agradeço pela amizade, pelo apoio, pelos cafés nas madrugadas, pelos sorrisos e ensinamentos, agradeço em especial o Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade por todo auxílio e apoio durante o trabalho.

Gostaria de agradecer também a equipe de nutrição do Serviço de hemodiálise do Hospital das Clínicas da UNESP de Botucatu e o professor Arthur Oscar Schelp, pelo empréstimo dos equipamentos no início da pesquisa.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio regular (2016/24745-3). O presente trabalho foi realizado, ainda, com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. O projeto também recebeu uma bolsa de iniciação científica do Programa CNPQ/PIBIC/Reitoria.

Por fim, agradeço a todos que diretamente ou indiretamente me auxiliaram nessa jornada (colaboradores e alunos do projeto, funcionários do Hospital das Clínicas de Botucatu, equipe do Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, colegas da pós-graduação, equipe do escritório de apoio à pesquisa, funcionários da pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu), gratidão pelo amparo e força.

Milena dos Santos Mantovani

Composição corporal e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Estudo de coorte de três meses.

Epígrafe

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar.”

(Chico Xavier)

Resumo

Introdução: Nos dias atuais, o transplante renal (TxR) é a melhor alternativa terapêutica para os pacientes em estágio final da doença renal crônica. Para que o TxR seja realizado, são definidas avaliações criteriosas com o intuito de minimizar desfechos desfavoráveis. A avaliação do estado nutricional deveria ser melhor explorada nesse contexto, através de técnicas mais acuradas, visto que os extremos de diagnóstico nutricional (desnutrição e obesidade) podem interferir nos desfechos do transplante. A fragilidade é uma condição de reserva fisiológica reduzida que vem mostrando-se associada a desfechos relevantes após o TxR. **Objetivo:** Avaliar a fragilidade e a composição corporal como preditores de desfechos após o transplante renal. **Metodologia:** Trata-se de um estudo prospectivo observacional, que incluiu indivíduos com idade ≥ 18 anos, submetidos ao TxR no Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP entre março de 2017 e março de 2018. Foram excluídos indivíduos cujo transplante não tenha sido exclusivamente renal e os que possuíam critérios que contraindicassem a realização do exame de bioimpedância elétrica (BIA) e a aplicação do escore de fragilidade. Indivíduos com líquido no peritônio e próteses metálicas foram excluídos do estudo da composição corporal. Na admissão para o TxR, foram coletados dados demográficos e clínicos, foi realizada a avaliação da composição corporal pela técnica de BIA, o estado nutricional foi avaliado pelo índice de massa corporal (IMC) e foi aplicado o escore de fragilidade. Três meses após o TxR, avaliou-se desfechos infecciosos e não infecciosos, relacionando-os com a composição corporal, o IMC e a fragilidade pré-TxR. O escore de propensão foi utilizado para o ajuste de possíveis variáveis confundidoras no estudo da fragilidade e modelos de regressão logística foram aplicados na avaliação da composição corporal e do IMC. **Resultados:** Dentre os 87 pacientes incluídos no estudo, 77 puderam realizar a avaliação através da BIA. Em relação à fragilidade, 36,8% dos indivíduos foram considerados com algum nível de fragilidade (frágeis e fragilidade intermediária). Após o

pareamento através do escore de propensão, a chance de ocorrerem complicações cirúrgicas mostrou-se estatisticamente maior nos indivíduos com algum grau de fragilidade (OR = 3,84; IC 95%: 1,23–11,80; $p = 0,017$), especificamente as complicações cirúrgicas não infecciosas (OR = 4,20; IC 95%: 1,29–13,70; $p = 0,014$). Quando se considerou o IMC, 57,1% dos indivíduos foram classificados como eutróficos, 26,0% como desnutridos e os obesos representaram 16,9% da casuística. Contudo, quando a análise da composição corporal foi realizada pela técnica de BIA, predominaram indivíduos com porcentagem de gordura corporal alta (68,8%), área de gordura visceral elevada (52,0%) e circunferência de cintura elevada (54,5%). A quantidade de massa magra mostrou-se baixa em 18,2% dos indivíduos. Após ajuste por regressão logística, a chance de ocorrerem complicações cirúrgicas foi maior em indivíduos com quantidade de massa magra baixa (OR = 3,333; IC 95%: 1,013–10,971; $p = 0,048$), a circunferência de cintura elevada associou-se à maior ocorrência de infecção do trato urinário (OR = 2,778; IC95%: 1,030–7,547; $p = 0,044$) e à menor taxa de filtração glomerular ao final do seguimento (OR = 3,939; IC 95%: 1,443–10,757; $p = 0,007$), e indivíduos com área de gordura visceral elevada tiveram maior chance de apresentarem infecção/doença por citomegalovírus (OR = 4,465; IC 95%: 1,183–16,856; $p = 0,027$). **Conclusão:** A fragilidade e a composição corporal comportaram-se como fatores preditores de desfechos relevantes três meses após o TxR. A fragilidade mostrou-se associada à maior ocorrência de complicações cirúrgicas não infecciosas. Indivíduos com circunferência de cintura elevada apresentaram mais ITU e menores taxas de filtração glomerular. Maior área de gordura visceral esteve mais associada à infecção/doença por CMV. Por fim, indivíduos com baixa quantidade de massa magra evoluíram mais frequentemente com complicações cirúrgicas.

Abstract

Introduction: Kidney transplantation (KT) is currently the best therapeutic alternative for patients with end-stage renal disease. Careful evaluations are made before indication for KT, in attempt to minimize unfavorable outcomes. The evaluation of nutritional status should be better explored in this context through more accurate techniques, since the extremes of nutritional diagnosis (malnutrition and obesity) may interfere in the transplantation outcomes. Frailty is a condition of decreased physiologic reserve that has been shown to be associated with relevant outcomes after KT. **Objective:** To evaluate frailty and body composition as predictors of outcomes after kidney transplantation. **Methods:** This was a prospective observational study that included individuals aged ≥ 18 years submitted to KT at the Kidney Transplant Program at Botucatu Medical School Clinics Hospital, between March 2017 and March 2018. Patients undergoing combined transplantation and those who had contraindication to bioimpedance (BIA) and the application of the frailty score were excluded. Individuals with metallic prostheses and those with fluid in the peritoneum were excluded from the study of body composition. At admission to KT, demographic and clinical data were collected, body composition assessment was performed using BIA technique, the nutritional status was evaluated by body mass index (BMI), and the frailty score was applied. Three months later, infectious and noninfectious outcomes were analyzed for their association with pre-KT body composition, BMI and frailty. The propensity score was used to adjust possible confounding variables in the frailty study, and logistic regression models were applied in the analysis of body composition and BMI. **Results:** Seventy-seven individuals out 87 included in the study could be evaluated for body composition through BIA. Some level of frailty (frailty or intermediate frailty) was identified in 36.8% of the individuals. After matching through the propensity score, the chance of surgical complications was statistically higher in individuals with some degree of frailty (OR = 3.84; 95% CI: 1.23-11.80; $p = 0.017$), specifically non-infectious surgical complications (OR =

4.20; 95% CI: 1.29-13.70; $p = 0.014$). When the BMI was considered, 57.1% of the individuals were classified as eutrophic, 26.0% as malnourished and the obese represented 16.9% of the sample. However, when body composition analysis was performed using the BIA technique, 68.8% of the individuals had high body fat percentage, 52% had high visceral fat area, and waist circumference was elevated in 54.5% of individuals. Lean mass was low in 18.2% of the individuals. After adjusting by logistic regression, the chance of surgical complications was higher in individuals with low lean mass (OR = 3.333; 95% CI: 1.013-10.971; $p = 0.048$). High waist circumference was associated with a higher occurrence of urinary tract infection (OR = 2.778; 95% CI: 1.030–7.547; $p = 0.044$) and lower glomerular filtration rates at the end of follow-up (OR = 3.939; 95% CI: 1.443–10.757; $p = 0.007$), and individuals with high visceral fat area had a higher chance of cytomegalovirus infection/disease (OR = 4.465; 95% CI: 1.183–16.856; $p = 0.027$). **Conclusion:** Frailty and body composition components were predictors of significant outcomes three months after TxR. Frailty was associated with a higher occurrence of noninfectious surgical complications. Individuals with high waist circumference had more UTI and lower glomerular filtration rates. High visceral fat area was associated with CMV infection/disease. Finally, individuals with low lean mass evolved more frequently with surgical complications.

Lista de abreviaturas

AgHbs – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AGV – Área de gordura visceral
AVE – Acidente vascular encefálico
BIA – Bioimpedância
CC – Circunferência da cintura
CMV – Citomegalovírus
DEP – Desnutrição energético-proteica.
DEXA – densitometria por emissão de raios X de dupla energia
DM – Diabetes mellitus
DRC – Doença renal crônica
FK – Tacrolimo
FRE – Função retardada do enxerto
GNC – Glomerulonefrite crônica
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMB – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
HLA – *Human leukocyte antigen*
IC – Intervalo de confiança
IMC – Índice de massa corporal
IRCT – Insuficiência renal crônica terminal
ITU – Infecção do trato urinário
MDRD-4 – *Modification of diet in renal disease* – fórmula 4
MG – Massa gorda
MM – Massa magra
MPS – Micofenolato sódico
imTOR – Inibidor de *mammalian target of rapamycin*
OMS – Organização Mundial de Saúde
OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde
OR – *Odds ratio*
PCR – Reação em cadeia da polimerase
PDN – Prednisona
PMH – Por milhão de habitantes
PGCT – Percentual de gordura corporal total
RHP – Reinternação hospitalar precoce
TCE – Trauma crânio-encefálico
TRS – Terapia renal substitutiva
TxR – Transplante renal

Sumário

INTRODUÇÃO.....	01
PANORAMA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	01
TRANSPLANTE RENAL COMO TERAPIA SUBSTITUTIVA RENAL.....	02
ESTADO NUTRICIONAL NO TRANSPLANTE RENAL.....	04
FRAGILIDADE NO TRANSPLANTE RENAL.....	06
FATORES PREDITORES DE DESFECHOS NO TRANSPLANTE RENAL.....	07
OBJETIVOS.....	09
MÉTODOS.....	10
TIPO DE ESTUDO.....	10
LOCAL DO ESTUDO.....	10
AMOSTRAGEM POPULACIONAL.....	10
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	10
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	11
COLETA DE DADOS.....	11
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	16
ÉTICA EM PESQUISA.....	17
RESULTADOS.....	18
FRAGILIDADE.....	19
COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	24
DISCUSSÃO.....	34
FRAGILIDADE.....	34
COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	37
PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	40
CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS.....	56
APÊNDICES.....	67

Introdução

Panorama da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) tem sido caracterizada pelas desordens heterogêneas que afetam a estrutura e a função renal, sendo considerada um grande problema de saúde pública e um fardo crescente na assistência médica global¹⁻⁴. Nas últimas décadas, houve um aumento no número de casos de DRC em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento. Na Europa, Ásia, América e Austrália, a prevalência varia entre 2,5% a 11,2% da população^{3,4}. Nos Estados Unidos, houve aumento de 3,1% em uma década³. No Brasil, há uma dificuldade de quantificar a prevalência da doença, porém, estima-se que cerca de 3 a 6 milhões de brasileiros possuam a doença renal em algum estágio¹.

Os portadores da DRC podem ter alterações em três componentes, classificados como estrutural e anatômico, funcional e temporal. O componente funcional serve para estadiar a DRC, sendo classificada em cinco estágios de acordo com a taxa de filtração glomerular (TGF), sendo o estágio cinco considerado doença renal crônica terminal (DRCT) ou fase dialítica^{2,5}.

Na DRCT, os indivíduos possuem uma $TGF < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, o que leva à necessidade de instituir terapia renal substitutiva (TRS), cujas modalidades disponíveis são hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal (TxR)⁵. Estimava-se que cerca de dois milhões de pessoas no mundo encontravam-se em TRS na década passada e que esse número cresce de forma expressiva ano após ano. Na Europa, estima-se que 1.000 indivíduos por milhão de habitantes (pmh) encontram-se em TRS e, nos Estados Unidos da América, seriam 1.750/pmh².

Dados nacionais do inquérito brasileiro de diálise, no ano de 2016, mostraram que o número total estimado de pacientes em diálise era de 122.825 e a prevalência de pacientes em tratamento dialítico alcançava 596/pmh⁶.

Atualmente, a DRC é considerada um dos principais determinantes de risco para doenças cardiovasculares. Há uma relação entre a DRC e as doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), sendo as duas últimas as principais etiologias associadas à DRC, responsáveis por cerca de 60 a 70% dos casos⁴.

O diagnóstico precoce da DRC é de fundamental importância, permitindo seu tratamento desde estágios iniciais e, consequentemente, reduzindo a morbimortalidade dessa população^{2,4}.

Transplante renal como terapia substitutiva

Nos dias atuais, o transplante renal é a melhor alternativa terapêutica para os pacientes no estágio final da DRC. A taxa de mortalidade de pacientes em diálise mostra-se mais elevada, se comparada com a dos transplantados renais⁷. Há um impacto relevante na qualidade de vida desses indivíduos, uma vez que passam a ter mais autonomia e redução importante das restrições hídricas e alimentares. Deve-se enfatizar, ainda, o impacto econômico a longo prazo⁸.

O cenário do transplante renal mudou nas últimas décadas, havendo crescente aumento nos incentivos e investimentos⁹⁻¹¹. Consequentemente, houve aumento no número de transplantes renais e maior sobrevida do enxerto, associada ao uso de melhores imunossupressores, técnicas cirúrgicas mais aprimoradas, melhor compreensão e controle de fenômenos imunológicos e infectológicos, além da conservação dos órgãos mais eficaz⁹⁻¹¹. Em decorrência dessas mudanças, nota-se o aumento da faixa etária dos indivíduos submetidos ao TxR e do número de comorbidades associadas⁹⁻¹¹.

O programa brasileiro de transplantes de órgãos evoluiu muito nas últimas décadas e, provavelmente, no momento seja o maior programa público de transplantes a nível mundial, realizando cerca de 95% dos transplantes pelo Sistema único de Saúde (SUS)^{10,12}. No ano de 2016, o Brasil foi o segundo país que mais realizou transplantes renais em números absolutos, sendo ultrapassado apenas pelos Estados Unidos da América¹³.

Apesar da visível evolução no cenário do TxR, ainda há crescente lacuna entre a demanda de indivíduos em lista de espera e a quantidade de oferta do órgão¹⁴. No Brasil, em 2017, seriam necessários 12.365 TxR. Porém, neste ano foram realizados apenas 5.929 transplantes, ou seja, as outras terapias substitutivas ainda são as mais utilizadas, apesar do benefício do TxR, quando comparado à diálise¹³.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, o primeiro TxR foi realizado no ano de 1987. Observou-se um aumento do número de procedimentos na última década, atualmente alcançando cerca de 130 cirurgias anuais, sendo que cerca de 85% desses TxR utilizam doadores falecidos. O serviço atingiu a marca de 1000 TxR em 2016^{10,12}.

Para que o TxR seja realizado, são definidos critérios que incluem avaliações médica, cirúrgica e psicossocial do paciente, além da verificação de compatibilidade com o possível doador; todas essas avaliações são realizadas com o intuito de minimizar possíveis complicações pós-TxR¹¹.

Apesar de todas as avaliações e as condutas preventivas pré-TxR, os transplantados renais estão sujeitos a inúmeras e importantes complicações, sejam de caráter infeccioso, ou não^{11,15}.

As infecções dentro dos primeiros 30 dias após o TxR geralmente estão relacionadas a condições predisponentes prévias, complicações do procedimento cirúrgico e infecções hospitalares diversas, além da possibilidade de transmissão de infecções através do enxerto renal¹⁵. Em fases posteriores, as etiologias variam de acordo com o grau de imunossupressão, sendo o período entre o primeiro e o sexto mês mais crítico, durante o qual o paciente permanece sob imunossupressão mais intensa¹⁵.

Dentre as complicações não infecciosas, destacam-se rejeições agudas do enxerto, complicações cirúrgicas urológicas, vasculares e gerais, disfunção crônica do enxerto, recorrências das doenças renais de base, efeitos adversos dos imunossupressores, neoplasias malignas, doenças cardiovasculares, dislipidemias, diabetes mellitus, desordens minerais e ósseas, anormalidades hematológicas, entre outras. Ambas complicações infecciosas e não infecciosas podem levar à perda do enxerto e ao óbito¹⁶⁻¹⁹.

Estado nutricional e composição corporal no transplante renal

O estado nutricional prévio dos indivíduos com DRCT possui um impacto relevante nos desfechos do TxR. Tanto a desnutrição quanto a obesidade são condições importantes nesse contexto, pois impactam na morbimortalidade dessa população²⁰⁻²².

A desnutrição energético-proteica (DEP) é amplamente reconhecida na DRC e está associada à mortalidade e à morbidade cardíaca²³. A literatura traz que entre 30% a 75% dos indivíduos em hemodiálise possuem DEP²⁴. Esta é multifatorial e os principais fatores associados são a ingestão proteica e calórica inadequadas, a uremia secundária à diálise ineficaz, distúrbios gerais no metabolismo, desequilíbrio hormonal, distúrbios lipídicos e aumento da atividade de citocinas pró-inflamatórias²⁴⁻²⁵. A diminuição do índice de massa corporal (IMC) a longo prazo durante a terapia hemodialítica possui impacto relevante na mortalidade desses indivíduos²⁶. No período pós-TxR, a desnutrição tem impacto na sobrevida, na cicatrização, nas infecções e na perda do enxerto^{22,27}.

