



**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, Lívia, 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 ≥ 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

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

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)^{1,2}.

Nas últimas décadas, houve um crescente aumento nos incentivos e investimentos direcionados ao transplante renal (TxR)³⁻⁵. Tais investimentos resultaram no aumento do número de transplantes e na maior sobrevida do enxerto, conseqüente ao uso de melhores imunossuppressores, técnicas cirúrgicas mais aprimoradas, melhor compreensão e controle de fenômenos imunológicos e infectológicos, além da conservação dos órgãos mais eficaz³⁻⁵. Em decorrência dessas mudanças, nota-se o aumento da faixa etária dos indivíduos submetidos ao TxR e o conseqüente incremento do número de comorbidades associadas³⁻⁵.

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^{6,7}.

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 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)^{4,9}.

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 órgão¹⁰. 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 diálise¹¹.

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-TxR⁵.

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^{5,12}.

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 renal¹². 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 intensa¹².

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 óbito¹³⁻¹⁶.

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 prejudicada¹⁷. 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 óbito¹⁷⁻²¹.

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 fragilidade²².

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^{17,22}.

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 fragilidade²³.

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 insulínica¹⁸.

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 dinapenia²².

A fragilidade, portanto, engloba uma rede complexa de fatores e o conhecimento desses é fundamental para traçar estratégias para defini-la e gerenciá-la²².

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^{17,18,24}.

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^{7,17,25}.

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^{18,26-28}.

Ainda não foi identificada a metodologia mais adequada para a avaliação da fragilidade no transplante renal²⁹. Atualmente, a ferramenta de Fried *et al.*²⁰ é a mais utilizada na literatura e essa tem sido estudada como fator preditor de desfechos do TxR.

Chu *et al.*³⁰ 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^{17,18,26}.

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 hospitalar³¹. Na amostra analisada, 31% dos indivíduos frágeis tiveram que ser readmitidos no hospital, trazendo consequências econômicas ao serviço³¹.

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 fragilidade³².

A fragilidade também se mostrou como preditora de mortalidade em receptores de TxR adultos e idosos^{33,34}.

A fragilidade associou-se, ainda, à intolerância à imunossupressão, à ocorrência de delírio e ao maior tempo de internação inicial após o TxR³⁵⁻³⁷.

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 desenvolvimento³⁸.

Uma meta-análise mostrou que 17,1% dos pacientes apresentavam-se frágeis no momento da admissão para o TxR¹⁷. Entretanto, poucos estudos avaliaram a evolução da fragilidade e seus componentes após o TxR³⁹⁻⁴¹, 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^{26,30-33,35,37,41,42}, 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.

Objetivos

Objetivo Geral

- Avaliar a fragilidade como preditora de desfechos e sua evolução 12 meses após o transplante renal.

Objetivos Específicos

- Estudar a associação entre a fragilidade no momento da admissão para o TxR e os seguintes desfechos após 12 meses:
 - Rejeição aguda do enxerto.
 - Perda do enxerto.
 - Função renal final.
 - Óbito.
- Avaliar a evolução da fragilidade 12 meses após o TxR.

Métodos

Desenho de estudo

Foi realizado um estudo de coorte que investigou a associação entre a fragilidade pré-TxR e os desfechos rejeição aguda do enxerto, perda do enxerto, função renal final e óbito após 12 meses. Também foi avaliada a evolução da fragilidade e seus componentes imediatamente antes do TxR e 12 meses após.

Local do estudo

O estudo incluiu receptores de transplantes renais realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), 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 HCFMB realiza, em média, 140 transplantes por ano, sendo cerca de 80% utilizando-se doadores falecidos.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos ao transplante renal entre março de 2017 a março 2018.

Foram excluídos indivíduos submetidos a transplante combinado de órgãos. Indivíduos com amputações e outras condições físicas que impediram o teste de caminhada ou o teste de força de preensão manual, assim como os pacientes com deficiências cognitivas significativas que foram incapazes de compreender e responder os questionários da pontuação da fragilidade, também foram excluídos do estudo.

Variáveis

Todos os participantes foram avaliados na admissão para o TxR, momento em que foram coletados dados referentes a informações demográficas, clínicas, antropométricas, laboratoriais e sobre o TxR. Neste mesmo momento (M0), também foi calculado o escore de fragilidade. Doze meses após o TxR (M1), foram coletados dados relativos aos desfechos rejeição aguda do enxerto, perda do enxerto, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) final e óbito, além do escore de fragilidade. Para a coleta dos dados no momento M1, considerou-se o intervalo entre 11 e 13 meses após o TxR. As fichas utilizadas para a coleta dos dados nos momentos M0 e M1 encontram-se, respectivamente, nos apêndices 1 e 2.

