



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOÃO CARLOS DIAS ANTUNES PEDRO

TRANSPLANTAÇÃO RENAL NO IDOSO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO
PROFESSOR DOUTOR BELMIRO ATAÍDE DA COSTA PARADA**

MARÇO/2015

ÍNDICE

Resumo	5			
Palavras-chave	5			
Abstract	6			
Keywords	6			
1	Introdução	7		
2	Métodos	9		
3	Resultados da transplantação renal no idoso	9		
	3.1	Sobrevivência do recetor idoso: Comparação com idosos em diálise e em lista de espera	9	
	3.2	Comparação entre transplantados renais idosos e jovens	13	
4	Seleção de órgão no transplantado renal idoso	18		
	4.1	Dador vivo	18	
	4.2	Dador cadáver	20	
		4.2.1	Dador com critérios expandidos e “standard”	20
		4.2.2	Dador após morte cardíaca (dadores de “coração parado”)	26
5	Riscos do recetor de transplante renal idoso	27		
	5.1	Efeitos da comorbilidade	27	
	5.2	Risco cardiovascular	28	
	5.3	Risco de infeção	28	
	5.4	Risco de doença neoplásica	30	
6	Imunossenescência e suas implicações na transplantação renal	32		
	6.1	Hematopoiese e células estaminais	33	
	6.2	Imunidade celular	35	
	6.3	Imunidade humoral	37	

6.4	Imunidade inata	38
7	Imunossupressão no idoso	38
7.1	Farmacocinética	39
7.2	Fase de indução	41
7.3	Fase de manutenção	43
8	Seleção do candidato a transplantação renal idoso	46
9	Conclusão	48
	Agradecimentos	52
	Referências bibliográficas	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Risco de relativo de morte para 23.275 recetores de primeiro transplante renal de dador cadáver	11
Figura 2: Curvas de sobrevivência para recetores idosos de transplante de dador cadáver e idosos em diálise e lista de espera	12
Figura 3: Curvas de sobrevivência para recetores de transplante renal idosos e jovens	14
Figura 4: Curvas de sobrevivência do enxerto para recetores de transplante renal idosos e jovens	15
Figura 5: Curvas de sobrevivência do enxerto censurada para a morte para recetores de transplante renal idosos e jovens	16
Figura 6: Associação entre a idade do recetor e dador de transplante renal e a taxa de rejeição aguda	18
Figura 7: Risco de morte relativo em recetores idosos de transplante renal de baixo, intermédio e elevado risco cardiovascular segundo a origem do dador quando comparado com doentes em lista de espera	19
Figura 8: Exemplo de dispositivo usado na perfusão pulsátil de enxerto renal	25
Figura 9: Causas de mortalidade no primeiro ano após transplante renal em idosos com mais de 60 anos nos Estados Unidos	29
Figura 10: Mortalidade secundária a neoplasia para o grupo em lista de espera (cinzento claro) e transplantado	31
Figura 11: Sobrevivência do recetor e do enxerto censurada para morte segundo o agente de indução para o subgrupo com elevado risco do recetor e dador (A) e baixo risco do recetor e dador (B)	44

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Definição do rim de dador com critérios expandidos	20
Tabela 2: Estratégias para melhorar os resultados da alocação de rins de DCE	26
Tabela 3: Sumário das alterações do sistema imunitário com a idade relevantes para a transplantação renal	34
Tabela 4: Sumário das ideias-chave na imunossupressão do transplantado renal idoso	40
Tabela 5: Sistemas estudados e exames complementares frequentemente realizados na avaliação do candidato a transplante renal	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ARIL2	Antagonistas do recetor da interleucina 2
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CMV	Citomegalovírus
DCE	Dador cadáver com critérios expandidos
DCS	Dador cadáver com critérios “standard”
DMC	Dadores após morte cardíaca
DV	Dador Vivo
EBV	Vírus Epstein-Barr
HLA	Antigénio leucocitário humano
IL-6	Interleucina-6
IRCT	Insuficiência renal crónica terminal
MMF	Micofenolato de mofetil
Pmp	Por milhão de população
TSFR	Terapêutica de substituição da função renal

RESUMO

A transplantação renal é considerada a terapêutica substitutiva da função renal de escolha no jovem devido aos evidentes benefícios na sobrevivência e qualidade de vida em comparação com a diálise. Contudo, a utilização desta técnica em doentes com 60 anos ou mais, devido à relação risco-benefício mais complexa, é ainda controversa e vista com relutância por muitos centros de transplantação renal. Com a melhoria das condições de vida e cuidados médicos, a doença renal crónica terminal afeta indivíduos cada vez mais idosos sendo o melhor tratamento destes doentes um desafio atual para a prática clínica. Avanços na seleção dos candidatos, nos cuidados peri-cirúrgicos e na terapêutica imunossupressora permitiram que a idade deixasse de ser considerada uma contraindicação para a transplantação renal. Nesta revisão são discutidos os tópicos relativos à transplantação renal no idoso, definidos como recetores com 60 anos ou mais, nomeadamente os resultados da técnica, disponibilidade e escolha do enxerto renal, riscos, alterações do sistema imunitário relevantes, regime de imunossupressão e seleção do candidato.

