

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta  
tese será disponibilizado  
somente a partir de 01/07/2024.



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

Milena dos Santos Mantovani

**Fragilidade como preditora de desfechos no  
transplante renal. Estudo de coorte de 12 meses.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador (a): Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida  
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Prof. Dra. Julhiany de Fátima da Silva

**Botucatu**

**2022**

Milena dos Santos Mantovani

**Fragilidade como preditora de complicações no transplante renal. Estudo de coorte de 12 meses.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

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

COORIENTADORA: Prof. Dra. Julhiany de Fátima da Silva

**Botucatu**  
**2022**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Mantovani, Milena dos Santos.

Fragilidade como preditora de complicações no transplante renal : estudo de coorte de 12 meses / Milena dos Santos Mantovani. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

Coorientador: Julhiany de Fátima da Silva

Capes: 40500004

1. Transplante de rins. 2. Fragilidade. 3. Estudos de coortes. 4. Avaliação de resultados (Cuidados médicos).

Palavras-chave: Desfechos; Fragilidade; Transplante renal.

# Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais ***Claudinei Mantovani*** e ***Maria Neide Ribeiro dos Santos Mantovani***, sem vocês o apoio incondicional de vocês eu não teria alcançado essa conquista.

Aos meus irmãos ***Vinícius dos Santos Mantovani*** e ***Gustavo dos Santos Mantovani***, meus melhores amigos e parceiros de vida.

Ao meu avó ***Milton Mantovani*** (*in memoriam*), seus ensinamentos e amor, me auxiliaram e fortaleceram.

# Agradecimentos

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

Um agradecimento especial a todos os **pacientes** que aceitaram participar da pesquisa, sem a confiança de vocês eu não teria desenvolvido esse trabalho. Aprendi tanto ao compartilhar esse projeto com vocês, obrigada pela troca e confiança.

Agradeço a minha mãe, **Maria Neide Ribeiro dos Santos Mantovani**, minha heroína e guerreira, obrigada por todos ensinamentos e exemplos a mim transmitidos.

Gostaria de agradecer também ao meu pai **Claudinei Mantovani**, que de maneira leve e divertida sempre me deu subsídios para continuar a minha caminhada.

Agradeço também aos meus irmãos **Vinícius dos Santos Mantovani** e **Gustavo dos Santos Mantovani**, por todos os momentos que estiveram comigo, pela amizade, pelo amparo, risadas e companheirismo.

Um agradecimento especial a todos **funcionários da enfermagem e do ambulatório de transplantes** do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, sempre estavam dispostos a me ajudar com um sorriso no rosto e com um café.

Agradeço ao meu orientador **Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida** por todo auxílio e conhecimento a mim transmitidos no desenvolvimento do trabalho, obrigada pela paciência.

Agradeço a coorientadora **Julhiany de Fátima da Silva** pelo amparo e ensinamentos.

Gostaria de agradecer imensamente aos meus amigos **Fernanda, Juliana, Livia, Henrique, Alexandre, Jonas, Bruno, Daniel, Gabriel, Guilherme e Daniele**, que me deram amparo para dar continuidade a esse projeto, pelos momentos de descontração e desabafos.

Agradeço o auxílio na coleta do presente trabalho e a amizade da aluna de iniciação científica **Nyara Coelho de Carvalho**.

Agradeço ao doutor **Luis Gustavo Modelli de Andrade**, que auxiliou em todas as etapas deste projeto.

Gostaria de agradecer o Dr. **Marcos Ferreira Minicucci**, pelo auxílio no desenvolvimento da tese.

Agradeço o auxílio da nutricionista Dra. **Nara Aline Costa**, que esteve me auxiliando desde o mestrado.

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”, equipe do Serviço de Nutrição, dos 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.

# Epígrafe

*“Em minhas preces de todo dia, sempre peço coragem e paciência. Coragem para continuar superando as dificuldades do caminho naqueles que não me compreendem. E paciência para não me entregar ao desânimo diante das minhas fraquezas.”*