No outro extremo, temos um aumento expressivo da obesidade nos indivíduos em diálise, especialmente no decorrer das últimas duas décadas²⁸. A obesidade é considerada um fator de risco independente para DRC e está associada à morbimortalidade cardíaca na população dialítica²⁶. Paradoxalmente, alguns autores relataram que a obesidade poderia ser fator favorável na sobrevida desses indivíduos. Acredita-se que a reserva corporal e maior quantidade de massa muscular poderiam ser fatores protetores diante dos eventos catabólicos sofridos e esse evento é chamado de paradoxo da obesidade ou epidemiologia reversa da obesidade^{26,29,30}. Entretanto, transplantados renais considerados obesos através do IMC ($\geq 30\text{Kg/m}^2$) apresentaram piores desfechos com relação à mortalidade, sobrevida do paciente e do enxerto 1, 2 e 3 anos após o TxR, rejeição aguda do enxerto, função retardada do enxerto (FRE), duração da cirurgia, tempo de internação inicial, infecções do sítio cirúrgico, desenvolvimento de hérnia incisional, deiscência da sutura, complicações cirúrgicas, complicações metabólicas

(resistência à insulina, diabetes mellitus e dislipidemia) e HAS pós-TxR^{20,22,28,29,31}.

No período pós-TxR, os indivíduos têm restrições alimentares e hídricas bastante reduzidas e, conseqüentemente, aumentam a ingestão energética, resultando em ganho de peso corporal em grande parte dos transplantados.^{27,32}.

É comum também observar o desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis como DM, dislipidemia, intolerância à glicose, HAS, obesidade, além do hipercatabolismo proteico, hipopotassemia e disfunções associadas à vitamina D. Após o primeiro ano de transplante, a síndrome metabólica e a morbidade cardiovascular são as maiores complicações observadas²⁷⁻³².

Outro fator importante no período pós-transplante é o uso das medicações imunossupressoras, que são utilizadas com o intuito de evitar a rejeição do órgão transplantado. Porém, tais fármacos possuem efeitos adversos que podem afetar o estado nutricional, como o aumento do apetite, tendo como consequência excesso de peso e alterações glicêmicas e lipídicas, necessitando atenção especial no tratamento dietoterápico³².

Apesar da relevância do estado nutricional nesse contexto, pouca atenção é dada para as condições nutricionais no período pré e pós-transplante²⁷⁻³². No âmbito do TxR, a maior parte das pesquisas utilizam o IMC como método para avaliar o estado nutricional. Desse modo, não é possível discernir adequadamente os componentes corporais, podendo ser mascarado o real estado nutricional desses indivíduos²⁸.

Diferenciar a massa adiposa da massa magra é de fundamental importância nesse contexto. Estudos mostram que a presença de adiposidade visceral está associada à calcificação da artéria coronária e ao maior risco de acidentes cardiovasculares^{33,34}. Já a massa magra abaixo do normal está associada a maior mortalidade na população em TRS³⁵.

É amplamente difundido no contexto científico que o IMC não seja a técnica mais acurada para o diagnóstico nutricional, sendo necessário utilizar outras ferramentas para a avaliação nutricional^{28,32,36}. O exame de bioimpedância elétrica vem sendo utilizado para determinar componentes

corporais em diversos grupos populacionais, como é o caso dos transplantados renais^{28,37}. Trata-se de uma ferramenta mais sensível, não invasiva, rápida e relativamente de fácil acesso. Este exame permite diferir massa de gordura e massa magra dos indivíduos, podendo assim, talvez, relacionar-se melhor com os desfechos no período pós-TxR³⁷.

Alguns estudos que avaliaram a composição corporal por meio de bioimpedância demonstraram a relação da mesma com a função renal dos indivíduos no período pós-TxR, levantando a hipótese de que o estado nutricional adequado poderia estar associado à melhor função renal. Há uma escassez de estudos na literatura científica que tenham realizado a avaliação da composição corporal no período pré-TxR, a maioria deles realizou tais avaliações somente no período após a cirurgia^{37,38}.

Fragilidade no transplante renal

Apesar de os critérios para realização do TxR estarem bem estabelecidos na literatura, alguns autores têm discutido o uso da fragilidade como nova ferramenta para a predição de desfechos após o transplante³⁹.

A fragilidade é uma medida de reserva fisiológica caracterizada pelo declínio de múltiplos sistemas fisiológicos, levando a um comprometimento funcional, envelhecimento acelerado e incapacidade para lidar com fatores estressores físicos. Ela sobrepõe-se à presença de comorbidades e ao envelhecimento, porém, apresenta-se como fator preditor independente de desfechos, como incapacidades, quedas, diminuição da mobilidade, hospitalização, complicações pós-operatórias, redução de qualidade de vida e óbito^{39,40,41}.

A fragilidade foi inicialmente descrita e validada em populações geriátricas por Fried et al.⁴⁰, porém, esta vem se mostrando bastante aplicável para populações de pacientes em estágio final da DRC e em transplantados renais. Estas populações parecem dividir muitos mecanismos patogênicos da fragilidade, como o estado pró-inflamatório, com produção exacerbada e citocinas inflamatórias, e desregulação dos sistemas imune, neuroendócrino e

neuromuscular, podendo levar à ocorrência de DEP, sarcopenia e anorexia, e resultando em envelhecimento acelerado^{39,42,43,44}.

Ainda não foi identificada a metodologia mais adequada para a realização do escore de fragilidade no transplante renal⁴⁵, porém, a ferramenta de Fried et al.⁴⁰ é a mais utilizada na literatura e esta tem sido estudada como fator preditor de desfechos do TxR.

A função retardada do enxerto pode estar relacionada com o aumento de citocinas inflamatórias, geralmente também elevadas em indivíduos frágeis. Estudos demonstraram que indivíduos frágeis possuem cerca de duas vezes mais chances de apresentar FRE^{39,42}.

Com relação à readmissão hospitalar precoce após o TxR, os indivíduos frágeis apresentaram 1,6 vezes mais chances de reinternação dentro de 30 dias após a primeira alta hospitalar. Na amostra analisada, 31% do indivíduos frágeis tiveram que ser readmitidos no hospital, trazendo consequências econômicas ao serviço⁴⁶.

A fragilidade também se mostrou como preditora de mortalidade em receptores de TxR adultos e idosos^{47,48}.

A fragilidade associou-se, ainda, a efeitos adversos a medicamentos, à ocorrência de delírio e ao maior tempo de internação inicial após o TxR^{49,50,51}.

Os estudos trazem a fragilidade como uma nova ferramenta a ser explorada na área do TxR, pois este instrumento poderia auxiliar na prevenção de desfechos duros, um dos maiores desafios atualmente.

Não foram identificados na literatura artigos que avaliaram a fragilidade na população brasileira de transplantados renais, tampouco artigos sobre esta ferramenta como preditora de desfechos após o TxR nessa população. Deve-se enfatizar que os estudos sobre fragilidade e TxR identificados até o presente limitaram-se, basicamente, a apenas um centro transplantador americano⁴²⁻⁴⁷.

Fatores preditores de desfechos no transplante renal

A identificação de fatores preditores de desfechos na população de transplantados renais é fundamental e visa orientar de maneira mais adequada a inclusão e manutenção dos pacientes em lista de espera, além de possibilitar

o controle mais adequado destes fatores previamente ao TxR. Porém, a maioria dos modelos estudados ainda possuem pouca efetividade em prever os desfechos mais relevantes deste tipo de transplante^{42,52}. A carência de estudos que melhor avaliassem a composição corporal e a fragilidade como preditoras de desfechos após o TxR, especialmente utilizando desfechos inéditos relevantes e casuística nacional, justificaram o presente estudo.

Objetivos

Objetivo Geral

- Avaliar a fragilidade e a composição corporal como preditores de desfechos infecciosos e não infecciosos em pacientes submetidos ao transplante renal.

Objetivos Específicos

- Estudar a relação entre a fragilidade e a composição corporal pré-TxR e:
 - ocorrência de FRE;
 - tempo de internação inicial;
 - necessidade de reinternação;
 - rejeições agudas do enxerto;
 - perda do enxerto;
 - complicações infecciosas gerais;
 - complicações não infecciosas gerais;
 - complicações cirúrgicas infecciosas e não infecciosas;
 - função renal final.
 - óbito.

Métodos

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo observacional.

Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HC-FMB), um centro de nível terciário de assistência, ensino e pesquisa com 417 leitos, abrangendo aproximadamente 75 municípios e dois milhões de pessoas. O Serviço de Transplante Renal do HC-FMB realiza, em média, 140 transplantes por ano, sendo 80% destes com doador falecido^{10,12}.

Amostragem populacional

A amostra foi coletada por conveniência, de acordo com o número de TxR realizados pelo serviço no período proposto.

Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, submetidos ao transplante renal entre março de 2017 a março 2018, capacitados fisicamente e cognitivamente para participar de todas as etapas necessárias ao desenvolvimento do estudo, e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Crêterios de exclusão

Foram excluídos indivíduos cujo transplante não tenha sido exclusivamente renal e os que possuíssem critérios de contraindicação para a realização de bioimpedância e o escore de fragilidade^{53,54} (Anexo 1). Indivíduos com líquido no peritônio e próteses metálicas foram excluídos apenas da avaliação da composição corporal.

Coleta de dados

Todos os participantes foram avaliados na admissão para a cirurgia do TxR (M0) e três meses após (M1). No M0, foram coletados dados referentes a informações demográficas, clínicas e sobre o TxR, foram calculados o escore de fragilidade e o  ndice de massa corporal (IMC), e foi também realizada a análise da composição corporal através de bioimpedância (BIA). A coleta de informações relacionadas aos desfechos estudados foi realizada no momento M1, através do prontuário eletr nico e de entrevista com os pacientes.

Os dados foram coletados pela pesquisadora principal, sempre auxiliada pela equipe de pesquisadores, que contavam com infectologistas, nefrologistas, nutricionistas, cirurgiões e alunos de graduação em medicina e enfermagem.

O quadro 1 mostra os dados coletados nos dois momentos do estudo.

Quadro 1 - Dados coletados nos dois momentos do estudo.

M0	M1
Dados demográficos: Idade, sexo e cor/etnia.	Dados da evolução: função retardada do enxerto, tempo da primeira internação, necessidade de reinternação, complicações cirúrgicas infecciosas e não infecciosas, complicações infecciosas gerais, complicações não infecciosas gerais, rejeição aguda do enxerto, perda do enxerto censurada para o óbito, clearance de creatinina final (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> – MDRD-4), óbito.
Dados clínicos e do transplante renal: Etiologia da doença renal crônica, comorbidades, risco cardiovascular, tipo e tempo de diálise, número de transplantes renais prévios, tipo de doador, dados do doador, compatibilidade e risco imunológico, tempo de isquemia fria, esquemas imunossupressores.	
Escore de fragilidade.	
Dados nutricionais: Peso, altura, índice de massa corporal, composição corporal.	

Função retardada do enxerto foi definida como a necessidade de diálise na primeira semana após o TxR. Foi considerada reinternação qualquer tipo de internação após a primeira alta hospitalar, que não fosse apenas para observação em pronto socorro por período menor que 24h. As complicações cirúrgicas foram classificadas em urológicas, vasculares e gerais. Foram desconsideradas as complicações cirúrgicas iatrogênicas. Ao se contabilizar as complicações infecciosas gerais, as complicações cirúrgicas foram desconsideradas. Do mesmo modo, as complicações gerais não infecciosas não incluíram as complicações cirúrgicas infecciosas. Considerou-se apenas as rejeições agudas do enxerto comprovadas por biópsia. A classificação de risco cardiovascular foi adaptada de Kasiske et al.⁵⁵. Foi considerada a mortalidade por qualquer etiologia.

O protocolo cirúrgico, a profilaxia contra infecções de sítio cirúrgico, as definições e condutas profiláticas relacionadas à infecção do trato urinário (ITU) e à infecção/doença CMV, além do esquema de prevenção contra complicações vasculares utilizados pelo serviço de TxR, estão detalhadamente descritos nos anexos 2, 3 e 4.

O escore de fragilidade utilizado foi baseado em Fried et al.⁴⁰. Os itens “sensação de exaustão” e “diminuição da atividade física” foram adaptados e validados para a população brasileira^{56,57}. O escore é dividido em cinco componentes, descritos no quadro 2:

Quadro 2 – Componentes do escore de fragilidade^{40,56,57}.

1 - Perda de peso:	Autorrelato de perda não intencional no último ano. Pontua: $\geq 4,5$ kg no ano anterior e/ou $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$.			
2 - Força muscular:	Através do dinamômetro manual no membro que não possuía fístula funcionante, realizado em triplicata, solicitado que o indivíduo exercesse a maior força possível. Pontua:			
	HOMEM		MULHER	
	IMC (kg/m^2):	Força (kg):	IMC (kg/m^2):	Força (kg):
	$\leq 24,0$	$\leq 29,0$	$\leq 23,0$	$\leq 17,0$
	24,1-26,0	$\leq 30,0$	23,1-26,0	$\leq 17,3$
3 - Sensação de exaustão:	26,1-28,0	$\leq 30,0$	26,1-29,0	$\leq 18,0$
	$> 28,0$	$\leq 32,0$	$> 29,0$	$\leq 21,0$
	Foram utilizadas duas perguntas do <i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i> . Item sete: “Eu me sinto cansado em tudo que faço” e item vinte: “Não posso continuar desta forma”. Pontua: Aqueles que responderam “sim” para qualquer das duas perguntas foram considerados casos.			
4 - Lentificação da marcha:	Avaliado o tempo gasto para caminhar um percurso de 4,6 m em linha reta realizada em triplicata. Pontua:			
	HOMEM		MULHER	
	Estatura (cm):	Tempo (s):	Estatura (cm):	Tempo (s):
	≤ 173	≥ 7	≤ 159	≥ 7
	> 173	≥ 6	> 159	≥ 6
5 - Diminuição da atividade física:	Foi utilizado o questionário <i>Minnessota Leisure Time Activities</i> e para cada atividade exercida foi calculado o gasto calórico semanal. Pontua:			
	HOMEM		MULHER	
	Gasto calórico semanal (kcal):		Gasto calórico semanal (kcal):	
	< 383		< 270	

A pontuação da fragilidade foi calculada através da soma das pontuações dos seus componentes, cada componente correspondendo a um ponto, sendo 1 representando a presença e 0 a ausência do componente. O resultado de 0 a 1 significa a ausência da fragilidade, igual a 2 considera-se como fragilidade intermediária e de 3 a 5 fragilidade.

A avaliação antropométrica foi realizada na admissão para o TxR, sendo aferidas as medidas de peso e altura, e calculado o índice de massa corpórea (IMC). O peso foi obtido utilizando-se uma balança eletrônica do tipo plataforma, com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. Para a medida da altura foi utilizado o antropômetro portátil com precisão de 0,1 cm, devendo o indivíduo estar descalço e em posição ortoestática. Ambas as medidas foram realizadas seguindo metodologia proposta por Lohman et al⁵⁸. O IMC foi utilizado para a classificação do estado nutricional, referindo-se à medida da massa corpórea total, calculada através da relação do peso pela altura ao quadrado. Foram utilizados como referência os valores propostos pela *European Best Practice Guideline on Nutrition, 2007*²³ (Quadro 3) ao se estudar a composição corporal. Para o estudo da fragilidade, foi utilizada a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁵⁹ para adultos, da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS)⁶⁰ para idosos (Quadro 4 e 5), com o intuito de permitir comparação com os dados existentes na literatura⁶¹.

Quadro 3 – Classificação do índice de massa corpórea (IMC) para a população dialítica, de acordo com European Best Practice Guideline on Nutrition²³.

Classificação	IMC
Desnutrição	< 23 kg/m ²
Eutrofia	23 – 30 kg/m ²
Obesidade	> 30 kg/m ²

Quadro 4 – Classificação do índice de massa corpórea (IMC) para adultos, Organização Mundial de Saúde⁵⁹.

Classificação	IMC
Magreza Grau III	< 16 kg/m ²
Magreza Grau II	16 – 16,9 kg/m ²
Magreza Grau I	17 – 18,4 kg/m ²
Eutrofia	18,5 – 24,9 kg/m ²
Sobrepeso ou Pré-obeso	25,0 – 29,9 kg/m ²
Obesidade Grau I	30,0 – 34,9 kg/m ²
Obesidade Grau II	35,0 – 39,9 kg/m ²
Obesidade Grau III	≥ 40,0 kg/m ²

Quadro 5 – Classificação do índice de massa corpórea (IMC) para idosos, Organização Pan-Americana da Saúde⁶⁰.

Classificação	IMC
Baixo peso	≤ 23 kg/m ²
Peso adequado	> 23 e < 28 kg/m ²
Excesso de peso	≥ 28 e < 30 kg/m ²
Obesidade	≥ 30 kg/m ²

A avaliação da composição corporal também foi realizada na admissão para o TxR, utilizando-se o equipamento de bioimpedância (BIA) multifrequencial (Inbody®, modelo S10 – Coréia do Sul) com sistema segmentar. O preparo para realização das avaliações seguiu as orientações do fabricante.

Dessa forma, a avaliação pela bioimpedância foi realizada com o indivíduo deitado em decúbito dorsal, em uma superfície não condutora e em

sala com temperatura ambiente. Foi posicionado com os braços e pernas abduzidos a 15 graus a partir do corpo, evitando que os braços e coxas se tocassem e os eletrodos foram posicionados nos quatros membros. As informações sobre identificação, peso, altura, idade e sexo foram coletadas previamente e inseridas diretamente no aparelho. Os dados utilizados através deste exame foram massa magra (kg) (MM), percentual de gordura total (%) (PGCT), área de gordura visceral (cm²) (AGV) e a circunferência da cintura (cm) (CC). Foram utilizados os parâmetros de normalidade de acordo com referências do aparelho de BIA (Anexo 5).