Os dados demográficos, clínicos, antropométricos, laboratoriais e relacionados ao TxR foram extraídos dos sistemas de arquivos médicos do HCFMB e durante entrevista com os participantes.

Duas pesquisadoras foram responsáveis pela coleta de dados relativos ao escore de fragilidade, sendo uma nutricionista (autora da presente tese), a qual realizou 90,8% das avaliações e uma estudante de enfermagem, responsável por 9,2% das avaliações. O escore de fragilidade utilizado foi baseado em Fried *et al.*²⁰. O escore é dividido entre os componentes perda de peso, força muscular, sensação de exaustão, lentificação da marcha e diminuição da atividade física. O apêndice 3 descreve detalhadamente os cinco componentes avaliados. Os itens sensação de exaustão e diminuição da atividade física foram adaptados e validados para a população brasileira^{43,44}. 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. Uma pontuação de 3 a 5 definiu-se como frágil, igual a 2 como fragilidade intermediária e de 0 a 1 como não frágil²⁰.

A avaliação antropométrica foi realizada na admissão para o TxR. 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 al.*⁴⁵. O índice de massa

corpórea (IMC) foi utilizado para a classificação do estado nutricional, referindo-se à medida da massa corpórea total, calculado através da relação do peso pela altura elevada ao quadrado. Foi utilizada a classificação do IMC da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁴⁶ para adultos e da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS)⁴⁷ para os idosos (Apêndice 4).

Definições e protocolos do Serviço de Transplante

Considerou-se apenas as rejeições agudas do enxerto comprovadas por biópsia.

A perda do enxerto foi definida como falência irreversível do enxerto, caracterizada pelo retorno à diálise de longo prazo e à suspensão do esquema imunossupressor. Foi considerada a perda do enxerto censurada para o óbito.

A TFGe foi calculada pela equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).

Considerou-se a mortalidade por qualquer etiologia.

Doadores com critério expandido foram definidos como aqueles com idade igual ou superior a 60 anos, ou com idade entre 50-59 anos que apresentassem pelo menos dois entre três fatores de risco: morte resultante de um acidente vascular cerebral, histórico de hipertensão arterial sistêmica e creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL.

A classificação de risco cardiovascular foi adaptada de Kasiske *et al.*⁴⁸.

A profilaxia cirúrgica padrão utilizada foi cefazolina 1g endovenosa, em dose única, durante a indução anestésica. Foi indicado o uso oral profilático de sulfametoxazol/trimetoprim (400/80 mg), diariamente, para todos os transplantados renais, sendo iniciado imediatamente após o TxR e mantido indefinidamente.

Análise estatística

O presente estudo é uma subanálise de uma coorte mais ampla, a partir da qual se avaliou a fragilidade como preditora de desfechos infecciosos e não infecciosos em transplantados renais. Logo, o cálculo do tamanho amostral utilizado foi realizado a partir do estudo de Dos Santos Mantovani *et al.*³⁸, o qual se baseou no desfecho complicações cirúrgicas, resultando em 68 pacientes.

Os dados foram expressos como média \pm DP, mediana (incluindo os quartis inferior e superior) ou porcentagem. As comparações entre dois grupos para variáveis contínuas foram realizadas usando o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney. As comparações entre dois grupos para variáveis categóricas foram feitas usando o teste χ^2 ou teste exato de Fisher. A comparação entre fragilidade e seus componentes antes e após o transplante renal foi realizada pelo teste de McNemar ou Wilcoxon.

A análise dos dados foi realizada com o software SigmaPlot para Windows v12.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA). Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Ética em pesquisa

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (CAAE: 59232316.2.0000.5411). (Anexo 1).

Resultados

População estudada

No período de março de 2017 a março de 2018, 131 pacientes foram submetidos ao TxR no HCFMB. Destes, 87 (66,4%) foram incluídos no estudo no momento M0. O número de pacientes incluídos na análise estatística no momento M1 variou de acordo com o desfecho estudado. Foram incluídos 64 pacientes na análise da evolução da fragilidade entre M0 e M1. A figura 1 mostra o fluxograma de inclusão e exclusão no estudo.