PALAVRAS-CHAVE: idoso, transplantação renal, envelhecimento, imunossenescência, imunossupressão, sobrevivência do enxerto, sobrevivência do doente.

ABSTRACT

Renal transplantation is considered the renal replacement therapy of choice in the young due to obvious benefits in survival and quality of life compared to dialysis. However, the use of this technique in patients aged 60 years or more, due to the more complex risk-benefit equation, is still controversial and viewed with reluctance by many renal transplant centers. With the improvement of living conditions and medical care, end-stage renal disease affects individuals increasingly elderly being the best treatment of these patients a challenge for clinical practice. Advances in the selection of candidates, in perioperative care and immunosuppressive regimen allowed age to no longer be considered a contraindication for kidney transplantation. In this review we discuss the topics related to renal transplantation in the elderly, defined as recipients with 60 years or more, including the results, availability and choice of renal graft risks, the relevant immune system changes, immunosuppressive regimen and candidate selection.

KEYWORDS: elderly, renal transplantation, kidney transplantation, aging, immunosenescence, immunosuppression, graft survival, patient survival.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial tem particular representatividade em Portugal. Em 2010, a percentagem de população portuguesa com idade superior a 65 e 85 anos era, respetivamente, 18 e 5%, sendo superior à média dos países da OCDE (15 e 4%).¹ O mesmo relatório prevê que em 2050 a percentagem da população portuguesa com idade superior a 65 e 85 anos atingirá, respetivamente, 32 e 11% mantendo-se superior à média dos países da OCDE (27 e 10%).

O risco de doença renal crónica em estágio V – também designada como falência renal ou insuficiência renal crónica terminal (IRCT) – aumenta consideravelmente com a idade. Assim, do envelhecimento populacional global e em Portugal resulta um aumento da população com IRCT. Portugal é o país da União Europeia com maior prevalência de IRCT. Em 2011, Portugal apresentava uma prevalência de doentes tratados por IRCT de 150,6 por 100.000 habitantes sendo apenas superado pelo Japão e Estados Unidos da América.² Entre os anos 1990 e 2011, Portugal apresentou uma taxa de crescimento anual médio da prevalência de doentes tratados por IRCT de 7,9%, valor 2,5% superior à média dos países da OCDE. O envelhecimento crescente da população portuguesa, o aumento da acessibilidade a terapêuticas de substituição da função renal (TSFR), o aumento da prevalência de diabetes e hipertensão arterial e o aumento da sobrevivência associada a doenças cardiovasculares e neoplásicas podem justificar estes valores. Dados do Gabinete de Registo da Doença Renal Terminal indicam que, em Portugal, a incidência e prevalência de diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) correspondem a 711,92 por milhão de população (pmp) e 3365,6 pmp, em indivíduos com mais de 65 anos e 116,43 pmp e 583,2 pmp, em indivíduos com menos de 65 anos, respetivamente.³ Em 2007, a idade média dos doentes submetidos a hemodiálise em Portugal era 63,8 anos tendo aumentado para 66,9 anos em 2013.

Dado o aumento da prevalência da IRCT e a sua tendência para afetar indivíduos cada vez mais idosos, a compreensão das TSFR nesta faixa etária é fundamental para o tratamento adequado destes doentes. Atualmente existem duas opções para TSFR em doentes com IRCT: diálise (incluindo hemodiálise e diálise peritoneal) e transplantação renal, sendo a última o tratamento de escolha. O benefício da sobrevivência a longo prazo da transplantação renal quando comparado com outras TSFR está documentado para todos os grupos etários, incluindo a população geriátrica.⁴ Porém, no final de 2013 apenas 4,5% dos doentes em hemodiálise com mais de 65 anos estão em lista de espera ativa para transplante renal em Portugal.³ Dos 397 transplantes de dador cadáver, apenas 30 foram realizados em recetores com mais de 65 anos. Esta disparidade entre os benefícios da transplantação renal e o acesso a esta modalidade terapêutica por indivíduos idosos pode em parte ser explicada por, num passado recente, a idade avançada ser considerada uma contraindicação para a cirurgia, relutância dos centros de transplantação renal em usar um recurso escasso como o enxerto renal num recetor com sobrevivência expectável limitada e preocupações relativamente à mortalidade e morbilidade do procedimento neste grupo mais fragilizado. Contudo, o envelhecimento dos doentes com IRCT e o avanço da ciência médica tornaram a transplantação renal uma opção cada vez mais considerada nesta faixa etária.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica de assuntos relevantes para a transplantação renal no idoso. Para isso, este artigo de revisão aborda os resultados da transplantação renal no idoso como forma de aferir os benefícios desta TSFR, as opções relativamente aos tipos de enxerto renal a considerar, os principais riscos associados à transplantação nesta faixa etária, a imunossenescência como um dos principais mecanismos fisiológicos responsáveis pelas especificidades da transplantação e imunossupressão em idades avançadas, o conhecimento atual sobre o regime de imunossupressão e os cuidados na seleção de doentes idosos para realização desta técnica cirúrgica.