Análise estatística

Análise da fragilidade

Foi realizada análise univariada, utilizando as variáveis do receptor e doador, tendo como grupo a presença de fragilidade. A fragilidade foi dividida em duas categorias: não frágil e frágil (agrupando fragilidade intermediária e alta). Para as variáveis contínuas paramétricas, foi utilizado o teste t e o teste de Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriados.

Visando uma melhor homogeneidade da amostra, foi utilizado o escore de propensão. As variáveis relacionadas com a presença ou ausência de fragilidade foram usadas para realizar o cálculo do escore de propensão pelo método de regressão logística. As variáveis selecionadas para este escore foram: idade, sexo, raça/etnia, modalidade de diálise, doença de base, tipo de doador, tipo de terapia de indução, presença de hipertensão, presença de diabetes, tempo de diálise pré-TxR, retransplante, painel, *mismatches* de HLA, tempo de isquemia fria, risco cardiovascular, classificação do IMC, terapia de manutenção, doador de critério expandido, creatinina do doador e causa morte do doador. Após o cálculo do escore de propensão, o método usado para a seleção dos grupos ("match") foi o método dos vizinhos próximos (KNN) usando um calípter de 0,2. Foi feita análise do balanceamento através da

análise visual dos gráficos de normalidade QQ. Novas análises foram realizadas nesta nova amostra balanceada.

Análise da composição corporal

Foi realizada análise univariada, utilizando as variáveis do receptor e doador, os dados dos componentes da composição corporal quantidade de massa magra (kg), percentual de gordura total (%), área de gordura visceral (cm²) e a circunferência da cintura (cm), além do IMC. Como grupo foram utilizado os desfechos do estudo. Para as variáveis contínuas paramétricas, foi utilizado o teste t e o teste de Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriados.

Para a análise multivariada foi construída a regressão logística, tendo como variável dependente o desfecho em análise, e as variáveis preditoras aquelas com valor de p menor que 0,15 na análise univariada, aquelas sabidamente associadas ao desfecho na literatura, assim como os componentes da bioimpedância não colineares e o IMC. A validade dos modelos de regressão foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow. Em um primeiro modelo, foram consideradas todas as variáveis preditoras e em segundo modelo foi utilizado o método *stepwise* de seleção de variáveis.

Software estatístico

Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico SPSS, versão 20 (IBM Inc., Armonk, NY) e com o R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria) versão 3.4.2 com o pacote MatchIt.

Ética em pesquisa

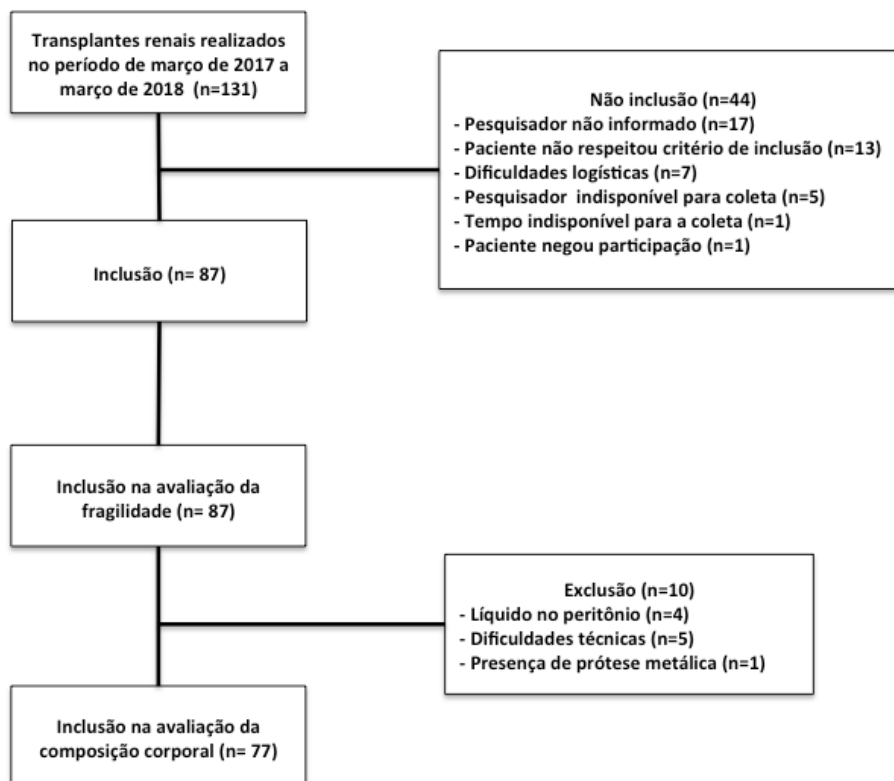
Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, parecer 1.782.708. (Anexo 6).

Resultados

População estudada

Foram realizados 131 TxR no período de março de 2017 a março de 2018 no HC-FMB. Destes, 87 (66,4%) pacientes puderam ser incluídos do estudo. Os motivos de não inclusão dos outros 44 pacientes estão apresentados no fluxograma 1. Dentre os 87 pacientes incluídos, 77 puderam realizar a avaliação através da bioimpedância.

Fluxograma 1 – Inclusão e exclusão de indivíduos no estudo.



Fragilidade

Características gerais da casuística

A tabela 1 apresenta as características gerais dos 87 pacientes incluídos no estudo e dos doadores falecidos, de acordo com o grupo de 32 (36,8%) indivíduos considerados frágeis [frágeis (n = 14; 16,1%) ou com fragilidade intermediária (n = 18; 20,7%)] e o grupo de 55 (63,2%) indivíduos não frágeis, antes e depois do pareamento.

Antes do pareamento, houve diferença estatística entre os grupos de frágeis e não frágeis apenas com relação ao sexo, sendo que pacientes do sexo feminino foram consideradas mais frágeis (56,2% x 32,7%; p = 0,032). Após o pareamento, não houve diferença estatística com relação às variáveis estudadas entre os dois grupos. A análise após o pareamento mostrou uma distribuição homogênea dos escores de propensão entre os valores 0.2 e 0.8 sendo retirados os casos extremos (Anexo 7).

Tabela 1 – Características gerais dos receptores de TxR e dos doadores falecidos.

Características do Receptor	Antes do pareamento			Depois do pareamento		
	Não frágil (n=55)	Frágil (n=32)	P	Não frágil (n=32)	Frágil (n=32)	P
Idade (anos)*	44±12	46±13	0,519	47±11	46±13	0,506
Sexo Masculino	67,3%	43,8%	0,032	56,2%	43,8%	0,317
Cor branca	47,3%	59,4%	0,276	40,6%	59,4%	0,134
Causa base da DRC						
Diabetes mellitus	9,1%	12,5%	0,904	12,5%	12,5%	0,984
Hipertensão arterial	23,6%	18,8%		21,9%	18,8%	
GNC	5,5%	9,4%		6,2%	9,4%	
Indeterminada	32,7%	34,4%		31,2%	34,4%	
Outras	29,1%	25%		28,1%	25%	
Retransplante	3,6%	3,1%	0,900	3,1%	3,1%	1,000
IMC classificação						
Desnutrição	3,6%	9,4%	0,400	6,2%	9,4%	0,895
Eutrofia+sobrepeso	80,0%	68,8%		71,9%	68,8%	
Obesidade	16,4%	21,9%		21,9%	21,9%	

Características do Receptor	Antes do pareamento			Depois do pareamento		
	Não frágil (n=55)	Frágil (n=32)	P	Não frágil (n=32)	Frágil (n=32)	P
Risco cardiovascular						
Baixo	74,5%	62,5%	0,237	62,5%	62,5%	1,000
Intermediário + Alto	25,5%	37,5%		37,5%	37,5%	
Diabetes pré-TxR	12,7%	15,6%	0,753	15,6%	15,6%	1,000
Tempo de diálise (meses)**	27 [13-42]	29 [21-58]	0,288	32 [18-45]	29 [21-57]	0,742
Tipo de diálise						
Conservador	3,6%	3,1%	0,214	3,1%	3,1%	0,484
Hemodiálise	76,4%	90,6%		81,2%	90,6%	
Peritoneal	20,0%	6,2%		15,6%	6,2%	
Mismatches de HLA (n)**	3 [2-4]	3 [3-4]	0,697	3 [2-4]	3 [3-4]	0,805
Doador falecido	74,5%	84,4%	0,285	84,4%	84,4%	1,000
Terapia de indução						
Sem indução	3,6%	3,1%	1,000	6,2%	3,1%	1,000
Timoglobulina	96,4%	96,9%		93,8%	96,9%	
Terapia de manutenção						
FK+imTOR+PDN	65,5%	59,4%	0,670	65,6%	59,4%	0,650
FK+MPS+PDN	29,1%	37,5%		28,1%	37,5%	
Outros	5,5%	3,1%		6,2%	3,1%	
TIF (horas)**	23 [20-25]	24 [22-26]	0,185	22 [20-24]	24 [22-26]	0,082
Características do doador falecido						
Idade (anos)*	38±14	43±15	0,744	42±14	40±16	0,287
Causa da morte						
AVE	48,8%	59,3%	0,541	50,0%	50,0%	0,943
TCE	41,5%	37,0%		28,1%	31,2%	
Outras	9,8%	3,7%		6,2%	3,1%	
Creatinina sérica (mg/dL)**	1,0 [0,8-1,3]	1,0 [0,8-1,3]	0,831	1,0 [0,7-1,4]	1,0 [0,8-1,3]	0,576
Diabetes mellitus	3,6%	9,4%	0,352	3,1%	9,4%	0,613
Hipertensão arterial	18,2%	21,9%	0,675	25%	21,9%	0,768

n, número de pacientes avaliados; DRC = doença renal crônica; GNC = glomerulonefrite crônica; IMC = índice de massa corporal, AVE = acidente vascular encefálico; TCE = trauma crânio-encefálico; TxR = transplante renal; HLA = *Human leukocyte antigen*; FK = tacrolimo; imTOR = inibidor de *mammalian target of rapamycin*; MPS = micofenolato sódico; PDN = prednisona; TIF, tempo de isquemia fria.

* Média ± desvio padrão.

** Mediana [1º quartil-3º quartil].

Nenhum paciente apresentava exame sorológico reagente para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), PCR positivo para o vírus da hepatite C ou a presença de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs).

Fragilidade e desfechos do TxR

A tabela 2 apresenta os dados evolutivos do TxR, de acordo com os grupos de indivíduos frágeis e não frágeis, antes e depois do pareamento. A figura 1 mostra que, antes do pareamento entre os grupos, a chance de ocorrer FRE foi estatisticamente maior nos indivíduos frágeis (OR = 4,19; IC 95%: 1,57–11,15; $p = 0,003$). Após o pareamento através do escore de propensão, a chance de ocorrerem complicações cirúrgicas revelou-se estatisticamente maior nos indivíduos frágeis (OR = 3,84; IC 95%: 1,23–11,80; $p = 0,017$), especificamente as complicações de sítio cirúrgico não infecciosas (OR = 4,20; IC 95%: 1,29–13,70; $p = 0,014$).

Não houve diferença estatística entre os grupos de frágeis e não frágeis, antes e após o pareamento, para as outros desfechos estudados.

Tabela 2 – Dados evolutivos após três meses do transplante renal, antes e após pareamento.

Dados Evolutivos	Antes do pareamento			Depois do pareamento		
	Não frágil (n=55)	Frágil (n=32)	P	Não frágil (n=32)	Frágil (n=32)	P
Função retardada do enxerto	39,6%	73,3%	0,003	46,9%	68,8%	0,076
Tempo de internação inicial (dias)*	12 [8-19]	16 [10-26]	0,123	11 [8-19]	15 [8-24]	0,488
Reinternação pós-transplante renal	33,3%	28,6%	0,660	31,2%	25%	0,578
Rejeição aguda	5,5%	0%	0,294	3,1%	0%	1,000
Perda do enxerto	3,6%	15,6%	0,095	3,1%	15,6%	0,196
Citomegalovírus infecção/doença	27,3%	34,4%	0,485	31,2%	34,4%	0,790
Infecção do trato urinário	38,2%	31,2%	0,515	40,6%	31,2%	0,434
Complicações cirúrgicas	27,3%	46,9%	0,064	18,8%	46,9%	0,017
Infecciosas	3,6%	6,2%	0,623	6,2%	6,2%	1,000
Não infecciosas	25,5%	43,8%	0,078	15,6%	43,8%	0,014
Complicações infecciosas	58,2%	43,8%	0,193	59,4%	43,8%	0,211
Complicações não infecciosas	32,7%	28,1%	0,655	37,5%	28,1%	0,424
Clearance de creatinina (mL/min)*	57 [48-76]	59 [40-79]	0,834	52 [35-72]	50 [27-77]	0,085
Óbito	7,3%	12,5%	0,459	12,5%	12,5%	1,000

* Mediana [1º quartil-3º quartil]

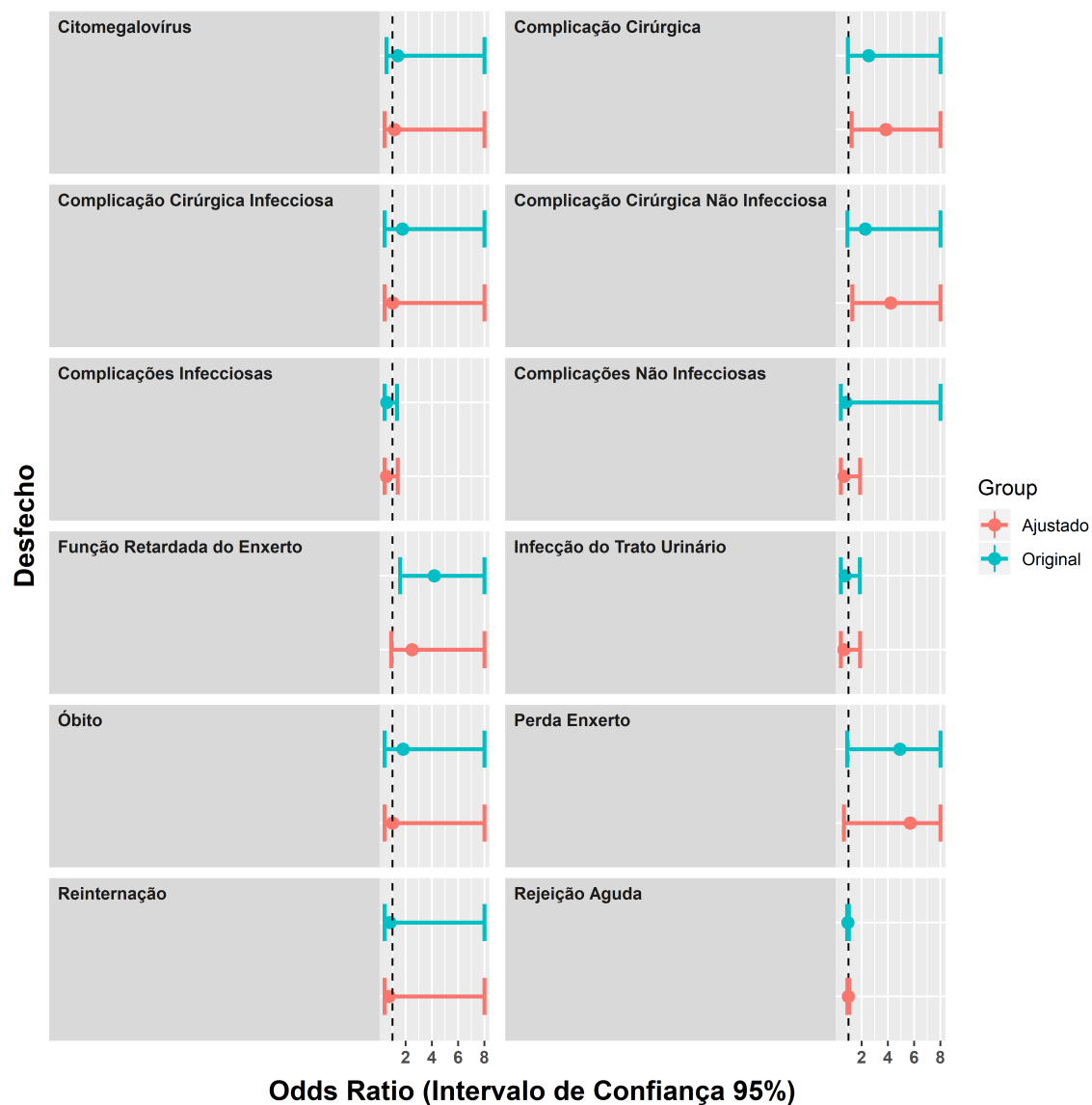


Figura 1 – Dados evolutivos três meses após transplante renal, antes e depois do pareamento.

A tabela 3 apresenta as complicações cirúrgicas identificadas no estudo.

Tabela 3 – Complicações cirúrgicas identificadas nos pacientes do estudo.

Complicações cirúrgicas	n pacientes (%)
Urológicas	
Fístula urinária	7 (8,0)
Linfocele	5 (5,7)
Linfocele infectada	1 (1,1)
Hidronefrose	2 (2,3)
Necrose de ureter distal	1 (1,1)
Vasculares	
Estenose de artéria renal	1 (1,1)
Trombose de veia renal	4 (4,6)
Hemorragia perienxerto	3 (3,4)
Hematoma perienxerto	6 (6,9)
Gerais	
Seroma em parede abdominal	2 (2,3)
Hematoma em parede abdominal	2 (2,3)
Deiscência de ferida operatória	3 (3,4)
Infecção de sítio cirúrgico superficial	2 (2,3)
Infecção de parede abdominal	1 (1,1)
Infecção perienxerto	1 (1,1)

Composição corporal

População estudada

A tabela 4 apresenta as características gerais dos 77 receptores de TxR incluídos no estudo da composição corporal e os doadores falecidos.