**(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. Apesar dos critérios clássicos para realização do TxR estarem bem estabelecidos na literatura, a fragilidade, uma medida de reserva fisiológica, vem se mostrando como ferramenta bastante aplicável e recomendada para prever desfechos relevantes nesta população. Contudo, não foram identificados estudos nacionais utilizando esta ferramenta. Do mesmo modo, poucos estudos avaliaram a evolução da fragilidade e seus componentes após o TxR, gerando resultados conflitantes. **Objetivo:** Avaliar a fragilidade como preditora de desfechos 12 meses após o TxR, assim como a sua evolução. **Metodologia:** Foi realizado um estudo prospectivo observacional que incluiu indivíduos com idade  $\geq 18$  anos, submetidos ao TxR no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu entre março de 2017 e março de 2018. Foram excluídos indivíduos com transplantes combinados e os que possuíam critérios que não permitissem a aplicação do escore de fragilidade. Todos os participantes foram avaliados na admissão para a cirurgia do TxR, momento em que foram coletados dados demográficos, clínicos, antropométricos, laboratoriais e sobre o TxR. Nesse mesmo momento, também foi calculado o escore de fragilidade, de acordo com Fried *et al.* Doze meses após o TxR, foram coletados dados relativos aos desfechos rejeição aguda do enxerto, perda do enxerto, taxa de filtração glomerular estimada final e óbito, além do escore de fragilidade. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 87 pacientes. Desses, 16,1% foram classificados como frágeis pré-TxR. Não houve significância estatística na associação entre a fragilidade pré-TxR e os desfechos estudados após 12 meses. Houve redução de 69,9% (15,6% versus 4,7%;  $p = 0,023$ ) na proporção de indivíduos frágeis ao final do período de seguimento de 12 meses após o TxR. Dentre os componentes da fragilidade, a perda de peso foi o componente que demonstrou melhora estatisticamente significativa neste período (34,4% versus 6,3%;  $p < 0,001$ ). Mantiveram-se não

frágeis 84,4% dos pacientes, nenhum paciente evoluiu para a fragilidade, 4,7% dos pacientes permaneceram frágeis e 10,9% deixaram de ser frágeis no período estudado. **Conclusão:** A fragilidade não foi capaz de predizer os desfechos rejeição aguda do enxerto, perda do enxerto, taxa de filtração glomerular estimada final e óbito na casuística e período de seguimento avaliados. Houve redução de 69,9% na proporção de indivíduos frágeis ao final do período de seguimento de 12 meses após o TxR. Dentre os componentes da fragilidade, a perda de peso foi o componente que demonstrou melhora estatisticamente significativa neste período.

# Abstract

**Introduction:** Today, kidney transplantation (KTx) is the best therapeutic alternative for end-stage chronic kidney disease patients. During the screening of patients for KTx, careful assessments are performed to minimize unfavorable outcomes. Although the classic eligibility criteria for KTx are well established in the literature, frailty, a measure of the physiological reserve, has been used for predicting relevant outcomes for this population. However, we did not identify studies that used this tool in a Brazilian series. Similarly, few studies have evaluated the transition of frailty state and its components after KTx. **Objective:** To assess frailty as a predictor of outcomes and evaluate the transitions in physical frailty phenotype 12 months after KTx. **Methods:** We conducted a prospective and longitudinal study that included patients aged  $\geq$  18 years who underwent KTx between March 2017 and March 2018. We excluded patients with combined transplants and those who had criteria that did not allow the application of the frailty score. All patients were evaluated at the time of admission for KTx. Demographic, clinical, anthropometric, laboratory, and KTx data were collected from medical records and interviews with the patients. The frailty score was simultaneously calculated. Twelve months after KTx, we evaluated the outcomes of acute graft rejection, graft loss, estimated glomerular filtration rate, and death. In addition, we calculated the frailty score. **Results:** The study included 87 patients. Of these, 16.1% were classified as frail at the admission for KTx. There was no statistical significance in the association between pre-KTx frailty and the outcomes studied after 12 months. There was a 69.9% reduction (15.6% versus 4.7%;  $p = 0.023$ ) in the proportion of frail individuals at the end of the 12-month follow-up period. Among the frailty components, weight loss showed a statistically significant improvement (34.4% versus 6.3%;  $p < 0.001$ ). 84.4% of the patients remained non-frail, no patient progressed to frailty, 4.7% remained frail, and 10.9% were no longer frail at the end of the follow-up period. **Conclusion:** Frailty did not predict the outcomes of acute graft rejection, graft loss, estimated glomerular filtration rate, and death at the end of the study follow-up period. There was a 69.9% reduction in frail

patients 12 months after KTx. Weight loss was the component of frailty that showed a statistically significant improvement within this period.