2 MÉTODOS

Os dados epidemiológicos foram retirados dos livros “Health at a Glance 2013: OECD Indicators” e “Health at a Glance 2011: OECD Indicators” publicados pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) e do *website* do Gabinete de registo do tratamento da insuficiência renal crónica terminal da responsabilidade da Sociedade Portuguesa de Nefrologia.

A restante pesquisa bibliográfica foi efetuada na base de dados *MEDLINE*, usando as palavras-chave “kidney transplantation”, “renal transplantation”, “kidney transplant”, “older”, “oldest”, “aging”, “aged”, “elder”, “eldest” e “elderly”. Os artigos foram filtrados por publicação nos últimos 10 anos, língua portuguesa, língua inglesa e língua espanhola. Desta pesquisa foi realizada uma pré-seleção dos artigos por título e resumo tendo sido estudados os artigos com mais relevância e atualidade. Complementarmente, referências dos artigos pesquisados e estudados consideradas chave para os assuntos abordados neste trabalho foram igualmente lidas e incluídas.

Assim, foram incluídos no trabalho 47 artigos da bibliografia médica, publicados entre 1995 e 2013, que, em associação com as citações relativas aos dados epidemiológicos constituem 49 referências.

3 RESULTADOS DA TRANSPLANTAÇÃO RENAL NO IDOSO

3.1 SOBREVIVÊNCIA DO RECETOR IDOSO: COMPARAÇÃO COM IDOSOS EM DIÁLISE E EM LISTA DE ESPERA

O benefício mais importante da transplantação renal, quando comparada com outras TSFR, é o aumento da sobrevivência a longo-prazo. Desta forma, inúmeros estudos têm sido publicados para aferir o aumento da sobrevivência de recetores de transplante renal quando comparados com um grupo semelhante em diálise e em lista de espera. É importante que o

grupo de comparação tenha sido colocado em lista de espera pois, como demonstrou o estudo por Wolfe *et al.*⁴, os doentes em diálise colocados em lista de espera são altamente selecionados e mostram uma mortalidade inferior ao grupo de todos os doentes em diálise. Assim, é importante ter em consideração que, os estudos efetuados a nível da transplantação renal no idoso baseiam-se em populações mais saudáveis do que a maioria dos idosos com IRCT e os benefícios extrapolados não são aplicáveis a todos os idosos com IRCT. Esta conclusão põe em evidência o facto de uma correta seleção do candidato à transplantação renal ser fundamental para uma execução da técnica com sucesso, particularmente numa faixa etária em que a equação risco-benefício desta TSFR é mais complexa.

O estudo longitudinal por Wolfe *et al.*⁴, em que foram analisados 252.358 doentes do Sistema de Informação Renal dos Estados Unidos (“U. S. Renal Data System”) dos quais 46.164 foram colocados em lista de espera pela primeira vez e 23.275 receberam transplante renal, demonstrou um aumento da sobrevivência a longo prazo de todos os transplantados renais quando comparados com o grupo dos doentes em diálise e lista de espera. Em doentes com idades compreendidas entre os 60 e 74 anos, a taxa de sobrevivência cumulativa após um ano era melhor que os doentes em diálise e em lista de espera, com um aumento da sobrevivência de 4 anos e uma diminuição do risco de morte a longo prazo de 61%. Quando este subgrupo foi subdividido em doentes com idades entre 60 a 64, 65 a 69 e 70 a 74 anos o aumento estimado da sobrevivência foi 4,3, 2,8 e 1 ano, respetivamente. Importa referir que, neste estudo, o risco de morte em todos os recetores de transplante renal durante as primeiras duas semanas após a transplantação era 2,8 vezes superior ao risco de morte nos doentes em diálise e lista de espera e manteve-se elevado até ao 106º dia após a transplantação (Figura 1). Depois disso, o risco de morte foi inferior nos recetores de transplante renal, porém a probabilidade de sobrevivência apenas se tornou igual entre os dois grupos no 244º dia após transplante. Isto é justificado pelo aumento do risco pós-operatório associado à transplantação renal.