A média de idade foi de 45,0 anos, variando entre 18 e 72 anos. Houve predomínio do sexo masculino (58,4%) e da cor branca (50,6%). A etiologia da DRC mais frequente foi a indeterminada (33,8%). Três pacientes (3,9%) haviam sido submetidos ao TxR previamente. O risco cardiovascular encontrava-se intermediário ou elevado em 28,6% dos receptores e 13% dos pacientes eram diabéticos antes do TxR. A maior parte dos pacientes foram submetidos à diálise antes do TxR (96,1%), sendo a hemodiálise a modalidade mais frequente (84,4%), e a mediana de tempo de diálise foi de 28 meses. Em 79,2% das vezes, o TxR foi realizado com doadores falecidos. O esquema de indução da imunossupressão mais utilizado foi a timoglobulina (97,4%) e o esquema de manutenção da imunossupressão predominante foi a associação de tacrolimo (FK), inibidor de *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e prednisona (PDN), utilizado por 62,3% dos pacientes. O tempo de isquemia fria mediano foi de 21,9 horas. Nenhum paciente apresentava exame sorológico reagente para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), PCR positivo para o vírus da hepatite C ou a presença de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs).

A idade média dos doadores falecidos foi de 39,9 anos, a causa base do óbito predominante foi o acidente vascular encefálico (54,1%), seguido do trauma cranioencefálico (39,3%). Eram diabéticos 6,5% dos doadores e 22,1% apresentavam o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica. A dosagem de creatinina sérica mediana dos doadores foi de 1,0 mg/dL.

Tabela 4 – Características gerais dos receptores de TxR incluídos no estudo da composição corporal e os doadores falecidos.

Características do receptor – n (%)	77 (100)
Idade no transplante (anos; $\bar{X}$/DP/Var)	45/12/18-72
Sexo – n (%)	77 (100)
Masculino	45 (58,4)
Cor/etnia – n (%)	77 (100)
Branca	39 (50,6)
Etiologia da DRC – n (%)	77 (100)
Indeterminada	26 (33,8)
Outras	22 (28,6)
Hipertensão	16 (20,8)
Diabetes mellitus	7 (9,1)
Glomerulonefrite crônica	6 (7,8)
Retransplante – n (%)	3 (3,9)
Risco Cardiovascular – n (%)	77 (100)
Baixo	55 (71,4)
Intermediário + alto	22 (28,6)
Diabetes pré-TxR – n (%)	10 (13,0)
TxR preemptivo – n (%)	3 (3,9)
Tipo de diálise – n (%)	74 (96,1)
Hemodiálise	65 (84,4)
Peritoneal	9 (11,7)
Tempo de diálise – (meses; Md/Q1/Q3/Var)	28/16/47/0-197
Mismatches de HLA – (Md/Q1/Q3/Var)	3/2/4/0-6
Doador – n (%)	77 (100)
Falecido	61 (79,2)
Terapia de indução – n (%)	77 (100)
Timoglobulina	75 (97,4)
Sem indução	2 (2,6)
Terapia de Manutenção – n (%)	77 (100)
FK+imTOR+PDN	48 (62,3)
FK+MPS+PDN	26 (33,8)
Outros	3 (3,9)
Tempo de isquemia fria – (horas; Md/Q1/Q3)	21,9/16,2/25,6
Características dos doadores falecidos	
Idade (anos; $\bar{X}$/DP)	39,9/14,2
Causa da morte – n (%)	61 (100)
AVE	33 (54,1)
TCE	24 (39,3)
Outras	4 (6,6)
Creatinina sérica (mg/dL; Md/Q1/Q3)	1,0/0,9/1,3
Diabetes mellitus – n (%)	5 (6,5)
Hipertensão – n (%)	17 (22,1)

n, número de pacientes avaliados; $\bar{X}$, média; DP, desvio padrão; Var, variação; Md, mediana; Q1, quartil 1; Q3, quartil 3; DRC, doença renal crônica; IMC, índice de massa corporal; TxR, transplante renal; HLA, *Human leukocyte antigen*; FK, tacrolimo; imTOR, inibidor de *mammalian target of rapamycin*; MPS, micofenolato sódico; PDN, prednisona; AVE, acidente vascular encefálico; TCE, trauma crânio-encefálico.

Composição corporal pré-TxR

A figura 2 mostra a classificação dos indivíduos de acordo com o IMC pré-TxR.

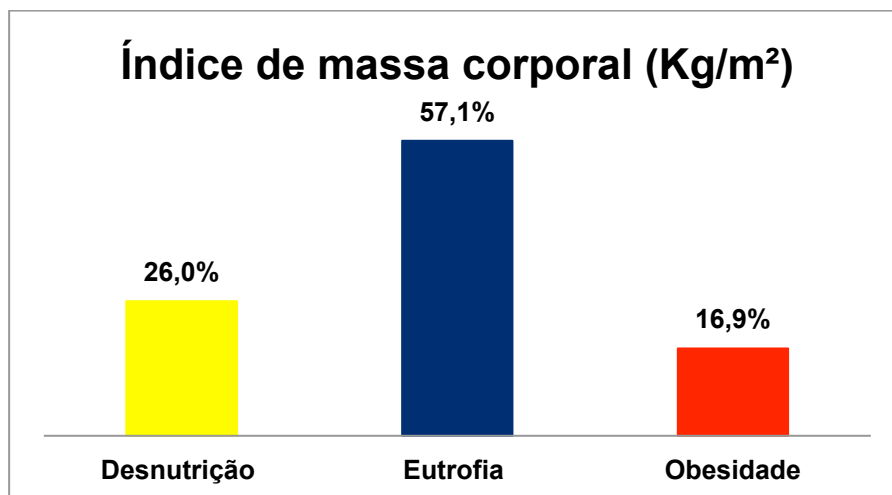


Figura 2 – Classificação dos indivíduos de acordo com o IMC pré-TxR

Houve predomínio de indivíduos eutróficos (57,1%). Os indivíduos desnutridos corresponderam a 26,0% da casuística e os obesos 16,9%.

A figura 3 mostra a classificação dos indivíduos de acordo com a quantidade de massa magra pré-TxR.

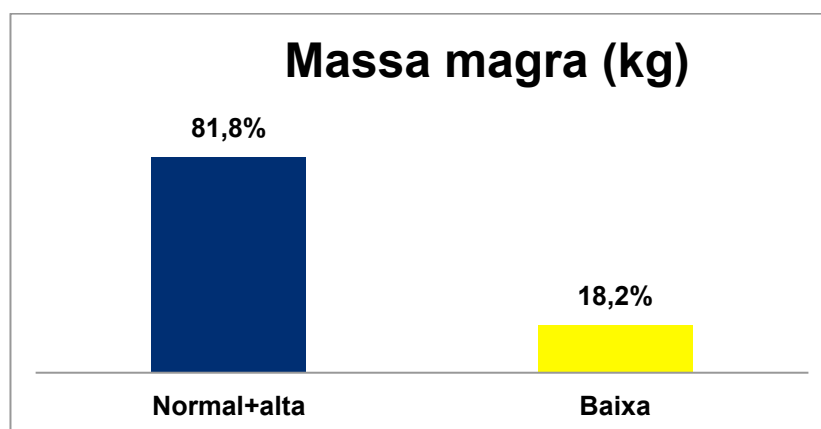


Figura 3 – Classificação dos indivíduos de acordo com a quantidade de massa magra pré-TxR.

Houve predomínio de indivíduos com quantidade de massa magra normal ou alta (normal = 74%; alta = 7,8%). Em 18,2% dos indivíduos, a quantidade de massa magra foi considerada baixa.

A figura 4 mostra a classificação dos indivíduos de acordo com a porcentagem de gordura corporal pré-TxR.

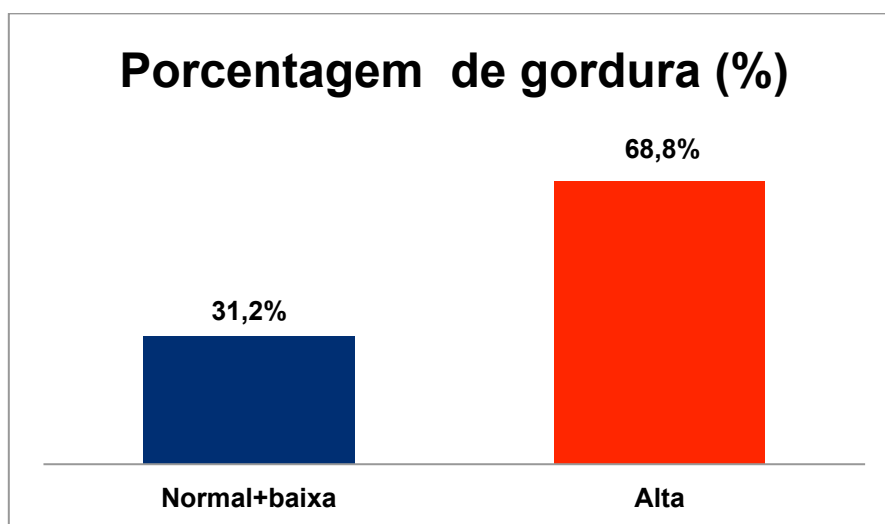


Figura 4 – Classificação dos indivíduos de acordo com a porcentagem de gordura corporal pré-TxR.

Prevaleceram indivíduos com porcentagem de gordura corporal alta antes do TxR (68,8%).

A figura 5 mostra a classificação dos indivíduos de acordo com a área de gordura visceral pré-TxR.

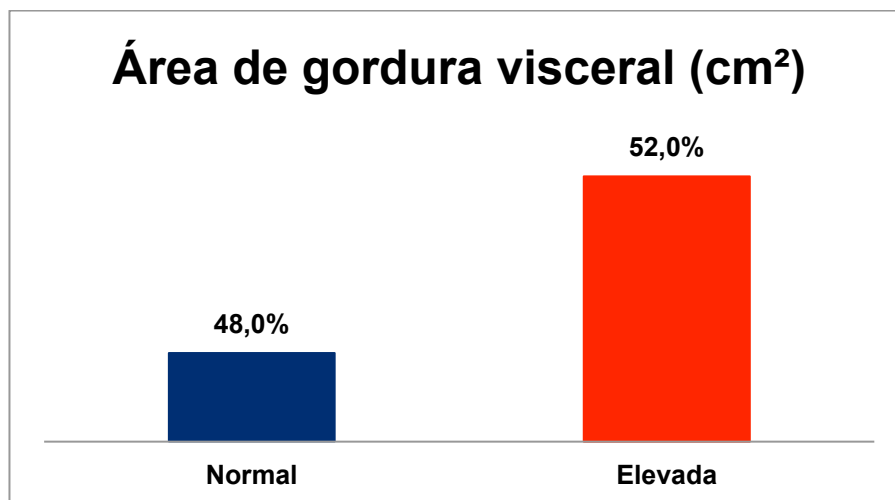


Figura 5 – Classificação dos indivíduos de acordo com a área de gordura visceral pré-TxR.

Houve ligeiro predomínio de indivíduos que apresentavam área de gordura visceral elevada pré-TxR (52,0%).

A figura 6 mostra a classificação dos indivíduos de acordo com a circunferência da cintura pré-TxR.

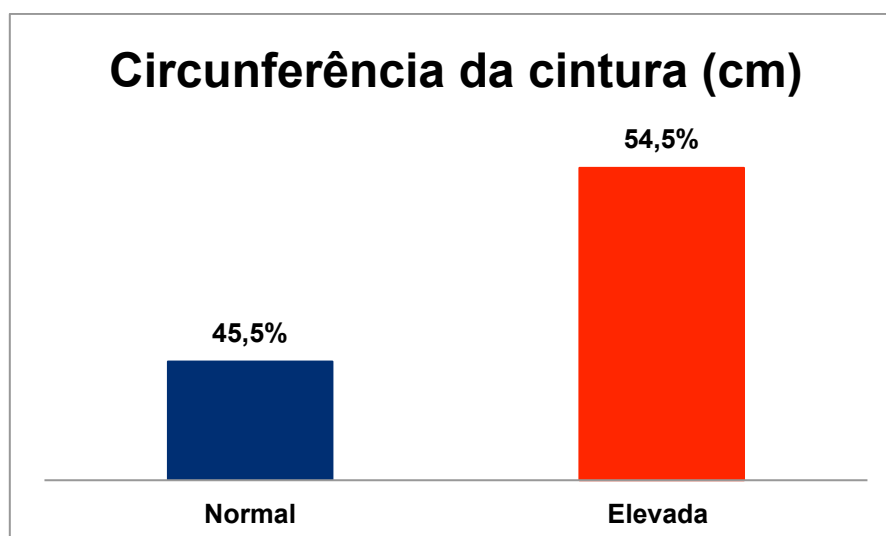


Figura 6 – Classificação dos indivíduos de acordo com a circunferência da cintura pré-TxR.

Nota-se que 54,5% dos indivíduos apresentavam circunferência da cintura elevada.

Composição corporal e desfechos do TxR

As tabelas 5 e 6 mostram, respectivamente, os resultados das análises univariadas de associação entre as variáveis IMC e componentes da composição corporal e os desfechos avaliados.

Tabela 5 – Análise univariada da associação entre o índice de massa corporal e os desfechos estudados.

Dados Evolutivos	Índice de Massa Corporal (kg/m ²)			P
	Desnutrição n (%)	Eutrofia n (%)	Obesidade n (%)	
Função retardada do enxerto	6 (33,3)	26 (60,5)	9 (69,2)	0,082
Tempo de internação inicial (dias)*	7 (38,9)	13 (32,5)	6 (50,0)	0,537
Reinternação pós-transplante renal	5 (27,8)	12 (28,6)	6 (46,2)	0,455
Complicações cirúrgicas	7 (35,0)	13 (29,5)	6 (46,2)	0,534
Infecciosas	1 (5,0)	2 (4,5)	1 (7,7)	0,903
Não infecciosas	5 (25,0)	14 (29,5)	6 (46,2)	0,413
Complicações infecciosas	11 (55,0)	21 (47,7)	10 (76,9)	0,178
Citomegalovírus infecção/doença	6 (30,0)	13 (29,5)	4 (30,8)	0,996
Infecção do trato urinário	7 (35,0)	13 (29,5)	7 (53,8)	0,272
Complicações não infecciosas	6 (30,0)	13 (29,5)	8 (61,5)	0,090
Rejeição aguda	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (7,7)	0,390
Perda do enxerto	1 (5,0)	4 (9,1)	1 (7,7)	0,852
Clearance de creatinina < 60 mL/min	4 (23,5)	25 (62,5)	8 (66,7)	0,016
Óbito	3 (15,0)	3 (6,8)	1 (7,7)	0,562

* Mediana de tempo de internação inicial dos indivíduos incluídos no estudo foi igual a 16 dias.

A obesidade, classificada pelo IMC, mostrou associação com menores taxas de filtração glomerular estimada ($p=0,016$). Não houve diferenças estatísticas nas demais variáveis estudadas.

Tabela 6 – Análise univariada da associação entre componentes da composição corporal e os desfechos estudados.

Dados Evolutivos	Massa magra (kg)			Porcentagem de gordura (%)			Área de gordura visceral (cm²)			Circunferência de cintura (cm)		
	Normal+alta	Baixa	P	Normal+baixa	Alta	P	Normal	Elevada	P	Normal	Elevada	P
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Função retardada do enxerto	33 (53,2)	8 (66,7)	0,391	10 (43,5)	31 (60,8)	0,166	13 (37,1)	28 (71,8)	0,003	16 (48,5)	25 (61,0)	0,283
Tempo de internação inicial > 16 dias*	21 (35,6)	5 (45,5)	0,735	9 (39,1)	17 (36,2)	0,810	9 (25,7)	17 (48,6)	0,048	9 (28,1)	17 (44,7)	0,152
Reinternação pós-transplante renal	19 (30,6)	4 (36,4)	0,733	6 (26,1)	17 (34,0)	0,499	10 (28,6)	13 (34,2)	0,604	8 (25,0)	15 (36,6)	0,290
Complicações cirúrgicas	18 (28,6)	8 (57,1)	0,060	7 (29,2)	19 (35,8)	0,566	10 (27,0)	16 (40,0)	0,229	9 (25,7)	17 (40,5)	0,173
Infecciosas	2 (3,2)	2 (14,3)	0,149	0 (0,0)	4 (7,5)	0,304	0 (0,0)	4 (4,0)	0,116	0 (0,0)	4 (9,5)	0,121
Não infecciosas	17 (27,0)	7 (50,0)	0,116	6 (25,0)	18 (34,0)	0,432	9 (24,3)	15 (37,5)	0,212	8 (22,9)	16 (38,1)	0,151
Complicações infecciosas	35 (55,6)	7 (50,0)	0,706	13 (54,2)	29 (54,7)	0,964	17 (45,9)	25 (62,5)	0,145	14 (40,0)	28 (66,7)	0,019
Citomegalovírus infecção/doença	17 (27,0)	6 (42,9)	0,333	4 (16,7)	19 (35,8)	0,088	7 (18,9)	16 (40,0)	0,043	6 (17,1)	17 (40,5)	0,026
Infecção do trato urinário	21 (33,3)	6 (42,9)	0,545	7 (29,2)	20 (37,7)	0,465	9 (24,3)	18 (45,0)	0,057	8 (22,9)	19 (45,2)	0,040
Complicações não infecciosas	23 (36,5)	4 (28,6)	0,759	7 (29,2)	20 (37,7)	0,465	10 (27,0)	17 (42,5)	0,155	8 (22,9)	19 (45,2)	0,040
Rejeição aguda	2 (3,2)	0 (0,0)	1,000	0 (0,0)	2 (3,8)	1,000	0 (0,0)	2 (5,0)	0,494	1 (2,9)	1 (2,4)	1,000
Perda do enxerto	5 (7,9)	1 (7,1)	1,000	1 (4,2)	5 (9,4)	0,659	1 (2,7)	5 (12,5)	0,202	2 (5,7)	4 (9,5)	0,683
Clearance de creatinina < 60 mL/min	32 (55,2)	5 (45,5)	0,553	8 (36,4)	29 (61,7)	0,049	13 (38,2)	24 (68,6)	0,012	11 (35,5)	26 (68,4)	0,006
Óbito	4 (6,3)	3 (21,4)	0,108	2 (8,3)	5 (9,4)	1,000	3 (8,1)	4 (10,0)	1,000	4 (11,4)	3 (7,1)	0,695

* Mediana de tempo de internação inicial dos indivíduos incluídos no estudo foi igual a 16 dias.