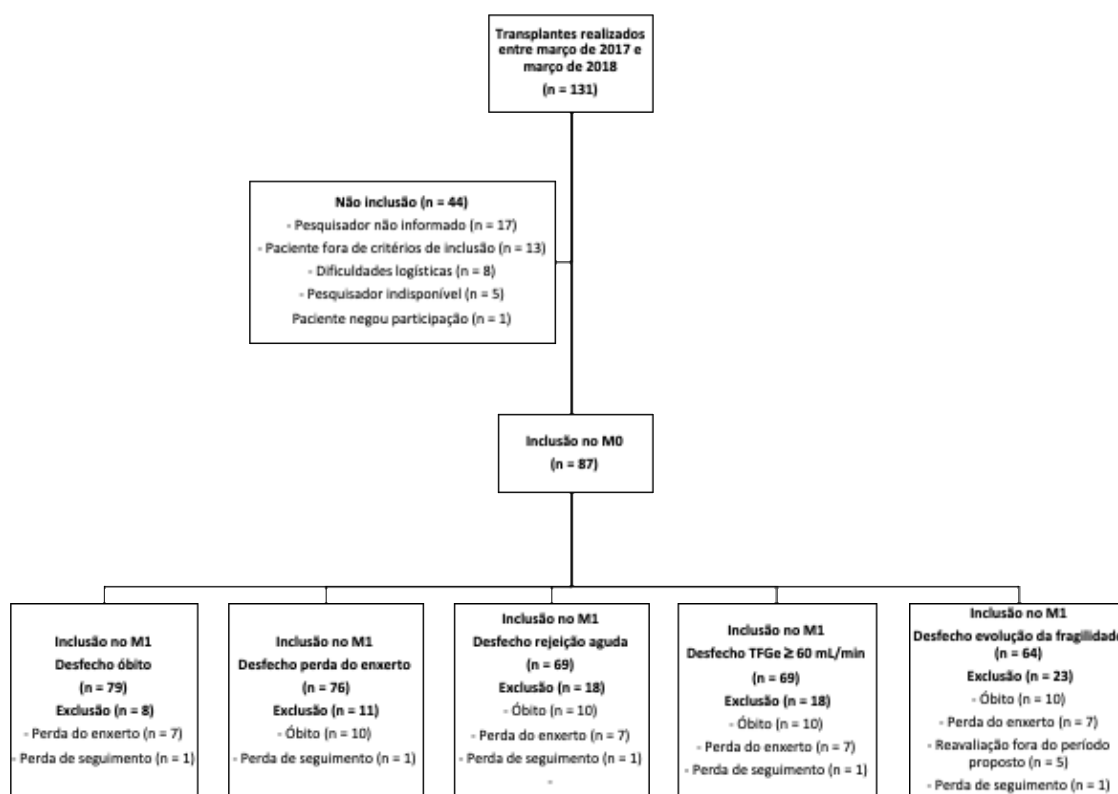


Figura 1. Fluxograma de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo. M0, momento 0 (admissão para o transplante renal); M1, momento 1 (12 meses após o transplante renal); TFG_e, taxa de filtração glomerular estimada.

A tabela 1 mostra os dados demográficos, antropométricos, clínicos, laboratoriais e relacionados ao transplante dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a presença ou não de fragilidade.

Tabela 1. Dados demográficos, antropométricos, clínicos, laboratoriais e relacionados ao transplante dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a presença ou não de fragilidade.

Características	População total	Fragilidade		Valor de p
	(n = 87)	Sim (n = 14)	Não [‡] (n = 73)	
Idade (a)*	44,9 ± 12,2	47,6 ± 15,3	44,4 ± 11,6	0,372
Sexo Masculino (%)	58,6	35,7	63,0	0,109
Cor branca (%)	51,7	57,1	50,7	0,880
Etiologia da DRC (%)				
Indeterminada	33,3	21,4	35,6	
Outras	27,6	35,7	26,0	
HAS	21,8	28,6	20,5	0,342
DM	10,3	0,0	12,3	
Glomerulonefrite	6,9	14,3	5,5	
Tipo de diálise (%)				
Hemodiálise	81,6	92,9	79,4	
Peritoneal	14,9	7,1	16,4	0,469
Preemptivo	3,4	0,0	4,1	
Tempo de diálise (m)**	28 [14-45]	24 [13-57]	29 [14-44]	0,790
Diabetes pré-TxR (%)	13,8	7,1	15,1	0,681
Risco cardiovascular (%)				
Baixo	70,1	57,1	72,6	0,339
Intermediário + alto	29,9	42,9	27,4	
Retransplante (%)	3,4	7,1	2,7	0,413
Mismatches de HLA (n)**	3 [2-4]	3 [3-3,3]	3 [2-4]	0,890
PRA classe I (%)**	0 [0-10]	0 [0-67,3]	0 [0-2]	0,198
Tipo de doador (%)				
Vivo	21,8	21,4	21,9	1,000
Falecido	78,2	78,6	78,1	
IMC (kg/m²)*	25,7 ± 4,6	25,6 ± 5,4	25,8 ± 4,4	0,915
Doador critério expandido (%)[†]	29,4	36,4	28,1	0,719
Tempo de isquemia fria (h)*[†]	23,2 ± 3,7	22,8 ± 3,3	23,2 ± 3,7	0,735
Terapia de indução da IS (%)				
Timoglobulina	96,6	92,9	97,3	0,413
Sem indução	3,4	7,1	2,7	
Terapia de manutenção da IS (%)				
FK+imTOR+PDN	64,4	64,3	64,4	
FK+MPS+PDN	32,2	28,6	32,9	0,695
Outras	3,4	7,1	2,7	
FRE (%)	53,0	61,5	51,4	0,713

a = anos; DRC = doença renal crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; m = meses; TxR = transplante renal; HLA = *Human leukocyte antigen*; n = número de participantes; PRA = panel reactive antibody; IMC = índice de massa corporal; h = horas; IS = imunossupressão; FK = tacrolimo; imTOR = inibidor de *mammalian target of rapamycin*; MPS = micofenolato sódico; PDN = prednisona; FRE = função retardada do enxerto.