# Lista de abreviaturas

AgHbs – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B  
AVE – Acidente vascular encefálico  
CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)  
DM – Diabetes mellitus  
DRC – Doença renal crônica  
FK – Tacrolimo  
FRE – Função retardada do enxerto  
GNC – Glomerulonefrite crônica  
HAS – Hipertensão arterial sistêmica  
HCFMB – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu  
HLA – *Human leukocyte antigen*  
IC – Intervalo de confiança  
IMC – Índice de massa corporal  
IRCT – Insuficiência renal crônica terminal  
MPS – Micofenolato sódico  
imTOR – Inibidor de *mammalian target of rapamycin*  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde  
PCR – Reação em cadeia da polimerase  
PDN – Prednisona  
RHP – Reinternação hospitalar precoce  
TCE – Trauma crânio-encefálico  
TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada  
TRS – Terapia renal substitutiva  
TxR – Transplante renal

# Sumário

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>06</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>07</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>32</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>35</b>

# Introdução

## Transplante renal

O primeiro transplante de órgãos bem sucedido foi realizado em Boston, MA, EUA, em 23 de dezembro de 1954. Foi um transplante de rim entre gêmeos idênticos, que trouxe uma nova modalidade de terapia renal substitutiva (TRS)<sup>1,2</sup>.

Nas últimas décadas, houve um crescente aumento nos incentivos e investimentos direcionados ao transplante renal (TxR)<sup>3-5</sup>. Tais investimentos resultaram no aumento do número de transplantes e na maior sobrevida do enxerto, conseqüente ao uso de melhores imunossupressores, técnicas cirúrgicas mais aprimoradas, melhor compreensão e controle de fenômenos imunológicos e infectológicos, além da conservação dos órgãos mais eficaz<sup>3-5</sup>. Em decorrência dessas mudanças, nota-se o aumento da faixa etária dos indivíduos submetidos ao TxR e o conseqüente incremento do número de comorbidades associadas<sup>3-5</sup>.

Atualmente, o TxR é considerado a melhor alternativa terapêutica para os pacientes no estágio final da doença renal crônica (DRC). A taxa de mortalidade de pacientes em diálise mostra-se mais elevada, quando comparada com a dos transplantados renais<sup>6,7</sup>.

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 prazo<sup>8</sup>.

O programa brasileiro de transplantes de órgãos evoluiu muito nas últimas décadas e, provavelmente, seja o maior programa público de transplantes a nível mundial, realizando cerca de 95% dos transplantes pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>4,9</sup>.

Apesar da visível evolução no cenário do TxR, ainda há uma crescente lacuna entre a demanda de indivíduos em lista de espera e a quantidade de oferta do órgão<sup>10</sup>. No Brasil, em 2017, seriam necessários 12.365 TxR para

suprir a demanda de pacientes em lista. Porém, nesse 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 diálise<sup>11</sup>.

Para que o TxR seja realizado, existem alguns 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-TxR<sup>5</sup>.

Apesar de todas as avaliações e condutas preventivas pré-TxR, os transplantados renais estão sujeitos a inúmeras e importantes complicações, sejam de caráter infeccioso, ou não<sup>5,12</sup>.

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 renal<sup>12</sup>. 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 intensa<sup>12</sup>.

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 óbito<sup>13-16</sup>.

## **Fragilidade**

A fragilidade é uma medida de reserva fisiológica caracterizada pelo declínio multidimensional dos sistemas fisiológicos. Ela está associada à desregulação imunológica, induzindo a um estado pró-inflamatório, que tem como consequência uma resposta imune prejudicada<sup>17</sup>. Consequentemente, há comprometimento funcional, cognitivo e imunológico, envelhecimento acelerado e incapacidade para lidar com fatores estressores físicos. A fragilidade sobrepõe-se à presença de comorbidades e ao envelhecimento,



porém, apresenta-se como fator preditor independente de desfechos desfavoráveis, como incapacidades, quedas, diminuição da mobilidade, hospitalização, complicações pós-operatórias, redução de qualidade de vida, declínio cognitivo e óbito<sup>17-21</sup>.

Ainda não há um consenso sobre as causas da fragilidade, pois ela engloba múltiplos processos que se conectam. O desequilíbrio dos sistemas imunológico, nervoso, muscular, metabólico e endócrino, associado a fatores como comorbidades, epigenética, estilo de vida, meio ambiente, nível socioeconômico, desnutrição, estresse, sedentarismo e atividade mental levam ao desenvolvimento da fragilidade<sup>22</sup>.