A análise univariada demonstrou associação significativa entre porcentagem de gordura elevada e *clearance* de creatinina estimado < 60 mL/min ($p=0,049$). A área de gordura visceral elevada associou-se a FRE ($p=0,003$), maior tempo de internação inicial ($p=0,048$), CMV infecção/doença ($p=0,043$) e *clearance* de creatinina estimado < 60 mL/min ao final do seguimento ($p=0,012$). A circunferência de cintura elevada mostrou-se significativamente associada a complicações infecciosas gerais ($p=0,019$), CMV infecção/doença ($p=0,026$), ITU ($p=0,004$), complicações não infecciosas gerais ($p=0,004$) e *clearance* de creatinina estimado < 60 mL/min ao final do seguimento ($p=0,006$).

Os resultados das análises multivariadas de risco para complicações cirúrgicas, ITU, infecção/doença por CMV e taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min ao final do seguimento serão apresentados, respectivamente, nas tabelas 7 a 10.

Tabela 7 – Análise multivariada de fatores de risco associados a complicações cirúrgicas dentro do período de três meses após o transplante renal.

Fator de risco	OR	IC 95%	P
Quantidade de massa magra baixa	3,333	1,013-10,971	0,048

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.

Variáveis testadas e retiradas do modelo pelo *stepwise*: classificação do índice de massa corporal, idade, diabetes mellitus pré-transplante, reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA, esquema de manutenção da imunossupressão, tipo de doador, área de gordura visceral e circunferência abdominal.

Na análise multivariada, a quantidade de massa magra baixa mostrou-se associada à maior ocorrência de complicações cirúrgicas dentro do período de três meses após o TxR (OR = 3,333; IC 95%: 1,013-10,971; $p = 0,048$).

Tabela 8 – Análise multivariada de fatores de risco associados à infecção do trato urinário dentro do período de três meses após transplante renal.

Fator de risco	OR	IC 95%	P
Circunferência da cintura elevada	2,788	1,030-7,547	0,044

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.

Variáveis testadas e retiradas do modelo pelo *stepwise*: classificação do índice de massa corporal, idade, diabetes mellitus pré-transplante, reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA, esquema de manutenção da imunossupressão, tipo de doador, área de gordura visceral e quantidade de massa magra.

A circunferência de cintura elevada foi associada à maior chance de ocorrência de ITU dentro do período de três meses após o TxR (OR = 2,778; IC 95%: 1,030–7,547; p = 0,044).

Tabela 9 – Análise multivariada de fatores de risco associados à infecção/doença por citomegalovírus dentro do período de três meses após transplante renal.

Fator de risco	OR	IC 95%	P
Manutenção da IS com MPS	16,641	4,503-61,499	< 0,001
Área de gordura visceral elevada	4,465	1,183-16,856	0,027

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; IS, imunossupressão; MPS, micofenolato sódico.

Variáveis testadas e retiradas do modelo pelo *stepwise* para o fator de risco manutenção da IS: classificação do índice de massa corporal, idade, diabetes mellitus pré-transplante, reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA, tipo de doador, massa magra, área de gordura visceral e circunferência de cintura.

Variáveis testadas e retiradas do modelo pelo *stepwise* para o fator de risco área de gordura visceral: classificação do índice de massa corporal, idade, diabetes mellitus pré-transplante, reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA, tipo de doador, quantidade de massa magra e circunferência de cintura.

A utilização de MPS (OR = 16,641; IC 95%: 4,503–61,499; p < 0,001) e a presença de área de gordura visceral elevada (OR = 4,465; IC 95%: 1,183–16,856; p = 0,027) associaram-se à ocorrência de infecção/doença por citomegalovírus dentro do período de três meses após o TxR.

Tabela 10 – Análise multivariada de fatores de risco associados à taxa de filtração glomerular estimada* < 60 mL/min ao final do período de três meses após transplante renal.

Fator de risco	OR	IC 95%	P
Doador com critério expandido	13,651	2,336-79,769	0,004
Circunferência de cintura elevada	3,939	1,443-10,757	0,007

*Clearance de creatinina categorizado entre ≥ 60 mL/min e < 60 mL/min, calculado através da fórmula MDRD-4.

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; IS, imunossupressão; MPS, micofenolato sódico.

Variáveis testadas e retiradas do modelo pelo *stepwise* para o fator de risco doador com critério expandido: classificação do índice de massa corporal, idade, diabetes mellitus pré-transplante, reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA, idade do doador, tipo de doador, quantidade de massa magra e área de gordura visceral.

Variáveis testadas e retiradas do modelo pelo *stepwise* para o fator de risco circunferência de cintura: classificação do índice de massa corporal, idade, diabetes mellitus pré-transplante, reatividade de anticorpos contra painel de antígenos HLA, tipo de doador, quantidade de massa magra e área de gordura visceral.

O doador com critério expandido (OR = 13,651, IC 95%: 2,336–79,769, p 0,004) e a circunferência de cintura elevada (OR = 3,939, IC 95%: 1,443–10,757, p = 0,007) associaram-se à taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min ao final do período de três meses após o TxR.

Discussão

Fragilidade

A fragilidade tem sido estudada como fator preditor de desfechos do TxR, utilizando-se, fundamentalmente, a metodologia de Fried et al.⁴⁰. Porém, os poucos estudos realizados limitaram-se basicamente a apenas um centro transplantador americano^{42,46,47,49,50,51,62}. Portanto, havia a necessidade de que estudos semelhantes fossem extrapolados para outras populações de características bastante diversas, como é o caso da casuística brasileira.

Alguns dados encontrados em nossa casuística mostraram-se semelhantes aos previamente descritos, como a aparente tendência à maior frequência de FRE em indivíduos frágeis. Contudo, dados inéditos foram identificados, mostrando a fragilidade como um fator preditor de complicações cirúrgicas após o TxR, mais especificamente as complicações não infecciosas.

A porcentagem de indivíduos frágeis na casuística estudada (16,1%) mostrou-se ligeiramente menor, quando se compara com a literatura. McAdams-DeMarco et al.⁶¹ encontraram 19,5% de indivíduos frágeis na admissão para o transplante renal, utilizando o escore de Fried et al.⁴⁰, enquanto que a mesma autora e colaboradores⁶³ identificaram 18,4% de indivíduos frágeis em lista de espera para o TxR em outro estudo multicêntrico. Quando se considera a frequência de pacientes com fragilidade intermediária, as porcentagens encontradas nestes dois estudos saltam, respectivamente, para 31,7%⁶¹ e 62,7%⁶³, muito superiores às identificadas no presente estudo (20,7%). As diferenças entre as populações estudadas talvez possam explicar frequências tão discrepantes, especialmente com relação à maior faixa etária dos receptores de TxR incluídos nos artigos acima citados, que apresentavam média de idade cerca de dez anos superior.

Fried et al.⁴⁰ encontraram maior prevalência de fragilidade entre mulheres idosas, quando comparada à dos indivíduos do sexo masculino e mesma faixa etária, corroborando os resultados do presente estudo antes do pareamento entre os grupos. Por outro lado, esta diferença não foi detectada

em grandes estudos que avaliaram populações mais semelhantes à do presente estudo^{61,63,64}.

Garonzik-Wang et al.⁴² demonstraram que a fragilidade pré-TxR mostrou-se independentemente associada a um risco 1,94 vezes mais elevado de ocorrer FRE (IC 95%: 1,13-3,36; $p = 0,02$) em uma população de 183 pacientes de centro único. No presente estudo, a mesma associação apenas pode ser identificada antes do pareamento. A ocorrência de FRE estaria relacionada principalmente ao estado pró-inflamatório pré-TxR, mais intenso em pacientes frágeis. Alguns fatores, como diferentes metodologias estatísticas empregadas, a menor casuística alcançada e a união de pacientes frágeis e com fragilidade intermediária no presente estudo talvez possam explicar as diferenças entre os dados encontrados.

McAdams-DeMarco et al.⁴⁶ identificaram a associação entre fragilidade e a reinternação hospitalar precoce (RHP), definida como a reinternação dentro dos primeiros 30 dias após a primeira alta hospitalar pós-TxR. Neste estudo, também de centro único americano, foram incluídos 383 pacientes. A fragilidade mostrou-se associada um risco 61% maior de RHP (IC 95%: 1,18–2,19; $p = 0,002$), ampliando significativamente a capacidade de prever este desfecho após o TxR. No presente estudo, foram avaliadas as reinternações dentro do período de três meses após o TxR, não se identificando associação entre a fragilidade e este desfecho. Casuísticas discrepantes, a união de indivíduos frágeis e com fragilidade intermediária no mesmo grupo e diferentes critérios utilizados para definição de reinternação hospitalar precoce talvez tenham originado resultados discordantes.

A fragilidade foi associada, ainda, ao maior tempo de internação inicial na literatura⁵¹, porém, este resultado não foi corroborado pelo presente estudo. Tal discordância talvez possa ter ocorrido devido à menor casuística e população do estudo.

Outro desfecho não associado à fragilidade no presente estudo e previamente identificado na literatura foi a mortalidade. McAdams-DeMarco et al.⁴⁷ identificaram esta associação ao estudar 537 transplantados renais de centro único americano. A fragilidade foi independentemente associada com um risco 2,17 vezes maior (IC 95%: 1,01-4,65; $p = 0,047$) de morte no período de cinco anos após o TxR. Cabe ressaltar a grande diferença entre o número

de participantes entre os estudos e do extenso período de seguimento realizado pelo estudo americano⁴⁷.

Até o presente trabalho, não haviam sido identificados estudos que tivessem avaliado o escore de fragilidade como fator preditor específico de complicações cirúrgicas após o TxR.

De um modo geral, a frequência de complicações cirúrgicas urológicas, vasculares e gerais dentro da casuística estudada apresentou-se de acordo com a literatura^{17,18,19,65,66,67,68}. As fístulas urinárias foram as complicações mais frequentes, perfazendo 8,0% do total. Destaca-se, ainda, a baixa incidência de estenose arterial observada neste estudo (1,1%), inferior àquela reportada pela literatura.

Após o pareamento, a chance de ocorrerem complicações cirúrgicas, mais especificamente as complicações não infecciosas, foi cerca de quatro vezes maior entre os indivíduos com algum grau de fragilidade. Embora esta associação possa parecer intuitiva, esta foi a primeira vez que tal associação pode ser evidenciada cientificamente.

Estudos já haviam demonstrado a associação entre a fragilidade e complicações pós-operatórias gerais relacionadas a outros tipos de cirurgia, utilizando grupos populacionais específicos e variadas ferramentas para a medida deste escore^{41,69,70,71,72}. Porém, estes estudos elegeram como desfecho conjuntos de complicações pós-operatórias mais amplas, utilizando-se classificações como as propostas por Clavien et al. e pelo American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)^{41,74}, não focando as complicações especificamente cirúrgicas, conforme proposto de forma inédita pelo presente estudo.

Estudo de Schopmeyer et al.⁶² associou a ocorrência de complicações pós-operatórias dentro do período de 30 dias após o TxR com o escore de fragilidade realizado no momento da admissão para o transplante, utilizando ferramenta diferente da proposta por Fried et al.⁴⁰. Porém, do mesmo modo, o estudo avaliou como desfecho as complicações pós-operatórias gerais, através do Comprehensive Complication Index (CCI)⁷⁵, e não especificamente as complicações cirúrgicas.

Por se tratar de estudo inédito de associação entre a fragilidade e complicações cirúrgicas na população de transplantados renais, não é possível realizar a comparação dos seus resultados com a literatura atual.

A literatura ainda contempla estudos de associação entre a fragilidade e desfechos relacionados à ocorrência de delírio pós-transplante⁵⁰ e à intolerância ao micofenolato mofetil⁴⁹, porém, tais desfechos não foram avaliados pelo presente estudo.

Composição corporal

A literatura científica atual chama a atenção para a importância do adequado estado nutricional de pacientes no período pré-TxR, uma vez que os extremos de diagnóstico nutricional (desnutrição e obesidade) mostram-se associados a piores desfechos do TxR^{76,77}.

Ao se avaliar o IMC no presente estudo, houve maior número de indivíduos que apresentavam desnutrição do que obesidade na admissão para o TxR. A literatura mostra que a desnutrição está presente entre 30-75% da população em diálise²⁴, e ela está associada a muitos fatores como a restrição alimentar, inatividade física, excesso no consumo de carboidratos simples e baixo consumo protéico³². Apesar da maior prevalência de desnutridos do que obesos no presente estudo, houve um aumento no número de indivíduos obesos submetidos ao TxR nas últimas décadas. Nos anos 1990, cerca de 20% dos indivíduos submetidos ao TxR nos Estados Unidos da América apresentavam diagnóstico de obesidade. Em 2011, cerca de 35% dos transplantados renais neste país encontravam-se obesos, ou seja, um aumento de quase 15% em uma década³⁰. Na casuística do presente estudo, 16,9% dos indivíduos apresentavam IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$ ao serem submetidos ao TxR.

A utilização do IMC como fator preditor de desfechos no TxR ainda é considerado um assunto controverso na literatura, principalmente considerando a sobrevida do enxerto e do paciente. Uma revisão sistemática, com metanálise²⁰, mostrou que transplantados renais considerados obesos através do IMC ($\geq 30\text{Kg/m}^2$) apresentaram piores desfechos com relação à mortalidade, sobrevida do paciente e do enxerto 1, 2 e 3 anos após o TxR, rejeição aguda do enxerto, FRE, duração da cirurgia, tempo de internação inicial, infecções do

sítio cirúrgico, desenvolvimento de hérnia incisional, deiscência da sutura, complicações cirúrgicas, diabetes e HAS pós-TxR. Porém, paradoxalmente, estudos que utilizaram modelos de regressão mostraram que o IMC mais elevado foi associado à maior sobrevida dos pacientes após 1, 2 e 3 anos do TxR⁷⁸⁻⁸² e não houve diferenças significativas com relação ao desfecho mortalidade⁸³⁻⁸⁷, comportamento semelhante ao paradoxo da obesidade, fenômeno que ocorre com pacientes em hemodiálise⁸⁸. Outros estudos também realizaram análise de regressão e não identificaram associação significativa entre IMC e sobrevida do enxerto^{78,79,80,82,83,89,90}.

Por outro lado, estudos robustos⁷⁶⁻⁷⁷ mostraram que os extremos de IMC comportaram-se como fatores preditores de pior sobrevida dos enxertos e dos pacientes após o TxR.

No presente estudo, dados da análise univariada mostraram que indivíduos considerados obesos de acordo com o IMC apresentaram piores taxas de filtração glomerular ao final do período de seguimento de três meses. Porém, na análise de regressão logística, o IMC não foi capaz de predizer esse desfecho, assim como também não se mostrou associado aos outros desfechos avaliados.

Portanto, apesar do IMC ser amplamente utilizado nesse contexto, essa ferramenta parece não ser a mais acurada, uma vez que não possibilita o discernimento entre os componentes corporais. Pode-se observar essa diferença de diagnóstico nutricional no presente estudo, visto que, apesar de a maioria dos indivíduos estudados terem sido considerados eutróficos através do IMC, ao se avaliar a composição corporal, a maior parte dos indivíduos apresentam-se obesos quando se utilizou como parâmetro a porcentagem de gordura corporal.

Pantik et al.³⁶, levantaram a importância de utilizar a porcentagem de gordura corporal, e não o IMC isolado, para a classificação da obesidade em transplantados renais. Estes autores identificaram que, considerando o IMC, 32,7% dos participantes foram classificados como obesos no período pré-TxR e que 40,4% encontravam-se obesos 12 meses após o TxR. Em contraste, usando a porcentagem de gordura corporal através da técnica de densitometria por emissão de raios X de dupla energia (DEXA), 73,1% e 75,0% dos participantes foram classificados como obesos, respectivamente, antes e 12

meses após o TxR. Ou seja, mais participantes classificaram-se como obesos com base nas medidas derivadas de porcentagem de gordura corporal, em comparação com o IMC. No presente estudo, o IMC classificou como obesos 16,8% dos pacientes antes do TxR, enquanto a BIA demonstrou que 68,8% dos participantes apresentavam porcentagem de gordura corporal acima do recomendado, as diferenças de resultados encontrados justifica-se uma vez que o IMC, indica massa corporal total e já o exame de bioimpedância é capaz de discernir os componentes corporais, sendo assim uma avaliação mais fidedigna.

Estudos evidenciam que a porcentagem de gordura corporal, assim como a área de gordura visceral, podem predizer o risco de desfechos relacionados às alterações do metabolismo glicídico^{91,92} após o TxR, quando comparadas ao IMC. Considerando a heterogeneidade etiológica das complicações não infecciosas gerais decidiu-se excluir este desfecho da análise multivariada, substituindo-o, especificamente, pelo diabetes mellitus pós-transplante. A análise da associação entre este novo desfecho e a composição corporal pré-TxR ainda não foi finalizada.