* Média ± desvio padrão; ** Mediana [1^o quartil – 3^o quartil]; [†] Apenas doadores falecidos; [‡] Fragilidade intermediária + não frágil.

Houve predomínio de indivíduos de cor branca (51,7%) e do sexo masculino (58,6%). A média de idade foi de $44,9 \pm 12,2$ anos. A etiologia da doença renal crônica (DRC) predominante foi a indeterminada (33,3%). A TRS mais utilizada foi a hemodiálise (81,6%) e o tempo mediano de TRS pré-TxR foi de 28 meses. Predominaram os transplantes realizados a partir de doadores falecidos (78,2%). Não houve diferença estatística entre os dados avaliados na tabela 1 quando se compararam indivíduos frágeis e não frágeis (agrupados em fragilidade intermediária + não frágeis) na admissão para o TxR. Outras características gerais dos pacientes e seus doadores encontram-se na tabela 1.

Fragilidade pré-transplante renal

A tabela 2 mostra a classificação da fragilidade dos pacientes incluídos no estudo no momento da admissão para o TxR, assim como seus diferentes componentes.

Foram classificados como frágeis 14 (16,1%) pacientes e 73 (83,9%) pacientes classificaram-se como não frágeis (agrupados em fragilidade intermediária + não frágeis). Quando foram consideradas, individualmente, as três classificações da fragilidade, 63,2% dos pacientes mostraram-se não frágeis, 20,7% possuíam fragilidade intermediária e 16,1% foram classificados como frágeis.

Dentre os componentes da fragilidade, destacaram-se a baixa atividade física (46,0%), a perda de peso (32,2%) e a força muscular reduzida (32,2%).

A mediana de pontos do escore de fragilidade foi igual a 1.

Tabela 2. Classificação da fragilidade no momento da admissão para o transplante renal e seus componentes.

Fragilidade	n = 87
Classificação da fragilidade (%)	
Frágil	16,1
Fragilidade intermediária	20,7
Não frágil	63,2
Componentes da fragilidade (%)	
Perda de peso	32,2
Força muscular reduzida	32,2
Sensação de exaustão	20,7
Atividade física reduzida	46,0
Lentificação da marcha	4,6
Pontos totais no escore*	1 [1-2]

* Mediana [1º quartil – 3º quartil].

Fragilidade e desfechos do TxR

A tabela 3 mostra a análise univariada da associação entre a fragilidade e seus componentes pré-TxR com os desfechos rejeição aguda, taxa de filtração glomerular estimada, perda do enxerto e óbito 12 meses após o TxR.

Não houve associação estatisticamente significativa entre a fragilidade e seus componentes pré-TxR e os desfechos avaliados 12 meses após o TxR.

Tabela 3. Análise univariada da associação entre a fragilidade e seus componentes pré-TxR com os desfechos rejeição aguda, taxa de filtração glomerular estimada, perda do enxerto e óbito 12 meses após o transplante renal.

	Rejeição aguda (n = 69)			TFGe \leq 60 mL/min (n = 69)			Perda do enxerto (n = 76)			Óbito (n = 79)		
	Sim (n = 7)	Não (n = 62)	P	Sim (n = 39)	Não (n = 30)	P	Sim (n = 7)	Não (n = 69)	P	Sim (n = 10)	Não (n = 69)	P
Dados da fragilidade												
Fragilidade (%)	0,0	16,1	0,582	15,4	13,3	1,000	28,6	14,5	0,304	20,0	14,5	0,644
Classificação da fragilidade (%)												
Frágil	0,0	16,1		15,4	13,3		28,6	14,5		20,0	14,5	
Fragilidade intermediária	28,6	19,4	0,487	23,1	16,7	0,749	28,6	20,3	0,470	20,0	20,3	0,900
Não frágil	71,4	64,5		61,5	70,0		42,9	65,2		60,0	65,2	
Componentes da fragilidade (%)												
Perda de peso	42,9	30,6	0,672	33,3	30,0	0,973	42,9	31,9	0,678	30,0	31,9	1,000
Força muscular reduzida	0,0	30,6	0,178	33,3	20,0	0,338	42,9	27,5	0,406	60,0	27,5	0,065
Sensação de exaustão	0,0	22,6	0,330	20,5	20,0	0,803	28,6	20,3	0,634	20,0	20,3	1,000
Atividade física reduzida	42,9	41,9	1,000	46,2	36,7	0,585	57,1	42,0	0,460	70,0	42,0	0,172
Lentificação da marcha	14,3	32,3	0,278	0,0	10,0	0,077	14,3	4,3	0,326	0,0	4,3	1,000
Pontos totais no escore (n)*	1 (0-2)	1 (0-2)	0,648	1 (0-2)	1 (0-2)	0,681	2 (1-3)	1 (0-2)	0,220	2 (1-2,3)	1 (0-2)	0,213