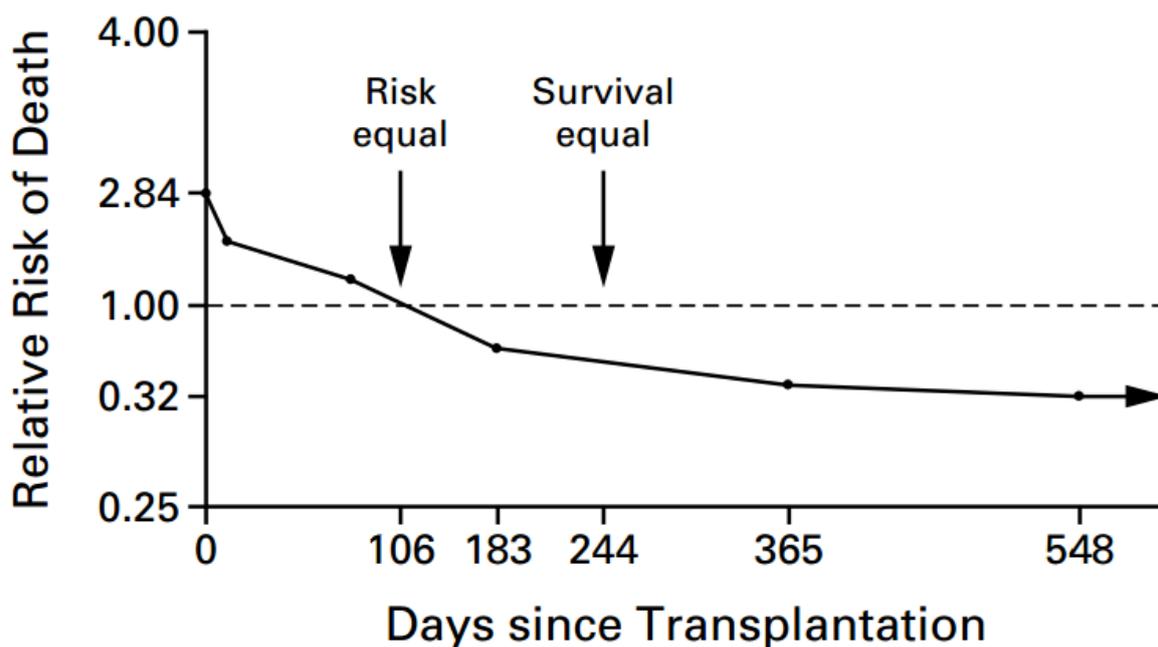


Figura 1: Risco de relativo de morte para 23.275 recetores de primeiro transplante renal de dador cadáver [Adaptado de 4]

Num estudo observacional mais recente, Rao *et al.*⁵, usando dados do Registo Científico de Recetores de Transplante (“Scientific Registry of Transplant Recipients”), analisaram a informação de 5667 candidatos a transplante renal idosos (idade > 70 anos) comparando a sobrevivência entre o grupo dos transplantados e o grupo em diálise e lista de espera. Neste estudo, a hipertensão arterial foi a causa mais comum de doença renal crónica em estágio V (30% dos casos) e a diabetes foi responsável por 22% dos casos. Demonstrou-se que, na população estudada, o risco relativo ajustado de morte global para os doentes transplantados era 41% inferior ao do grupo em diálise e lista de espera. O risco de morte entre os recetores de transplante renal durante os primeiros 45 dias após a cirurgia foi 2,26 vezes superior ao dos doentes em lista de espera e manteve-se mais elevado até ao 125º dia após o transplante (tempo de igual risco). A Figura 2 mostra as curvas de sobrevivência correspondentes aos doentes em diálise e lista de espera e aos doentes transplantados. Podemos apreciar que a sobrevivência foi

inferior no grupo dos transplantados durante 1,8 anos (tempo de igual sobrevivência). Depois desse período a sobrevivência no grupo dos transplantados foi superior e aos 4 anos a sobrevivência dos transplantados renais era 66% comparando com os 51% dos doentes em diálise e lista de espera. O risco de mortalidade relativo para transplantados com doença renal crônica em estágio V de causa diabética e hipertensiva foi 47% e 45% inferior, respectivamente, quando comparados com candidatos em diálise e lista de espera correspondentes. O risco de mortalidade para recetores de transplante renal com glomerulonefrite como causa da sua doença renal crônica em estágio V também foi inferior quando comparado ao grupo de candidatos a transplante renal em diálise e lista de espera correspondente, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa, possivelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.