Um estudo realizado por Kovesdy et al.⁹³ mostrou que a CC comportou-se como um melhor preditor de mortalidade do que o IMC isoladamente nos indivíduos submetidos ao TxR, uma vez que refletiria de modo mais acurado a adiposidade visceral. O presente estudo demonstrou que a CC aumentada na admissão para o TxR mostrou-se associada a menores taxas de filtração glomerular e à ocorrência de ITU na análise multivariada. Estes dados parecem ser inéditos na literatura.

Na análise univariada, a área de gordura visceral mostrou-se associada a piores taxas de filtração glomerular e à infecção/doença por CMV ao final do período de seguimento. Ao se ajustar por regressão logística, a associação permaneceu para o desfecho infeccioso. Não foram identificados na literatura estudos que descrevessem este fenômeno. As possíveis causas para este achado inédito e relevante ainda precisam ser estudadas de modo aprofundado.

A porcentagem de gordura corporal total mostrou-se significativamente associada a piores taxas de filtração glomerular em análise univariada, porém, não foi possível realizar ajustes utilizando regressão logística para este e

outros desfechos, visto que esta variável foi considerada colinear com a área de gordura visceral. Esse fato pode estar relacionado com a própria DRC e a terapia renal substitutiva prévia. Geralmente, esses indivíduos são orientados a ingerir menor quantidade proteica, levando a uma ingesta maior de carboidratos, especialmente os simples. Deste modo, a médio e longo prazo, ocorrem deficiências nutricionais como a DEP, resultando em redução da massa muscular e aumento da gordura corporal. Estes pacientes também sofrem com os efeitos da uremia crônica. Tais aspectos podem impactar na excreção de água e solutos, levando a piores taxas de filtração glomerular^{37,38}.

Tutal 2013 et al.⁹⁴ indicaram o uso da BIA para indivíduos que realizam o TxR, especialmente para a avaliação de desnutrição. Este estudo mostrou, ainda, evidências da associação entre baixa massa muscular e menores taxas de filtração glomerular após o TxR. A discrepância entre o IMC e a BIA pode ser observada em nosso estudo, visto que 26,0% dos pacientes apresentaram desnutrição pelo IMC e a massa muscular mostrou-se diminuída em 18,2% dos indivíduos avaliados. O presente estudo mostrou associação entre massa magra baixa e complicações cirúrgicas, porém, a quantidade de massa magra pré-TxR não foi preditora de menores taxas de filtração glomerular três meses após o TxR. A relação entre a baixa quantidade de massa muscular e complicações cirúrgicas pode estar relacionada com a capacidade diminuída dos indivíduos desnutridos em responder ao estresse cirúrgico. Isto pode ocorrer uma vez que o trauma cirúrgico induz ativação metabólica, levando à mobilização de reservas de energia, como o glicogênio, tecido adiposo e massa muscular, com o intuito de manter a homeostase e, consequentemente, reparar os tecidos e sintetizar proteínas envolvidas na resposta imune^{95,96}.

Há uma escassez de estudos que avaliaram o diagnóstico nutricional no período pré-TxR através de outros métodos, que não o IMC. Também são poucos os estudos que avaliaram o estado nutricional através da BIA como fator preditor de desfechos do TxR, tornando difícil a comparação dos dados encontrados no presente estudo com os da literatura científica disponível.

Diante do exposto, mostra-se a relevância da adequação do estado nutricional dos indivíduos que deverão submetidos ao transplante renal, focando-se na prevenção da diminuição de massa muscular e do excesso de gordura corporal. Estratégias nutricionais que visem o consumo alimentar

adequado, associadas à prática de atividades físicas, devem ser implementadas.

Pontos fortes e limitações do estudo

O presente estudo possui limitações relevantes. A coleta dos dados em único centro dificulta a extrapolação de seus resultados para outras populações de características diversas ao nosso serviço. A elevação do número de pacientes na amostra seria desejada para se obter maior poder estatístico.

Por outro lado, há pontos fortes no presente estudo. Trata-se de estudo prospectivo e inédito. Apesar de ainda não existir uma metodologia ideal para cálculo do escore de fragilidade em pacientes submetidos ao TxR⁴⁵, a ferramenta de Fried et al.⁴⁰ é, certamente, a mais utilizada e seus itens foram adaptados e validados para a população brasileira. Importante salientar que a coleta de dados sobre fragilidade e composição corporal foi realizada na admissão do paciente, refletindo sua condição para o TxR no momento mais adequado possível. Além do ineditismo do estudo de componentes da composição corporal como fator preditor de desfechos pós-TxR, é relevante, ainda, a apresentação de dados sobre a associação entre fragilidade e o TxR dentro da população brasileira.

Estudos que avaliem estes fatores preditores devem ser realizados em diferentes populações de transplantados renais, utilizando maior casuística.

Conclusão

A fragilidade e a composição corporal comportaram-se como fatores preditores de desfechos relevantes três meses após o TxR. A fragilidade mostrou-se associada à maior ocorrência de complicações cirúrgicas não infecciosas. Indivíduos com circunferência de cintura elevada apresentaram mais ITU e menores taxas de filtração glomerular. Maior área de gordura visceral esteve mais associada à infecção/doença por CMV. Por fim, indivíduos com baixa quantidade de massa magra evoluíram mais frequentemente com complicações cirúrgicas.

Referências

1. Marinho AWG, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. Cad Saúde Colet. 2017;25(3):379-88.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
3. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson K, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2017;17 Suppl 1:21–116.
4. Lynch RJ, Zhang R, Patzer E, Larsen CP, Adams AB. First-year waitlist hospitalization and subsequent waitlist and transplant outcome. Am J Transplant. 2017;17:1031-41.
5. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2):S1-S246.
6. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. J Bras Nefrol. 2017;39(3):261-266.
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;341:1725-30.

8. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11:2093-109.
9. Chapman JR. Progress in Transplantation: Will It Be Achieved in Big Steps or by Marginal Gains? *Am J Kidney Dis*. 2017;69:287-95.
10. Nga HS, Andradde LGM, Contti MM, Valiatti MF, Silva MM, Takase HM. Evaluation of the 1000 renal transplants carried out at the University Hospital of the Botucatu Medical School (HCFMB) - UNESP and their evolution over the years. *Braz J Nephrol*. 2018;40:162-9.
11. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [Internet]. São Paulo: ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2009 [citado 28 Jan 2019]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/pdf/livro.pdf>.
12. Andrade LGM, Garcia PD, Contti MM, Silva AL, Banin VB, Duarte JC, et al. Os 600 transplantes renais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC da FMB) - UNESP: mudanças ao longo do tempo. *J Bras Nefrol*. 2014;36:194-200.
13. Associação Brasileira de Transplantes de Orgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). *RBT*. 2017;(4):1-104.
14. Batista CMMB, Moreira RSL, Pessoa JLE, Ferraz AS, Roza BA. Epidemiological profile of patients on the waiting list for renal transplantation. *Acta Paul Enferm*. 2017;30:280-6.
15. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:3-8.

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(3): S1–S157.
17. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial.* 2005;18(6):505-510.
18. Buttigieg J, Agius-Anastasi A, Sharma A, Halawa A. Early urological complications after kidney transplantation: an overview. *World J Transplant.* 2018;8(5):142-149.
19. Ammi M, Daligault M, Sayegh J, Abraham P, Papon X, Enon B, et al. Evaluation of the Vascular Surgical Complications of Renal Transplantation. *Ann. Vasc. Surg.* 2016;33:23–30.
20. Lafranca JA, JN IJ, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13(1):111.
21. Martins C, Couto ECB. Nutrição e transplante renal. In: Martins C, editora. *Nutrição e o rim.* 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 192-206.
22. Teplan V, Valkovsky I, Teplan V Jr, Stollova M, Vyhnanek, Andel M. Nutritional consequences of renal transplantation. *J Renal Nutr.* 2009;19:95-100.
23. Fouque D, Vennegoor M, Wee PT, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:ii45–87.

24. Kang SS, Chang J, Park Y. nutritional status predicts 10-year mortality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Nutrients*. 2017;399:(9):pii: E399. doi: 10.3390/nu9040399.
25. Rogowski L, Kuształ M, Gołębiowski T, Bulińska K, Zembroń-Łacny A, Wyka J, et al. Nutritional assessment of patients with end-stage renal disease using the MNA scale. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(8):1117–1123.
26. Brilleman S, Moreno-Betancur M, Polkinghorne KR, McDonald, SP, Crowther MJ, Thomson J, et al. Changes in body mass index and rates of death and transplant in hemodialysis patients. a latent class joint modeling approach. *Epidemiology*. 2019;30:38-47.
27. Chitra U, Sunitha Premalatha K. Nutritional management of renal transplant patients. *Indian J Transplant*. 2013;7:88-93.
28. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24:268-75.
29. Tran MH, Foster C, Zadeh-Kalantar K, Ichi H. Kidney transplantation in obese patients. *World J Transplant*. 2016;6:135-43.
30. Lentine KL, Delos Santos R, Axelrod D, Schnitzler MA, Brennan DC, Tuttle-Newhall JE. Obesity and kidney transplant candidates: how big is too big for transplantation?. *Am J Nephrol*. 2012;36:575-86.
31. Chang S, Jiang J. Association of body mass index and the risk of new-onset diabetes after kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50:1316-25.
32. Martins C, Couto, ECB. Nutrição e transplante renal. In: *Nutrição e o Rim*. Edited by Cristina Martins MCR. 2ª edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. pp. 192-206.

33. Aouqui C, Cuppari L, Kamimura MA, Canziani MEF. Increased visceral adiposity is associated with coronary artery calcification in male patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:610-4.
34. Cordeiro AC, Qureshi AR, Lindholm B, Amparo FC, Tito-Paladino-Filho A, Perini M, et al. Visceral fat and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:152-9.
35. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, et al. Comparative Associations of Muscle Mass and Muscle Strength with Mortality in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1720-8.
36. Pantik C, Cho YE, Hathaway D, Tolley E, Cashion A. Characterization of body composition and fat mass distribution 1 year after kidney transplantation. *Prog Transplant.* 2017;27:10-5.
37. Saxena A, Sharma RK, Gupta A. Graft function and nutritional parameters in stable postrenal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27:356-61.
38. Coroa A, Oliveira JGG, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M, et al. Bioimpedance analysis highlights changes in body composition at the early stages of impairment of kidney transplant function. *J Renal Nutr.* 2004;3(14):157-63.
39. Exterkate L, Slegtenhorst BR, Kelm M, Seyda M, Schuitmaker JM, Quante M, et al. Frailty and transplantation. *Transplantation.* 2016;100:727-33.
40. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56A:M146-56.

41. Buigues C, Juarros-Folgado P, Fernandez-Garrido J, Navarro-Martínez R, Cauli O. Frailty syndrome and pre-operative risk evaluation: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(3):309-321.
42. 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.
43. McAdams-DeMarco MA, Suresh S, Law A, Salter ML, Gimenez LF, Jaar BG, et al. Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: A prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2013;214:224.
44. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Gimenez L, Jaar BG, Walston JD, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:896-901.
45. Kobashigawa J, Dadhania D, Bhorade S, Adey D, Berger J, Bhat G, et al. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2018;1–11. doi: 10.1111/ajt.15198.
46. 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.
47. 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.
48. Singh P, Ng YH, Unruh M. Kidney Transplantation among the elderly: challenges and opportunities to improve outcomes. *Adv Chron Kidney Dis.* 2016;1(23):44-50.

49. McAdams-DeMarco MA, Law A, Tan J, Delp C, King EA, Orandi B, et al. Frailty, mycophenolate reduction, and graft loss in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99:805-10.
50. Haugen CE, Mountford A, Warsame F, Berkowitz R, Bae S, Thomas AG, et al. Incidence, risk factors, and sequelae of post-kidney transplant delirium. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1752-1759.
51. McAdams-DeMarco MA, King EA, Luo X, Haugen C, DiBrito S, Shaffer A, et al. Frailty, length of stay, and mortality in kidney transplant recipients: a national registry and prospective Cohort study. *Ann Surg*. 2016;266(6):1084-1090.
52. Schold JD, Srinivas TR, Howard RJ, Jamieson IR, Meier-Kriesche HU. The association of candidate mortality rates with kidney transplant outcomes and center performance evaluations. *Transplantation*. 2008; 85:1–6.
53. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Functions Laboratories. ATS statement: guidelines for six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
54. Duarte ACG. Avaliação Nutricional, aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu; 2007.
55. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*. 2001;1(2) 3-95.
56. Batistoni SS, Neri AL, Cupertino AP. Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly. *Rev Saude Publica*. 2007;41:598-605.

57. Lustosa LP. Tradução e adaptação transcultural do Minnesota Leisure time physical activities questionnaire em idosos. *Geriatr Gerontol.* 2011;5(2):5.
58. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. A review of: "Anthropometric Standardization Reference Manual". Champaign: Human Kinetics Books; 1988.
59. Organização Mundial de Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997. Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO/NUT/98.1.)
60. Organização Pan-Americana. Encuesta Multicêntrica – Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina e el Caribe – Informe preliminar. In: XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud; 9-11 Jul 2001; Kingston, Jamaica. Kingston: OPAS; 2001.
61. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, King EA, Haugen C, Buta B, et al. Individual frailty components and mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017;101(9):2126-2132.
62. Schopmeyer L, El Moumni M, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Berger SP, Bakker SJL, Pol RA. Frailty has a significant influence on postoperative complications after kidney transplantation-a prospective study on short-term outcomes. *Transpl Int.* 2019 Jan; 32(1):66-74.
63. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Thomas AG, Warsame F, Shaffer AA, Haugen CE, et al: Frailty, inflammatory markers, and waitlist mortality among patients with end-stage renal disease in a prospective cohort study. *Transplantation.* 2018;102(10):1740-1746.
64. Fitzpatrick J, Sozio SM, Jaar BG, Estrella MM, Seggev DL, Parekh RS, et al. Frailty, body composition and the risk of mortality in incident

- hemodialysis patients: The predictors of arrhythmic and cardiovascular risk in end stage renal disease study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018.
65. Koçak T, Nane I, Ander H, Ziylan O, Oktar T, Ozsoy C. Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. *Urol Int*. 2004;72(3):252-6.
66. Streeter EH, Little DM, Cranston DW, Morris PJ. The urological complications of renal transplantation: A series of 1535 patients. *BJU Int*. 2002;90(7):627-634.
67. Kawano PR, Yamamoto HA, Gerra R, Garcia PD, Contti MM, Nga SN, et al. A case report of venous thrombosis after kidney transplantation - We can save the graft? Time is the success factor. *Int J Surg Case Rep*. 2017;36:82-85.
68. Ayvazoglu Soy EH, Akdur A, Kirnap M, Boyvat F, Moray G, Haberal M. Vascular complications after renal transplant: a single-center experience. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(1):79-83.
69. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010;210:901-8.
70. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, et al. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer. *Oncologist*. 2014;19:1268–1275.
71. Robinson TN, Wu DS, Pointer L, Dunn CL, Cleveland JC Jr, Moss M. Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties. *Am J Surg*. 2013;206:544-50.
72. Revenig LM, Canter DJ, Taylor MD, et al. Too frail for surgery? Initial results of a large multidisciplinary prospective study examining

- preoperative variables predictive of poor Surgical Outcomes. *J Am Coll Surg*. 2013;217:665–670.
73. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications—a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213.
74. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-196.
75. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013;258:1–7.
76. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: A significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002; 73: 70–74.
77. Schold JD, Srinivas TR, Guerra G, Reed AI, Johnson RJ, Weiner ID, Oberbauer R, Harman JS, Hemming AW, Meier-Kriesche HU: A “weight-listing” paradox for candidates of renal transplantation? *Am J Transplant* 7: 550–559, 2007.
78. Cannon RM, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR. The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation. *Ann Surg*. 2013;257:978–84.
79. Bardonnaud N, Pillot P, Lillaz J, Delorme G, Chabannes E, Bernardini S, et al. Outcomes of renal transplantation in obese recipients. *Transplant Proc*. 2012;44:2787–91.

80. Begov I, Akkina S, Benedetti E, Tang I. Obesity does not adversely affect the outcomes of kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:261.
81. Lynch RJ, Ranney DN, Shijie C, Lee DS, Samala N, Englesbe MJ. Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation. *Ann Surg.* 2009;250:1014–20.
82. Marcen R, Fernandez A, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rodriguez N, et al. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. *Transplant Proc.* 2007;39:2205–7.
83. Aalten J, Christiaans MH, De Fijter H, Hene R, Homan Van Der Heijde J, Roodnat J, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplant Int.* 2006;19:901–7.
84. Chang SH, Coates PTH, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;84:981–7.
85. Gill J, Johnston O, Dong J, Rose C, Gill J. Novel risk factors for death after kidney transplant failure. *Am J Transplant.* 2013;13:130.
86. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, et al. The role of obesity in kidney transplantation outcome. *Transplant Proc.* 2012;44:1864–8.
87. Pieloch D, Dombrovskiy V, Osband AJ, Lebowitz J, Laskow DA. Morbid obesity is not an independent predictor of graft failure or patient mortality after kidney transplantation. *J Renal Nutr.* 2014;24:50–7.