TFGe = taxa de filtração glomerular estimada. * Mediana (1° quartil – 3° quartil).

Evolução da fragilidade 12 meses após o TxR

A tabela 4 mostra a evolução da classificação da fragilidade e de seus componentes entre o momento da admissão para o TxR e 12 meses após.

Tabela 4. Evolução da classificação da fragilidade e de seus componentes entre o momento da admissão para o transplante renal (M0) e 12 meses após (M1).

	M0 (n = 64)	M1 (n = 64)	p
Fragilidade (%)	15,6	4,7	0,023
Componentes da fragilidade (%)			
Perda de peso	34,4	6,3	< 0,001
Força muscular reduzida	28,1	26,6	1,000
Sensação de exaustão	18,8	25,0	0,502
Atividade física reduzida	40,6	31,3	0,327
Lentificação da marcha	4,7	3,1	1,000
Pontos totais no escore*	1 [0-2]	1 [0-2]	0,069

M0 = Momento da admissão para o transplante renal; M1 = Doze meses após o transplante renal.

* Mediana [1º quartil – 3º quartil].

Dentre os 64 pacientes que completaram o período de seguimento do estudo, houve redução estatisticamente significativa na proporção de indivíduos frágeis. No momento da admissão para o TxR, 15,6% dos pacientes encontravam-se frágeis, enquanto que, 12 meses após, 4,7% classificavam-se como frágeis ($p = 0,023$). Quando se considerou a mediana da pontuação total do escore de fragilidade, não foi identificada diferença significativa entre os momentos M0 e M1. Dentre os componentes da fragilidade, a perda de peso mostrou-se significativamente menos presente 12 meses após o TxR (34,4% versus 6,3%; $p = <0,001$). O índice de massa corporal médio (IMC) em M1 foi significativamente maior do que em M0 ($27,6 \pm 4,8$ vs. $25,5 \pm 4,7$, $p < 0,001$).

A tabela 5 mostra a proporção de pacientes que evoluíram entre os estados frágil e não frágil no período de 12 meses de seguimento.

Tabela 5. Transição entre os estados frágil e não frágil no período de 12 meses de seguimento.

Transição da fragilidade [†]			
Estável não frágil	Não frágil para frágil	Estável frágil	Frágil para não frágil
54 (84,4)	0 (0,0)	3 (4,7)	7 (10,9)

* Classificação: Não frágil 0 a 2 pontos; frágil \geq 3 pontos.

[†] Resultados expressos em número (%).

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.

A tabela 6 mostra a proporção de pacientes que evoluíram com estabilidade, piora ou melhora da fragilidade durante o período de 12 meses de seguimento, de acordo com a classificação e a pontuação total do escore de fragilidade.

Tabela 6. Transição da classificação e da pontuação total do escore de fragilidade durante o período de 12 meses de seguimento.

	Transição da fragilidade [†]		
	Estável	Menos frágil	Mais frágil
Classificação*	35 (54,7)	17 (26,5)	12 (18,8)
Pontuação do escore	19 (29,7)	31 (48,4)	14 (21,9)

* Classificação: Não frágil, 0 a 1 ponto; fragilidade intermediária, 2 pontos; frágil, \geq 3 pontos.

[†] Resultados expressos em número (%).

Para 54,7% dos pacientes incluídos, a classificação da fragilidade permaneceu a mesma. Em 26,5% dos casos, houve mudança da classificação indicando menor fragilidade e, em 18,8% dos indivíduos, houve mudança da classificação indicando maior fragilidade.

Quando se considerou a pontuação do escore de fragilidade, 29,7% dos pacientes permaneceram com a mesma pontuação, houve redução da pontuação em 48,4% dos casos e, em 21,9% dos indivíduos, essa pontuação elevou-se.

Discussão

Nesse estudo prospectivo observacional de 87 pacientes, em centro único, 16,1% dos pacientes foram classificados como frágeis na admissão para o TxR. Não foi identificada associação entre a fragilidade e os desfechos mortalidade, perda do enxerto, TFGe final e rejeição aguda do enxerto, e houve uma redução estatisticamente significativa de 69,9% na proporção de indivíduos frágeis ao final do período de seguimento de 12 meses.