Na fragilidade, ocorre uma desregulação do sistema imune, levando a um estado pró-inflamatório relacionado ao desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, caracterizado por níveis séricos elevados de interleucina-6, proteína-C reativa, receptor de fator de necrose tumoral-alfa e proteínas do sistema complemento<sup>17,22</sup>.

A inflamação relaciona-se com a redução da síntese e da atividade do fator de crescimento, que é essencial para a regeneração muscular e a manutenção da integridade muscular. A inflamação também leva à perda de massa muscular através da diminuição da captação de aminoácidos de cadeia longa ramificada e da desregulação da reatividade endotelial. A consequente perda de fibras do tipo II e o aumento da massa de gordura resultam em sarcopenia e no desenvolvimento da fragilidade<sup>23</sup>.

No sistema endócrino-metabólico, pode ocorrer a diminuição dos níveis de vitamina D, perda de força e massa muscular e baixos níveis de testosterona, o que pode auxiliar na perda muscular, redução da densidade óssea e levar a capacidades cognitivas comprometidas. Pode ocorrer, ainda, o aumento de cortisol e resistência insulínica<sup>18</sup>.

A fragilidade no sistema nervoso leva ao aumento da atividade simpática e o comprometimento do controle autonômico cardíaco, além da perda de neurônios alfa-motores, predispondo à perda muscular e dinapenia<sup>22</sup>.

A fragilidade, portanto, engloba uma rede complexa de fatores e o conhecimento desses é fundamental para traçar estratégias para defini-la e gerenciá-la<sup>22</sup>.

## Fragilidade no transplante renal

Apesar dos 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 resultados adversos no período pós-transplante e para a tomada de decisão de inclusão na lista de transplante<sup>17,18,24</sup>.

A fragilidade foi inicialmente descrita e validada em populações geriátricas. Entretanto, esta vem se mostrando bastante aplicável e recomendada para populações de pacientes em estágio final da DRC e em transplantados renais, uma vez que auxilia na previsão de eventos adversos e também pode ser um instrumento avaliado durante a inclusão de pacientes em lista de TxR<sup>7,17,25</sup>.

Tais populações parecem dividir muitos mecanismos patogênicos da fragilidade, como o estado pró-inflamatório, com produção exacerbada de citocinas inflamatórias, e desregulação dos sistemas imune, neuroendócrino e neuromuscular, podendo levar à ocorrência de desnutrição energética proteica, sarcopenia e anorexia, resultando em envelhecimento acelerado<sup>18,26-28</sup>.

Ainda não foi identificada a metodologia mais adequada para a avaliação da fragilidade no transplante renal<sup>29</sup>. Atualmente, a ferramenta de Fried *et al.*<sup>20</sup> é a mais utilizada na literatura e essa tem sido estudada como fator preditor de desfechos do TxR.

Chu *et al.*<sup>30</sup> mostraram que indivíduos que evoluíram com piora da fragilidade enquanto em lista para o TxR apresentaram maior risco de mortalidade e maior tempo de permanência hospitalar após o TxR.

A função retardada do enxerto (FRE) 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<sup>17,18,26</sup>.

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<sup>31</sup>. Na amostra analisada, 31% dos indivíduos frágeis tiveram que ser readmitidos no hospital, trazendo consequências econômicas ao serviço<sup>31</sup>.

A presença simultânea de fragilidade e depressão no momento do TxR foi associada a maior tempo de internação, falência do enxerto censurada para o óbito e mortalidade mais elevada, mostrando a sinergia entre depressão e a fragilidade<sup>32</sup>.

A fragilidade também se mostrou como preditora de mortalidade em receptores de TxR adultos e idosos<sup>33,34</sup>.

A fragilidade associou-se, ainda, à intolerância à imunossupressão, à ocorrência de delírio e ao maior tempo de internação inicial após o TxR<sup>35-37</sup>.

Estudo recente, resultante da dissertação de mestrado da autora da presente tese, identificou a associação entre a fragilidade pré-TxR e complicações cirúrgicas do TxR, constatando que a fragilidade também é um item relevante na avaliação de pacientes que vivem em países em desenvolvimento<sup>38</sup>.

Uma meta-análise mostrou que 17,1% dos pacientes apresentavam-se frágeis no momento da admissão para o TxR<sup>17</sup>. Entretanto, poucos estudos avaliaram a evolução da fragilidade e seus componentes após o TxR<sup>39-41</sup>, gerando resultados conflitantes.