88. Macauley R. Weighing potential candidates for kidney transplant: the ethics of exclusion for elevated body mass index. *Prog Transplant*. 2012;22:369–73.
89. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, Kay TD, Franzen K, Hawley CM, et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation*. 2002;74:675–81.
90. McGee J, Islam TM, Reid DY, Simms ER, Lee NM, Florman SS, et al. Body mass index does not influence outcomes in African-American kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2008;8:627.
91. von Düring ME, Jenssen T, Bollerslev J, Åsberg A, Godang K, Eide IA, et al. Visceral fat is better related to impaired glucose metabolism than body mass index after kidney transplantation. *Transplant Int*. 2015;28:1162-71.
92. Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I, Takayama T, Nakamura A. Body fat percentage as a marker of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45:1544-7.
93. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, et al: Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010,10: 2644–2651.
94. Tatal E, Sezer S, Uyar ME, Bal Z, Demirci BG, Acar FNO. Evaluation of nutritional status in renal transplant recipients in accordance with changes in graft function. *Transplant Proc*. 2013;45:1418-22.
95. Parhar HS, Durham JS, Anderson DW, Rush B, Prisman E. The association between the nutrition-related index and morbidity following head and neck microsurgery. *Laryngoscope*; 2019, 00:1-6.

96. Gillis C, Wischmeyer PE. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: why, how and what? *Anaesthesia* 2019, 74(1): 27–35.

Milena dos Santos Mantovani

Composição corporal e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Estudo de coorte de três meses.

Anexos

Anexo 1 – Critérios de contra indicação para a realização de bioimpedância e o teste de caminhada.

Bioimpedância segmentar multifrequencial

Contra indicações:

Seguirá as contra indicações conforme manual do aparelho sendo, que contraindica o uso em pessoas que possuem marcapasso e hastes metálicas que não podem ser retiradas do corpo.

Teste de caminhada

Contra indicações:

Absolutas: Angina Instável durante o mês anterior, Infarto agudo do miocárdio no mês anterior ou recente.

Relativas: Frequência cardíaca: > 120 bpm; Pressão Arterial Sistólica: > 180 mmHg, Pressão Arterial Diastólica: > 100 mmHg e arritmias graves nos últimos seis meses.

Anexo 2 – Protocolo cirúrgico, profilaxia contra infecções de sítio cirúrgico e prevenção de complicações vasculares no serviço de transplante renal.

Todos os transplantes renais (TxR) foram realizados em uma única instituição, pela mesma equipe cirúrgica, constituída por seis cirurgiões com reconhecida expertise nesta área de atuação. A técnica cirúrgica empregada foi a mesma, obedecendo aos preceitos clássicos da cirurgia de transplante renal.

Resumidamente, o órgão foi acondicionado extraperitonealmente, na fossa ilíaca contralateral em relação ao rim transplantado, através de uma incisão de Gibson. Nos homens, o cordão espermático foi mobilizado e preservado. Após o rebatimento do peritônio, a veia e a artéria ilíacas externas foram dissecadas e os linfáticos adjacentes cuidadosamente ligados com fio de algodão 4.0. A veia renal foi anastomosada término-lateralmente na veia ilíaca externa com fio de polipropileno 5.0, em sutura contínua, e a artéria renal, suturada à artéria ilíaca externa com polipropileno 6.0, seguindo-se o mesmo princípio descrito para a veia. Para o implante ureteral, utilizou-se a técnica de ureteroneocistostomia anterolateral extravesical, de acordo com a técnica proposta por Lich-Gregoir^{1,2} modificada. Seguindo-se à rigorosa hemostasia local, foi realizada sutura da parede por planos, após o dreno de sucção ter sido locado nas adjacências do rim transplantado. Tanto o dreno quanto o cateter ureteral de Foley foram removidos no quinto dia de pós-operatório.

Com intuito de minimizar a ocorrência de complicações infecciosas relacionadas ao procedimento cirúrgico, um grama de cefalosporina de primeira geração (cefazolina) foi administrado, por via endovenosa, durante a indução anestésica. Um cateter ureteral tipo duplo jota foi deixado por 21 dias em todos os TxR realizados com rins provenientes de doador falecido, de acordo com protocolo do serviço.

Nos casos em que foi necessária a utilização de microcirurgia vascular (artérias duplas ou triplas) e/ou alongamento cirúrgico da veia (rim direito), a profilaxia de trombose vascular foi instituída imediatamente com a administração de 5.000 U de heparina, por via subcutânea, a cada oito horas. No dia seguinte, foi associado o ácido acetilsalicílico (AAS), via oral, na dose

de 100mg/dia. A heparina foi suspensa no sétimo dia pós-operatório e o AAS mantido por 30 dias após a cirurgia.

References

1. Lich RJr, Howerton LW, Davis LA. Recurrent urosepsis in children. J Urol, 86: 554-555, 1961.
2. Gregoir W, Van Regemorter GV. Le reflux vésico-urétéral congénital. Urol Int, 18: 122-123, 1964.

Anexo 3 – Protocolo de prevenção de infecção/reativação do citomegalovírus no serviço de transplante renal.

1. Profilaxia universal: administração de valganciclovir VO 450mg 12/12h ou ganciclovir IV 5mg/Kg 1x/dia endovenoso, com correção para função renal, para todos os pacientes em alto risco (D+/R-), usualmente iniciada de imediato, e continuada por 3-6 meses.
2. Tratamento preemptivo: monitoramento com antigenemia ou PCR em intervalos regulares (semanal) para detecção precoce de replicação viral assintomática, entre 1º e 3º mês após o TxR, podendo-se estender até o 6º mês. Realizado em pacientes de alto risco imunológico, submetidos à indução com timoglobulina. Pacientes em uso de imTOR como imunossupressor de manutenção não são submetidos a estratégias de prevenção, uma vez que o risco de desenvolver infecção é baixo, exceto em pacientes em alto risco (D+/R-).
3. No nosso serviço, consideramos o valor de corte da antigenemia em 02 células.
4. Pacientes D-/R- deve-se atentar para transfusão sanguínea, principalmente se não for deleucocitado, pois aumenta o risco de infecção por CMV.
5. Pacientes tratados para rejeição com timoglobulina, ou pulso com altas doses de corticóide, devem reiniciar profilaxia ou terapia preemptiva por 3 meses.

Anexo 4 – Protocolo de infecção do trato urinário no serviço de transplante renal.

1. Até o 2º mês deve-se tratar todos os casos de bacteriúria assintomática. Tratar todos os casos sintomáticos, com piora de função renal ou pielonefrite histológica.
2. Quando guiado por cultura, o tratamento mínimo é de pelo menos 14 dias.
3. Casos de repetição: investigação com UCM e, se indicado, estudo miccional.

Obs: Está indicada profilaxia universal contra toxoplasmose/pneumocistose com sulfametoxazol/trimetoprim 800/160 mg/dia até retirada de cateter duplo J e manutenção de 400/80 mg/dia após, por tempo indefinido.

Anexo 5 – Parâmetros de normalidade de acordo com referências do equipamento de bioimpedância (BIA) multifrequencial (Inbody®, modelo S10 – Coréia do Sul).



Reference Lists of Normal Range

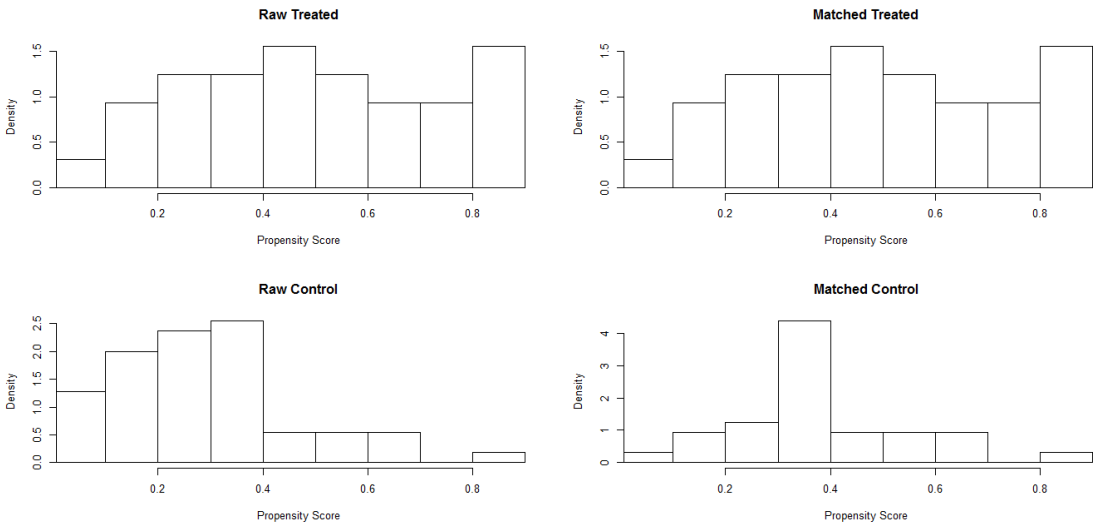
	Output	Journal
1	Body Water	Heyward VH and Stolarczyk LM. Applied Body Composition Assessment. <i>Human Kinetics</i> pp 44, 1996.
2		Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. <i>Am J Clin Nutr</i> 35:1169-1175, 1982.
1	Protein	Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric analysis of body composition: Revision of some quantitative assumptions. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 1963 Sep 26;110:113-40.
2		Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. <i>Am J Clin Nutr.</i> 1992 Jul;56(1):19-28.
3		Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. <i>Am J Clin Nutr</i> 35:1169-1175, 1982.
1	Mineral	Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric analysis of body composition: Revision of some quantitative assumptions. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 110:113-40, 1963.
2		Lohman TG. Advances in Body composition Assessment: Current issues in Exercises “Dual Energy Radiography: Total Body and Regional Composition” <i>Human Kinetics Publishers</i> pp. 25-36.
3		Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. <i>Am J Clin Nutr.</i> 1992 Jul;56(1):19-28.
4		Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. <i>Am J Clin Nutr</i> 35:1169-1175, 1982.
1	Body Fat	Lohman TG. Advanced in body composition assessment - Current issues in exercise science series. Champaign-IL: <i>Human Kinetics.</i> pp 80. 1992.
2		Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. <i>Am J Clin Nutr</i> 35:1169-1175, 1982.
1	Skeletal Muscle Mass	Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, Pierson RN Jr. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. <i>Am J Clin Nutr.</i> 52(2):214-8, 1990.
2		Ito H, Ohshima A, Ohto N, Ogasawara M, Tsuzuki M, Takao K, Hijii C, Tanaka H, Nishioka K. Relation between body composition and age in healthy Japanese subjects. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 55(6):462-70, 2001.
1	Percent Body Fat	Heyward VH and Stolarczyk LM. Applied body composition assessment. <i>Human Kinetics.</i> pp.8.
2		Lohman TG. Advanced in body composition assessment - Current issues in exercise science series. Champaign-IL: <i>Human Kinetics.</i> pp 80. 1992.
3		Lee RD and Nieman DC. Nutritional Assessment(second edition), pp.264.
4		Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. pp.13, 1998.
5		Mahan LK and Escott-stump S. Krause's Food, nutrition & diet therapy 9 th edition. WB Saunders Co. pp 455.
6		Brown JE. Nutrition Now 2nd edition. Wadsworth Publishing Company. pp 9-3. 1999.
7		Tahara Y, Moji K, Aoyagi K, Tsunawake N, Muraki S, Mascie-Taylor CG. Age-related pattern of body density and body composition of Japanese men and women 18-59 years of age. <i>Am J Hum Biol.</i> 14(6):743-52, 2002.
8		Advanced fitness assessment and exercise prescription. Heyward VH. <i>Human Kinetics.</i> pp. 162.

Clinical Research Team, Biospace Co., Ltd.

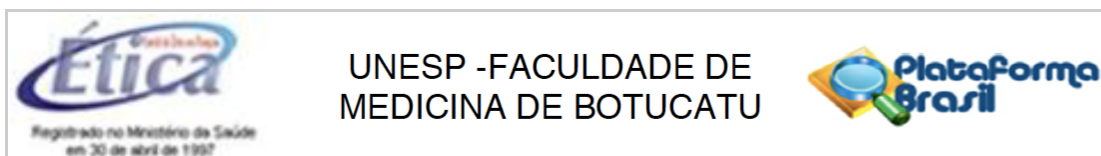
e-mail: clinical@inbody.com

Tel: +82-2-2182-8961

Anexo 7 – Distribuição dos escores de propensão após o pareamento.



ANEXO 6: PARECER CONSUBSTANCIADO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Projeto Principal: Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais.

Subprojeto: Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Estudo de coorte de três meses. Este subprojeto terá como pesquisadora principal a nutricionista Milena dos Santos Mantovani, candidata ao mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais.

Pesquisador: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59232316.2.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.782.708

Apresentação do Projeto:

Trata-se os autos de resposta do pesquisador referente aos questionamentos do parecerista constante no Parecer nº 1.760.163 de 03 de outubro de 2016 do Projeto intitulado "Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Subprojeto: Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Estudo de coorte de três meses".

Os questionamentos foram respondidos de forma adequada e satisfatoriamente, não restando nenhuma pendência.

Objetivo da Pesquisa:

Já relatado no Parecer nº 1.760.163 de 03 de outubro de 2016 pelo CEP.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

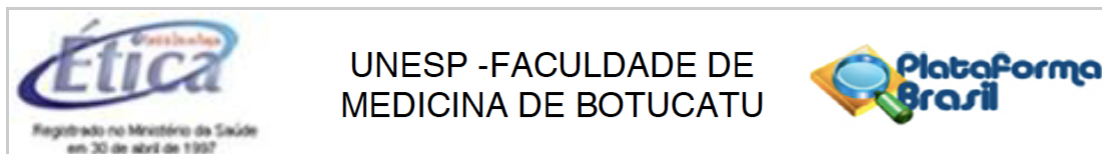
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.782.708

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já relatado no Parecer nº 1.760.163 de 03 de outubro de 2016 pelo CEP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já relatado no Parecer nº 1.760.163 de 03 de outubro de 2016 pelo CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já relatado no Parecer nº 1.760.163 de 03 de outubro de 2016 pelo CEP.

Recomendações:

Entregar Relatório Final de Atividades.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação, sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 20 de Outubro de 2.016, sem necessidade de envio à CONEP, na seguinte conformidade:

Projeto Principal: "Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais", coordenado pelo Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida.

Subprojeto: "Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais. Estudo de coorte de três meses", que será conduzido por Milena dos Santos Mantovani, orientada pelo Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida, com objetivo de Dissertação de Mestrado.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 20/10/2016 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

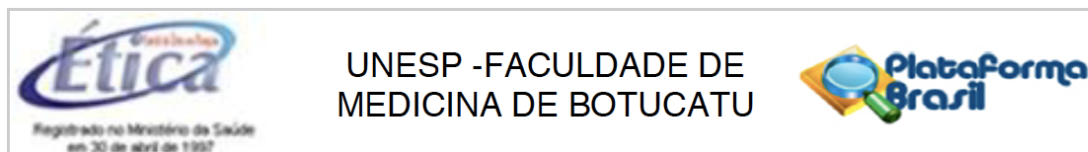
UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.782.708

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_773130.pdf	05/10/2016 17:38:28		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_Parecer_CEP_Milena_assinado.pdf	05/10/2016 17:37:32	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Outros	EAP_TxR_frailty.pdf	27/08/2016 15:41:16	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_TxR_frailty.pdf	25/08/2016 15:39:53	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TxR_Frailty_3_e_12m.pdf	10/08/2016 22:57:29	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_principal_TxR_frailty.pdf	10/08/2016 22:38:25	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Outros	Formulario_TxR_frailty_3_e_12m.pdf	10/08/2016 22:33:14	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Subprojeto_TxR_frailty_3m.pdf	10/08/2016 22:30:33	Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 20 de Outubro de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Apêndices

APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DE COLETA M0

Protocolo de pesquisa: “Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais.”

FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL – M0

Nome do pesquisador avaliador: _____

Data do transplante: ____/____/____

Inclusão no projeto: Sim () Não ()

Crítérios de exclusão: Não se aplica () Idade < 18 anos ()

Não concordou com TCLE () Transplante não exclusivamente renal ()

Contraindicação bioimpedância () Contraindicação teste de força em preensão ()

Contraindicação teste de caminhada () Outro () Especifique _____

Observações: _____

1) Identificação:

a) Número do paciente no estudo: _____

b) Nome completo: _____

c) N° do prontuário HCFMB: _____

d) Idade (anos): _____

e) Cor/raça/etnia (autoclassificação do paciente): Branca () Preta () Parda ()
Amarela () Indígena ()

f) Cor/raça/etnia (classificação do pesquisador): Branca () Preta () Parda ()
Amarela () Indígena ()

2) Dados do receptor:

a) Etiologia da DRC: Glomerulonefrite (não HIV) () HAS () DM () Doença policística ()
Desconhecida () Outras (especifique) _____

b) Paciente em diálise?: Sim () Não ()

c) Tipo de diálise: Hemodiálise () Peritoneal () Não se aplica ()

d) Tempo de diálise contínua (anos): _____

e) N° de transplantes renais prévios: _____

f) Comorbidades e risco imunológico:

a. % de anticorpos contra o painel (% PRA):

b. Infecção pelo HIV: Sim () Não ()

c. PCR – VHC reagente: Sim () Não ()

d. AgHBs reagente: Sim () Não ()

e. Diabetes melito tipo : Sim () Não ()

f. Tabagismo atual: Sim () Não ()

g. Tabagismo prévio: Sim () Não ()

h. Risco cardiovascular: Baixo () Intermediário () Alto ()

i. Internação em enfermaria geral nos últimos 3 meses: Sim () Não ()

j. Internação em UTI nos últimos 3 meses: Sim () Não ()

k. Uso de antimicrobianos nos últimos 3 meses: Sim () Não ()

l. Uso de antimicrobianos no momento do transplante: Sim () Não ()

m. Colonização por bactérias MDR no momento do transplante: Sim () Não ()

- n. Sinais de infecção ativa no pré-TxR imediato: Sim () Não ()
- o. Uso de imunossupressores no pré-TxR imediato: Sim () Não ()**
- p. Estado sorológico CMV: IgG reator Sim () Não () IgM reator Sim () Não ()
- q. Outras comorbidades: Sim () Não ()**
Especificar: _____

3) Dados do transplante renal:

- a. Tempo de isquemia fria (horas): _____
- b. Tempo total de transplante (horas): _____
- c. Adaptação/complicação no *back table*: Arterial Sim () Não () Venosa Sim () Não ()
Ureteral Sim () Não () Outras Sim () Não () Especifique: _____

- d. Complicações do intraoperatório: Hemorragia Sim () Não (). Quantidade Não se aplica () Grande () Média () Pequena (). Outras complicações Sim () Não ()
Especifique: _____

4) Dados do doador:

- a. Vivo () Falecido ()
- b. Causa óbito: _____
- c. Compatibilidade ABO: Sim () Não ()
- d. N° de *mismatch* de HLA: _____
- e. Critério expandido: Sim () Não ()
- f. Estado sorológico CMV: IgG reator Sim () Não () IgM reator Sim () Não ()
- g. Creatinina sérica: Inicial _____ Final _____
- h. Tempo de UTI (dias): _____
- i. Uso de antimicrobianos: Sim () Não (). Especifique quais foram utilizados durante internação: _____
- j. Comorbidades: Sim () Não (). Especifique: _____

5) Imunossupressão introduzida:

- a. Indução: ATG () Dose/kg total _____. Anti-CD25 () Especifique qual _____
Sem indução () Outro () Especifique: _____
- b. Manutenção: FK+EVE+PDN () FK+MMF+PDN () FK+SIR+PDN () Outro ()
Especifique: _____

6) Avaliação Antropométrica:

- a) **Peso:** _____ **Estatura:** _____ **IMC:** _____ **Classificação do IMC:** _____.
- b) **Resultados da BIA – Anexo.**

7) Fragilidade:

- a. **Perda de peso involuntária**
- i. Perdeu peso no último ano? Sim () Não ()
- ii. Foi mais de 4,5 Kg em relação ao seu peso seco? Sim () Não ()
- iii. Quanto perdeu de peso? _____.
- iv. IMC < 18,5 Kg/m²? Sim () Não ()
- Pontua? Sim () Não ()

b. Fraqueza: Triplicata – membro superior dominante.

i. Força da apreensão palmar: _____, _____, _____. Média _____.
Pontua? () sim () não

c. Fadiga – Pensando na última semana, diga a frequência que as seguintes coisas aconteceram com (a) senhor (a): a maioria das vezes ou sempre pontua

i. Sentiu que teve que fazer esforço para das conta das suas tarefas habituais?
() Sim () Não

ii. Não conseguiu levar adiante suas coisas?

() Sim () Não

Pontua? () sim () não

d. Avaliação da velocidade da marcha (Tempo de percurso)

Andar no ritmo normal por 4,6m em triplicata.

1º Medida do percurso: _____

2º Medida do percurso: _____

3º Medida do percurso: _____

Média: _____

Pontua? () sim () não

Questionário Minnessota – Brasil, Rede Fibra

Atividade	Praticou nas duas últimas semanas..	1ª semana	2ª semana	Média de vezes por semana	Tempo por ocasião	
	() sim () não				Horas	Minutos
Seção A: Caminhada						
1-Caminhada recreativa?						
2-Caminhada para o trabalho?						
3-Use de escadas quando o elevador está disponível?						
4-Caminhada ecológica?						
5-Caminhada com mochila?						
6- Alpinismo/escalando montanhas?						
7-Ciclismo recreativo - pedalando por prazer?						
8-Dança- salão, quadrilha, e/ou discoteca, danças regionais?						
10-Dança/ginástica – aeróbica, balé?						
11 – Hipismo/andando a cavalo?						
Seção B: Exercícios de condicionamento						
12- Exercícios domiciliares?						
13- Exercícios de clube /academia?						
14- Combinação de caminhada/ corrida leve?						

15- Corrida?						
16- Musculação?						
Seção C: Atividades aquáticas						
17 – Esqui aquático?						
18 – Velejando em competição?						
19- Canoagem ou remo recreativo?						
20- Canoagem ou remo em competição?						
21- Canoagem em viagem de acampamento?						
22- Natação em piscina (15m)?						
23 – Natação em praia?						
24- Mergulho autônomo?						
25- Mergulho livre?						
Seção D: Atividades de inverno						
26- Esquiar na montanha?						
27- Esquiar no plano?						
28- Patinação no gelo ou sobre rodas?						
29- Trono ou tobogã?						
Seção E: Esportes						
30- Boliche?						
31- Voleibol?						
32- Tênis de mesa?						
33- Tênis individual?						
34- Tênis em dupla?						
35- Basquete, sem jogo (bola ao cesto)?						
36- Jogo de basquete?						
37- Basquete, como juiz?						
38- Handebol?						
39- Squash?						
40- Futebol?						
41- Golf?						
42- Dirigir carro de golf?						
43 – Caminhada, tirando os tacos do carro?						
44 – Caminhada carregando os tacos?						
Seção F: Atividades no jardim e horta						
45 – Cortar grama dirigindo carro de cortar grama?						
46- Cortar grama andando atrás do cortador motorizado?						
47 - Cortar grama empurrando cortador manual?						
48- Tirando mato e cultivando jardim/horta?						
49 – Afogar, cavando e cultivando o jardim/horta?						
50- Trabalho com ancinho na grama?						
51-Remoção de neve/ terra com pá?						
Seção G: Atividades de reparos domésticos						
52- Carpintaria em						

oficina?						
53- Pintura interna de casa ou colocação de papel de parede?						
54- Carpintaria do lado de fora de casa?						
55- Pintura exterior de casa?						
Seção H: Pesca						
56- Pesca em margem de rio?						
57 – Pesca em correnteza com botas?						
Seção I: Outras atividades						

Resultado: _____ Kcal

Pontua? Sim () Não ()

FRAGILIDADE: _____ pontos

Classificação: _____

APÊNDICE 2: PROTOCOLO DE COLETA M1

Protocolo de pesquisa: “Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais.”

FICHA DE AVALIAÇÃO 3 MESES

Nome do pesquisador avaliador: _____

Data da avaliação: ____/____/____

Data do transplante: ____/____/____

Inclusão no projeto: Sim () Não ()

Crterios de exclusão: Não se aplica () Idade < 18 anos ()

Não concordou com TCLE () Transplante não exclusivamente renal ()

Contraindicação bioimpedância () Contraindicação teste de força em preensão ()

Contraindicação teste de caminhada () Outro () Especifique: _____

Observações: _____

8) Identificação:

g) Número do paciente no estudo: _____

h) Nome completo: _____

i) Nº do prontuário HCFMB: _____

9) Evolução do receptor:

a. Vivo () Falecido () Data do óbito: Não se aplica () Data ____/____/____ Tempo até óbito após o transplante (meses) _____

b. Causa do óbito: Não se aplica (). Causa infecciosa: Sim () Não () Causa não infecciosa: Sim () Não (). Especifique: _____

c. Complicações de sítio cirúrgico: Sim () Não () Não se aplica _____. Causa Infecciosa Sim () Não () Causa Não Infecciosa Sim () Não () Especifique: _____

d. Complicações infecciosas (exceto de sítio cirúrgico): Sim () Não () Não se aplica (). ITU Sim () Não () CMV reativação Sim () Não () CMV doença Sim () Não () Pneumonia hospitalar Sim () Não () Infecção de cateter ou fístula AV Sim () Não () Outras Sim () Não () Especifique: _____

e. Complicações não infecciosas (exceto de sítio cirúrgico e relacionadas ao enxerto): Sim () Não (). IAM Sim () Não () AVEi ou AVEh Sim () Não () SHUa Sim () Não () TVP/TEP Sim () Não () Outras Sim () Não () Especifique: _____

f. Trombose do enxerto: Sim () Não (). Especifique: Não se aplica () Arterial Sim () Não () Venosa Sim () Não ()

- g. Reinternação em enfermaria/PS: Sim () Não (). N° de internações: ____
- h. Reinternação em UTI: Sim () Não (). N° de internações: ____
- i. Perda do enxerto: Sim () Não (). Data da perda do enxerto: Não se aplica (). Data ____/____/____. Tempo até perda do enxerto após o transplante (meses) ____.
- Especifique as causas: Não se aplica () Rejeição aguda: Sim () Não ()
- Trombose: Sim () Não () Infecção: Sim () Não () Outras: Sim () Não ()
- Especifique: _____

- j. Rejeição aguda do enxerto: Sim () Não (). N° de episódios: ____ Especifique as causas: Rejeição aguda celular: Sim () Não () N° de episódios: ____ Rejeição aguda humoral: Sim () Não () N° de episódios: ____ Rejeição aguda mista: Sim () Não () N° de episódios: ____ Observação: _____

- k. Creatinina sérica: Inicial _____ Final _____
- l. Clearance de creatinina estimado: (MDRD): _____ mL/min () Em diálise.

- 10) Imunossupressão: Houve troca de esquema: Sim () Não (). Esquema em uso: FK+EVE+PDN () FK+MMF+PDN () FK+SIR+PDN () Outro () Especifique: _____

11) Avaliação Antropométrica:

- c) Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____ Classificação do IMC: _____.
- d) Resultados da BIA – Anexo.

12) Fragilidade:

a. Perda de peso involuntária

- i. Perdeu peso no último ano? Sim () Não ()
- ii. Foi mais de 4,5 Kg em relação ao seu peso seco? Sim () Não ()
- iii. Quanto perdeu de peso? _____.
- iv. IMC < 18,5 Kg/m²? Sim () Não ()

Pontua? Sim () Não ()

b. Fraqueza: Triplicata – membro superior dominante.

- ii. Força da apreensão palmar: _____, _____, _____. Média _____. Pontua? () sim () não

c. Fadiga – Pensando na última semana, diga a frequência que as seguintes coisas aconteceram com (a) senhor (a): a maioria das vezes ou sempre pontua

- i. Sentiu que teve que fazer esforço para das conta das suas tarefas habituais? () Sim () Não
- ii. Não conseguiu levar adiante suas coisas? () Sim () Não

Pontua? () sim () não

d. Avaliação da velocidade da marcha (Tempo de percurso)

Andar no ritmo normal por 4,6m em triplicata.

1º Medida do percurso: _____

2º Medida do percurso: _____

3º Medida do percurso: _____

Média: _____

Pontua? () sim () não

Questionário Minnessota – Brasil, Rede Fibra

Atividade	Praticou nas duas últimas semanas.. () sim () não	1ª semana	2ª semana	Média de vezes por semana	Tempo por ocasião	
					Horas	Minutos
Seção A: Caminhada						
1-Caminhada recreativa?						
2-Caminhada para o trabalho?						
3-Uso de escadas quando o elevador está disponível?						
4-Caminhada ecológica?						
5-Caminhada com mochila?						
6- Alpinismo/escalando montanhas?						
7-Ciclismo recreativo - pedalando por prazer?						
8-Dança- salão, quadrilha, e/ou discoteca, danças regionais?						
10-Dança/ginástica – aeróbica, balé?						
11 – Hipismo/andando a cavalo?						
Seção B: Exercícios de condicionamento						
12- Exercícios domiciliares?						
13- Exercícios de clube /academia?						
14- Combinação de caminhada/ corrida leve?						
15- Corrida?						
16- Musculação?						
Seção C: Atividades aquáticas						
17 – Esqui aquático?						
18 – Velejando em competição?						
19- Canoagem ou remo recreativo?						
20- Canoagem ou remo em competição?						
21- Canoagem em viagem de acampamento?						
22- Natação em piscina (15m)?						
23 – Natação em praia?						
24- Mergulho autônomo?						
25- Mergulho livre?						
Seção D: Atividades de inverno						
26- Esquiar na montanha?						
27- Esquiar no plano?						
28- Patinação no gelo ou sobre rodas?						
29- Trono ou tobogã?						
Seção E: Esportes						
30- Boliche?						

31- Voleibol?						
32- Tênis de mesa?						
33- Tênis individual?						
34- Tênis em dupla?						
35- Basquete, sem jogo (bola ao cesto)?						
36- Jogo de basquete?						
37- Basquete, como juiz?						
38- Handebol?						
39- Squash?						
40- Futebol?						
41- Golf?						
42- Dirigir carro de golf?						
43 – Caminhada, tirando os tacos do carro?						
44 – Caminhada carregando os tacos?						
Seção F: Atividades no jardim e horta						
45 – Cortar grama dirigindo carro de cortar grama?						
46- Cortar grama andando atrás do cortador motorizado?						
47 - Cortar grama empurrando cortador manual?						
48- Tirando mato e cultivando jardim/horta?						
49 – Afofar, cavando e cultivando o jardim/horta?						
50- Trabalho com ancinho na grama?						
51-Remoção de neve/terra com pá?						
Seção G: Atividades de reparos domésticos						
52- Carpintaria em oficina?						
53- Pintura interna de casa ou colocação de papel de parede?						
54- Carpintaria do lado de fora de casa?						
55- Pintura exterior de casa?						
Seção H: Pesca						
56- Pesca em margem de rio?						
57 – Pesca em correnteza com botas?						
Seção I: Outras atividades						

Resultado: _____ Kcal

Pontua? Sim () Não ()

FRAGILIDADE: _____ pontos

Classificação: _____

APÊNDICE 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012

Pesquisa - Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais.

CONVIDO, **o** **Senhor** **(a)**

_____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Estado nutricional e fragilidade como preditores de complicações infecciosas e não infecciosas em pacientes transplantados renais”, que será desenvolvido por mim, Milena dos Santos Mantovani, nutricionista, com orientação do Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida, médico infectologista do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem.

Estou estudando como o estado nutricional e a fragilidade dos pacientes podem interferir nos resultados finais do transplante renal. Para participar deste estudo, precisaria que o (a) senhor (a) fosse submetido (a) aos procedimentos listados abaixo, neste momento e a cada 3 meses (durante seu atendimento de rotina no ambulatório), até que se complete o período de um ano após o transplante:

1. **Avaliação antropométrica:** medida de peso, altura e composição corporal (quanto seu corpo possui de gordura, músculo e água) por meio de um aparelho específico chamado bioimpedância elétrica.
2. **Entrevista:** responder a uma entrevista sobre suas atividades físicas diárias, disposição e perda de peso, com duração de aproximadamente 10 minutos.
3. **Medida de força:** através de aparelho que mede a força do aperto de mão.
4. **Teste de caminhada:** durante o qual deverá caminhar por 4,5 metros, em seu ritmo normal. Será marcado o tempo que leva para realizar este percurso.

Os procedimentos a serem realizados estão detalhados no final deste documento. O tempo total para cada participação nesta pesquisa será de 15 minutos a cirurgia do transplante não sofrerá atrasos devido a sua participação.

Solicito, também, consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas, como dados sobre a diálise, doenças anteriores, exames laboratoriais, tipos de medicamentos utilizados, internações hospitalares e sobre a evolução do seu transplante renal.

Poderá haver certo desconforto ao realizar as medidas de peso, altura, medida de força e os testes de bioimpedância e de caminhada, porém, estes procedimentos somente serão realizados se não houver qualquer tipo de contraindicação. Além disso, o (a) senhor (a) poderá parar os procedimentos a qualquer momento. Todos os seus dados pessoais serão mantidos em sigilo.

O benefício em participar desta pesquisa será nos auxiliar a tentar identificar o quanto o estado nutricional e a fragilidade dos pacientes podem interferir na boa evolução do transplante renal. Deste modo, futuramente talvez possamos indicar de forma mais segura se um paciente está preparado, ou não, para ser submetido ao transplante renal.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária, e que, mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

ORIENTAÇÕES DETALHADAS SOBRE A AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E TESTE DE CAMINHADA.

A avaliação antropométrica será realizada através da medida de seu peso, altura e composição corporal.

A composição corporal será calculada por um aparelho chamado bioimpedância elétrica. Caso não haja contraindicações para a realização do exame, o (a) Sr (a) deverá subir na plataforma do aparelho com os pés separados e segurar as hastes do aparelho, de forma a não encostar os braços no tronco, por alguns segundos. É rápido e indolor.

Existem recomendações prévias para a realização da bioimpedância elétrica que devem ser seguidas:

- retirar todos os objetos metálicos de seu corpo;***
- não ter ingerido bebida alcoólica nas últimas 48h antes;***
- não ter praticado atividade física intensa nas últimas 24h antes;***
- evitar o consumo de bebidas que contenham cafeína (café, chá preto, coca-cola, etc)***

24h antes;

- quando possível, urinar 30 minutos antes;***
- permanecer em repouso deitado por 8 a 10 minutos antes do início da avaliação da composição corporal.***

A medida de força será realizada através de um aparelho chamado dinamômetro, que mede a força da sua mão ao apertá-lo. Esta medida será realizada três vezes seguidas.

No teste de velocidade de caminhada o Sr. (a) deverá caminhar em um corredor por 4,5 metros, em seu ritmo próprio, podendo diminuir o ritmo, parar e repousar a qualquer momento. Será marcado o tempo que levará para realizar este percurso.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609, que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 11:30 e das 14:00 às 17:00 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Após terem sido sanadas todas as minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

⇒

Participante da Pesquisa

Nome do Pesquisador: Milena dos Santos Mantovani

Endereço: Departamento de Doenças Tropicais e de Diagnóstico por Imagem. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. 18.618-687 - Botucatu, SP. Telefone: 55 (14) 3880-12 81. E-mail: mi_smantovani@hotmail.com

Nome do Orientador: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida. Endereço: Departamento de Doenças Tropicais e de Diagnóstico por Imagem. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu. 18.618-687 - Botucatu, SP. Telefone: 55 (14) 3880-12 81. E-mail: ralmeida@fmb.unesp.br.