Em relação aos dados demográficos, a idade média da população estudada foi de $44,9 \pm 12,2$ anos, posicionando-se no limite inferior dentre os estudos incluídos na revisão sistemática de Quint *et al.*¹⁷, cuja idade média situou-se entre 44 e 54 anos. Prevaleceu o sexo masculino na população estudada, dado semelhante ao encontrado na literatura¹⁷. O tipo de transplante prevalente no presente estudo foi o de doador falecido, cuja proporção (78,2%) mostrou-se superior à identificada em estudos sobre fragilidade na população transplantada americana^{31,33,39}. A diabetes mellitus esteve presente em 13,8% da população estudada no período pré-transplante, proporção inferior à publicada na literatura¹⁷.

Não houve significância estatística na associação entre fragilidade pré-TxR e a ocorrência de rejeição aguda no presente estudo. Não foram identificados estudos que tivessem avaliado a associação da fragilidade com esse desfecho. O mesmo ocorreu com a associação entre a fragilidade pré-TxR e a TFGe 12 meses após o TxR.

McAdams-DeMarco *et al.*³⁵ avaliaram 525 pacientes, mostrando que pacientes frágeis foram mais susceptíveis aos efeitos adversos do micofenolato, necessitando redução da sua dosagem e, conseqüentemente, foram expostos a um risco aumentado de perder o enxerto. Entretanto, esses autores não avaliaram de forma direta a associação entre a fragilidade e a perda do enxerto³⁵. No presente estudo, não foi identificada associação entre a fragilidade e a ocorrência de perda do enxerto no período de 12 meses após o TxR.

McAdams-DeMarco *et al.*³³ acompanharam 537 transplantados renais em um centro transplantador americano, durante cinco anos, com o intuito de

estudar a associação entre a fragilidade pré-TxR e a ocorrência de óbitos durante o seguimento. Foi identificado um risco independente de óbito 2,17 vezes maior (IC 95%: 1,01-4,65; $p = 0,047$) em pacientes frágeis submetidos ao TxR, quando comparado aos indivíduos não frágeis. Contudo, quando se considerou o período de seguimento de 12 meses após o TxR, não foi identificada diferença estatística na sobrevida entre indivíduos frágeis e não frágeis que se encontravam na faixa etária de 45 a 64 anos. No presente estudo, a média de idade dos pacientes incluídos foi semelhante ($44,9 \pm 12,2$) e também não foi identificada a associação entre fragilidade e mortalidade 12 meses após o TxR.

No presente estudo, a prevalência de indivíduos frágeis no momento do TxR (16,1%) mostrou-se semelhante à identificada na metanálise de Quint *et al.*¹⁷ (17,1%). McAdams-DeMarco *et al.*⁴² observaram que 37,0% dos 443 pacientes avaliados no momento do TxR classificavam-se como frágeis ou intermediariamente frágeis, dado também semelhante ao encontrado na presente casuística (36,8%).

McAdams-DeMarco *et al.*³⁹, avaliando 349 transplantados renais provenientes de centro único americano, mostraram que a prevalência de fragilidade elevou de 19,8%, antes do TxR, para 33,3% após um mês, e para 27,7% após dois meses de TxR. Três meses após o TxR, a proporção de indivíduos frágeis alcançou 17,2%, redução estatisticamente significativa de 13,1%, quando comparada ao momento imediatamente antes do TxR, sugerindo que a fragilidade nesta população não é um estado irreversível.

McAdams-DeMarco *et al.*³⁹ também constataram que, três meses após o TxR, 44,8% dos pacientes apresentaram-se menos frágeis e 25,0% mais frágeis. Esses dados mostraram-se bastante semelhantes aos identificados no presente estudo, que utilizou período de seguimento mais prolongado, de 12 meses.

Identificamos apenas um estudo⁴¹ que utilizou a ferramenta de Fried *et al.*²⁰ para avaliar a trajetória da fragilidade e de seus componentes em transplantados renais a longo prazo. Este estudo observou 1336 transplantados renais provenientes de dois centros americanos e demonstrou que a chance da ocorrência de fragilidade reduziu nos primeiros 2,5 anos após o TxR, especificamente ocorrendo melhora nos componentes peso, atividade

física e sensação de exaustão. Contudo, após 2,5 anos de transplante, observou-se redução da força e da atividade física, elevando a chance de fragilidade nesta população. Apesar deste estudo⁴¹ não apresentar dados específicos do momento 12 meses após o TxR, os dados do presente estudo corroboraram a redução da fragilidade nos anos iniciais após o TxR. Diferenças no tempo de acompanhamento, tamanho da amostra e as características da população podem justificar a ausência de melhora em outros componentes além da perda de peso no presente estudo⁴¹. Embora o estudo citado não tenha apresentado dados específicos para período de seguimento de 12 meses após o TxR, os dados do presente estudo corroboram a redução da fragilidade nos primeiros anos após o TxR.