A literatura atual mostra a fragilidade como uma nova ferramenta a ser explorada na área do TxR. Apesar da relevância da fragilidade no contexto do TxR, há poucos dados na literatura sobre a temática, constatando-se, ainda, que a grande maioria dos dados disponíveis derivam de um único grupo de pesquisadores<sup>26,30-33,35,37,41,42</sup>, concentrando pacientes em dois centros transplantadores americanos. A carência de estudos que avaliaram a fragilidade como preditora de desfechos, assim como a sua evolução após o TxR, especialmente utilizando casuística nacional, justificaram o presente estudo.

## Conclusões

A fragilidade, avaliada no momento da admissão para o TxR pela metodologia de Fried *et al.*<sup>20</sup>, não foi capaz de prever os desfechos rejeição aguda do enxerto, perda do enxerto, TFGe final e óbito no período de seguimento de 12 meses após o TxR.

Houve redução estatisticamente significativa da proporção de pacientes frágeis no período de seguimento de 12 meses após o TxR.

## Referências

1. Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant.* 2011;11:419.
2. Garcia GG, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *J Bras Nefrol.* 2012;34(1):1-7.
3. Chapman JR. Progress in transplantation: Will it be achieved in big steps or by marginal gains? *Am J Kidney Dis.* 2017;69(2):287-95.
4. 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(2):162-9.
5. 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>.
6. 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(23):1725-30.
7. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(4):708-14.
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(10):2093-109.
9. Andrade LGM, Garcia PD, Contti MM, Silva AL, Banin VB, Duarte JC, et al. The 600 kidney transplants performed at the Botucatu Medical School Hospital - UNESP: changes over. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):194-200.

10. 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(3):280-6.
11. Associação Brasileira de Transplantes de Orgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). *RBT.* 2020;4:1-89.
12. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:3-8.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-S155.
14. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial.* 2005;18(6):505-10.
15. Buttigieg J, Agius-Anastasi A, Sharma A, Halawa A. Early urological complications after kidney transplantation: an overview. *World J Transplant.* 2018;8(5):142-49.
16. 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.
17. Quint EE, Zogaj D, Banning LBD, Benjamens S, Annema C, Bakker SJL, et al. Frailty and kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Direct.* 2021;7(6):e701.
18. Exterkate L, Slegtenhorst BR, Kelm M, Seyda M, Schuitemaker JM, Quante M, et al. Frailty and transplantation. *Transplantation.* 2016;100(4):727-33.
19. Chu NM, Gross AL, Shaffer AA, Haugen CE, Norman SP, Xue QL, et al. Frailty and Changes in Cognitive Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(2):336-345.
20. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-M156.
21. 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):309-21.

22. Junius-Walkera U, Onderb G, Soleymanic D, Wiese B, Albainad O, et al. The essence of frailty: A systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *European Journal of Internal Medicine*. 2018; 56: 3-10.
23. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-522.
24. Harhay MN, Rao MK, Woodside KJ, Johansen KL, Lentine KL, et al. An overview of frailty in kidney transplantation: measurement, management and future considerations. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(7):1099-112.
25. Haugen CE, Chu NM, Ying H, Warsame F, Holscher CM, Desai NM, et al. Frailty and access to kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):576-82.
26. 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(2):190-93.
27. 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.
28. 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(6):896-901.
29. 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*. 2019;19(4):984-994.
30. Chu NM, Deng A, Ying H, Haugen CE, Garonzik Wang JM, Segev DL, et al. Dynamic frailty before kidney transplantation: Time of measurement matters. *Transplantation*. 2019;103(8):1700-04.
31. 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(8):2091-95.

32. Konel JM, Warsame F, Ying H, Haugen CE, Mountford A, Chu NM, et al. Depressive symptoms, frailty, and adverse outcomes among kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2018;32(10):e13391.
33. 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(1):149-54.
34. Singh P, Ng YH, Unruh M. Kidney Transplantation among the elderly: Challenges and opportunities to improve outcomes. *Adv Chron Kidney Dis*. 2016;23(1):44-50.
35. 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(4):805-10.
36. 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(6):1752-59.
37. 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*. 2017;266(6):1084-90.
38. Dos Santos Mantovani M, Coelho de Carvalho N, Archangelo TE, Andrade LGM, Filho SPF, Cavalcante RS, et al. Frailty predicts surgical complications after kidney transplantation. A propensity score matched study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229531.
39. McAdams-DeMarco MA, Isaacs K, Darko L, et al. Changes in frailty after kidney transplantation. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2152-57.
40. Quint EE, Schopmeyer L, Banning LBD, Moers C, Moumni ME, et al. Transitions in frailty state after kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2020;405(6):843-50.
41. Chu NM, Ruck J, Chen X, Xue QL, Norman SP, Segev DL, et al. Long-term trajectories of frailty and its components after kidney transplantation [published online ahead of print, 2022 Feb 20]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;glac051.



42. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H, Warsame F, Haugen CE, et al. Frailty and postkidney transplant health-related quality of life. *Transplantation*. 2018;102(2):291-99.
43. Batistoni SS, Neri AL, Cupertino AP. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos brasileiros [Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly]. *Rev Saude Publica*. 2007;41(4):598-605.
44. Lustosa LP, Pereira DS, Dias RC, Britto RR, Parentoni NA, Pereira LSM. Translation and cultural adaptation of the Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire in community-dwelling older people. *Geriatr Gerontol Aging*. 2011;5(2):57-65.
45. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. A review of: "Anthropometric Standardization Reference Manual". Champaign: Human Kinetics Books; 1988.
46. World Health Organization. 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.).
47. Organização Pan-Americana. Encuesta Multicêntrica – Salud Beinestar y Envejecimiento (SABE) na América Latina e el Caribe – Informe preliminar. In: XXXVI Reunión del Comitê Asesor de Ivestigaciones na Salud; 9-11 Jul 2001; Kingston, Jamaica. Kingston: OPAS; 2001.
48. 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 Suppl 2:3-95.
49. Chang SH, McDonald SP. Post-kidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. *Transplantation*. 2008;85(10):1443-48.
50. Chan W, Chin SH, Whittaker AC, Jones D, Kaur O, Bosch JA, et al. The Associations of Muscle Strength, Muscle Mass, and Adiposity With Clinical Outcomes and Quality of Life in Prevalent Kidney Transplant Recipients. *J Ren Nutr*. 2019;29(6):536-547.
51. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Phillips AC, Borrows R. Obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr*. 2014;24(1):1-12.

52. Lafranca JA, IJermans JN, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015;12(13):111.
53. Moreau K, Desseix A, Germain C, Merville P, Couzi L, Thiébaud R, Chauveau P. Evolution of body composition following successful kidney transplantation is strongly influenced by physical activity: results of the CORPOS study. *BMC Nephrol.* 2021;18;22(1):31.
54. Menna Barreto APM, Barreto Silva MI, Pontes KSDS, Costa MSD, Rosina KTC, Souza E, Bregman R, Klein MRST. Sarcopenia and its components in adult renal transplant recipients: prevalence and association with body adiposity. *Br J Nutr* 122(12):1386-1397.
55. Yanishi M, Kinoshita H, Tsukaguchi H, Kimura Y, Koito Y, Jino E, et al. Dual Energy X-ray Absorptiometry and Bioimpedance Analysis are Clinically Useful for Measuring Muscle Mass in Kidney Transplant Recipients With Sarcopenia. *Transplant Proc.* 2018;50(1):150-154.
56. 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(12):2644-51.
57. Costa NA, Minicucci MF, Pereira AG, de Paiva SAR, Okoshi MP, Polegato BF, et al. Current perspectives on defining and mitigating frailty in relation to critical illness. *Clin Nutr.* 2021;40(11):5430-37.
58. Fogg C, Fraser SDS, Roderick P, de Lusignan S, Clegg A, Brailsford S, et al. The dynamics of frailty development and progression in older adults in primary care in England (2006-2017): a retrospective cohort profile. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):30.
59. Palmer K, Vetrano DL, Padua L, Romano V, Rivoiro C, Scelfo B, et al. Frailty syndromes in persons with cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2019;10:1255.
60. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and multimorbidity: A systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 ;74(5):659-66.
61. Lorenz EC, Kennedy CC, Rule AD, LeBrasseur NK, Kirkland JL, Hickson LJ. Frailty in CKD and transplantation. *Kidney Int Rep.* 2021;6(9):2270-80.

62. Kosoku A, Uchida J, Iwai T, Shimada H, Kabei K, Nishide S, Maeda K, Kabata D, Shintani A, Nakatani T. Frailty is associated with dialysis duration before transplantation in kidney transplant recipients: A Japanese single-center cross-sectional study. *Int J Urol.* 2020;27(5):408-14.