Quint *et al.*⁴⁰ analisaram a evolução da fragilidade em uma população de 176 transplantados renais nos primeiros 12, 24 e 36 meses, utilizando a ferramenta *Groningen Frailty Indicator*. A proporção de indivíduos frágeis no momento da admissão para o TxR (17,0%) mostrou-se semelhante à encontrada no presente estudo (16,1%) e, também, à identificada na metanálise de Quint *et al.*⁴⁰ (17,1%). Contudo, esses autores observaram resultados conflitantes aos de Chu *et al.*⁴¹ e aos do presente estudo quando se avaliou a evolução da fragilidade após o TxR. Após o período médio de 22,8 meses de seguimento, 19,3% dos pacientes evoluíram para a fragilidade, 71,0% dos transplantados permaneceram estáveis com relação à classificação da fragilidade e 9,7% dos pacientes deixaram de ser frágeis. A proporção de pacientes frágeis no momento do TxR, que era de 17,0%, evoluiu para 26,7% após o período médio de seguimento considerado. Quando se considerou somente o período de seguimento até 12 meses após o TxR, 17,7% dos transplantados avaliados evoluíram para a fragilidade e 10,0% deixaram de ser frágeis. Uma das possíveis explicações para este resultado mais desfavorável seriam as diferenças entre as ferramentas de avaliação da fragilidade empregadas nos diferentes estudos. Outra causa potencial enfatizada pelos autores desse estudo⁴⁰ seria a elevada proporção de pacientes transplantados de forma preemptiva (40,9%). Dentre esses pacientes, 44,1% evoluíram para a fragilidade após o TxR. A ferramenta de avaliação da fragilidade *Groningen Frailty Indicator* considera fatores cognitivos e psicossociais, os quais se mostraram bastante associados à evolução para a fragilidade neste estudo.

Devido aos pacientes não realizarem diálise, as condições cognitivas e psicossociais estariam mais preservadas antes do TxR. As complicações naturais associadas ao TxR e a necessidade de uso de imunossupressores teriam efeito negativo relevante na avaliação destes aspectos cognitivos e psicossociais, aumentando a proporção de pacientes frágeis. Outro fator relevante a ser considerado seriam as diferentes características das populações incluídas nos estudos de Quint *et al.*⁴⁰, Chu *et al.*⁴¹ e no presente estudo, destacando-se os quesitos idade média e a proporção de doadores falecidos.

No presente estudo, ao se avaliar os diferentes componentes da fragilidade de forma isolada, o único que obteve relevância estatística foi a perda de peso não intencional no último ano. Na verdade, houve ganho de peso durante o seguimento. Esse resultado é esperado, uma vez que a literatura mostra que a imensa maioria dos transplantados renais ganham peso no primeiro ano após o TxR⁴⁹.

Há vários fatores que contribuem para o ganho de peso pós-TxR, incluindo a tratamento imunossupressor, idade, sexo, genética, etnia, IMC pré-transplante, atividade física, condição socioeconômica, função do enxerto e o desaparecimento de restrições alimentares^{49,50}.

Chang *et al.*⁴⁹ mostraram que o ganho de peso entre 10% e 19% no primeiro ano após o TxR foi associado a melhores desfechos no período pós-TxR. Por outro lado, o ganho de peso maior ou igual a 20% resultou em maior mortalidade. A obesidade também foi associada a outras complicações no TxR, como função retardada do enxerto, complicações cirúrgicas, rejeição aguda, diminuição taxa de filtração glomerular estimada, dislipidemia, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares^{51,52}. Portanto, devemos estudar melhor as repercussões da redução da fragilidade nesse contexto de ganho de peso.

Como a obesidade visceral e a sarcopenia estão associadas a desfechos desfavoráveis, devemos utilizar métodos para identificar essas alterações metabólicas em pacientes que ganham peso após TxR. Tais métodos incluem absorciometria de raios-X de dupla energia, análise de bioimpedância e a medida da circunferência de cintura^{50,53-56}.

É importante salientar que a fragilidade em pacientes submetidos ao transplante renal é distinta da encontrada em outras doenças crônicas ou em

doenças agudas como no acidente vascular cerebral e nos pacientes críticos⁵⁷⁻⁵⁹.

Na DRC, a incidência da fragilidade aumenta à medida que o estágio da doença evolui. Além disso, há o impacto da diálise e do estado urêmico aumentando a incidência da fragilidade. Logo, o transplante renal pode, em grande parte dos casos, melhorar a fragilidade na população com DRC terminal, o que ocorre em menor proporção nas doenças crônicas⁶⁰⁻⁶².

Pontos fortes e limitações do estudo

O presente estudo possui limitações a serem consideradas. O estudo realizado em um único centro brasileiro faz com que seja difícil extrapolar os resultados para outras populações de transplantados. O tamanho da amostra pode ter reduzido o poder estatístico do estudo.

Apesar das limitações, esse estudo possui pontos positivos relevantes. Trata-se de um estudo inédito com a população brasileira, utilizando-se a metodologia de Fried *et al.*²⁰, considerada a mais consagrada entre a população de transplantados renais. A fragilidade foi medida no momento em que o paciente internou para realizar o transplante, refletindo sua real situação pré-TxR. Por fim, o presente trabalho foi o primeiro a apresentar resultados da associação entre a fragilidade e os desfechos rejeição aguda e TFGe, do mesmo modo que foi pioneiro na apresentação de dados específicos da evolução da fragilidade e seus componentes 12 meses após o TxR.

Conclusões

A fragilidade, avaliada no momento da admissão para o TxR pela metodologia de Fried *et al.*²⁰, 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.

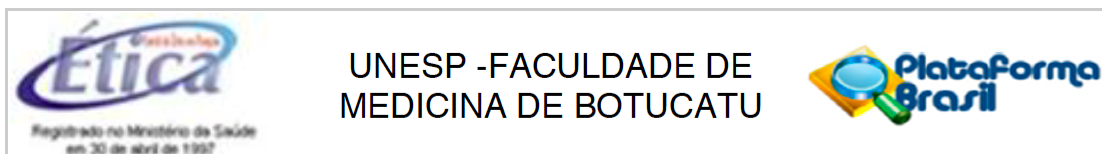
42. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H, Warsame F, Haugen CE, et al. Frailty and postkidney transplant health-related quality of life. *Transplantation*. 2018;102(2):291-99.
43. Batistoni SS, Neri AL, Cupertino AP. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos 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.

Anexos

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.



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

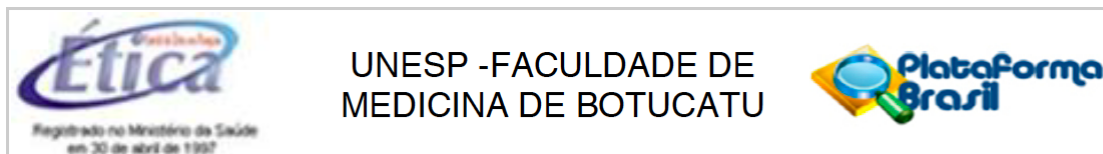
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

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

Apêndices

Apêndice 1 – Protocolo de coleta momento 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 prensão ()

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. **Diabete 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. Nº 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.. ()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 2 – Protocolo de coleta momento M1.

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

FICHA DE AVALIAÇÃO 12 MESES

Nome do pesquisador avaliador: _____

Data da avaliação: ___/___/_____

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 prensão ()

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 – Componentes do escore de fragilidade.

Componentes do escore de fragilidade^{21,39,40}.

1 – Perda de peso:	Autorrelato de perda não intencional no último ano. Pontua: $\geq 4,5$ kg no ano anterior e/ou IMC $< 18,5$ 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. A média das medidas foi utilizada para a classificação. Pontua:			
	HOMEM		MULHER	
	IMC (kg/m ²): $\leq 24,0$ 24,1-26,0 26,1-28,0 $> 28,0$	Força (kg): $\leq 29,0$ $\leq 30,0$ $\leq 30,0$ $\leq 32,0$	IMC (kg/m ²): $\leq 23,0$ 23,1-26,0 26,1-29,0 $> 29,0$	Força (kg): $\leq 17,0$ $\leq 17,3$ $\leq 18,0$ $\leq 21,0$
	3 – Sensação de exaustão: 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): ≤ 173 > 173	Tempo (s): ≥ 7 ≥ 6	Estatura (cm): ≤ 159 > 159	Tempo (s): ≥ 7 ≥ 6
5 – Diminuição da atividade física:	Foi utilizado o questionário <i>Minnesota Leisure Time Activities</i> e para cada atividade exercida foi calculado o gasto calórico semanal. Pontua:			
	HOMEM		MULHER	
	Gasto calórico semanal (kcal): < 383		Gasto calórico semanal (kcal): < 270	

Apêndice 4 – Classificação do índice de massa corpórea (IMC) para adultos e idosos.

Classificação do índice de massa corpórea (IMC) para adultos, Organização Mundial de Saúde⁴².

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

Classificação do índice de massa corpórea (IMC) para idosos, Organização Pan-Americana da Saúde⁴³.

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