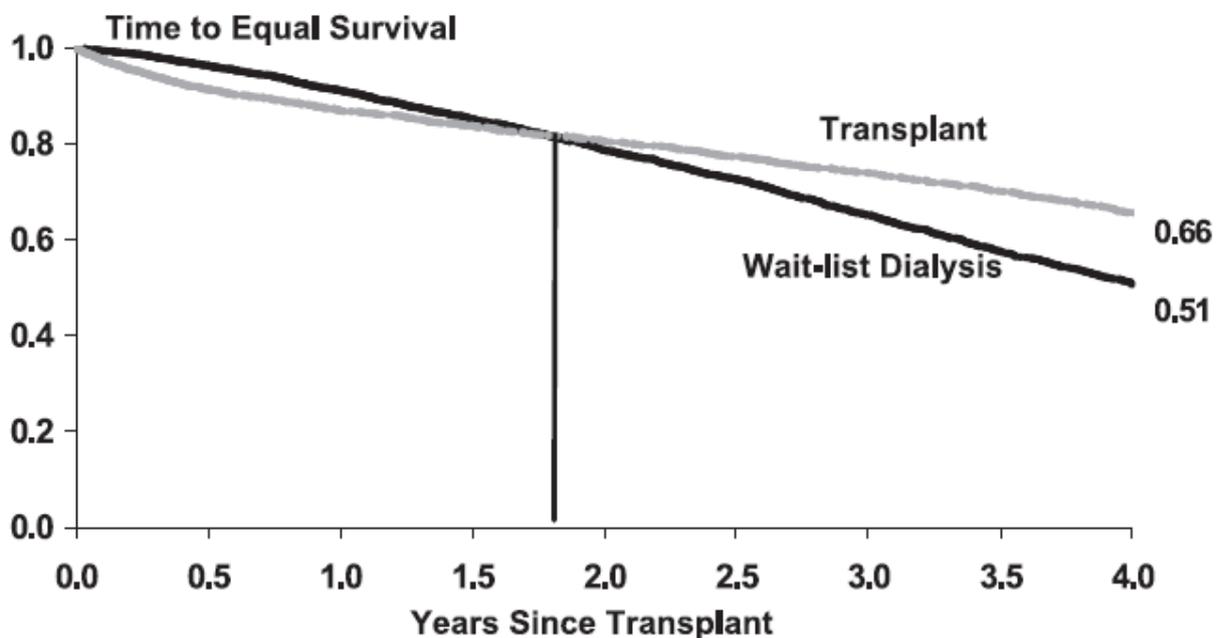


Figura 2: Curvas de sobrevivência para recetores idosos de transplante de dador cadáver e idosos em diálise e lista de espera [Adaptado de 5]

Estes estudos demonstram que o grupo dos transplantados renais idosos beneficia em termos de sobrevivência a longo-prazo quando comparados com doentes idosos em diálise e lista de espera. Esse benefício é particularmente evidente nos idosos com doença renal crónica em estágio V de causa diabética e hipertensiva. Assim, pensa-se atualmente que não deve ser considerado um limite de idade para a transplantação renal. Porém, a mortalidade pós-operatória imediata no grupo dos doentes idosos transplantados é superior, possivelmente devido a complicações pós-operatórias e aos efeitos adversos do regime de imunossupressão subsequente. Devido à idade e presença de comorbilidade no recetor idoso e às especificidades do órgão a ser transplantado, ambos devem ser criteriosamente selecionados para minimizar a mortalidade pós-operatória imediata neste grupo etário.

3.2 COMPARAÇÃO ENTRE TRANSPLANTADOS RENAIIS IDOSOS E JOVENS

Apesar da evidência relativamente ao aumento da sobrevivência dos transplantados renais idosos quando comparados com idosos em diálise e em lista de espera, é fundamental compreender os benefícios relativos da transplantação renal no idoso comparativamente ao jovem.

Como esperado, a sobrevivência dos transplantados renais idosos é inferior à sobrevivência em transplantados renais jovens. Num estudo realizado nos Hospitais da Universidade de Coimbra, Nunes *et al.*⁶, comparando 103 transplantes em recetores com idade superior a 60 anos com 1060 transplantes em idades compreendidas entre os 18 e 59 anos, verificaram uma sobrevivência aos 1, 5 e 10 anos de 88,8%, 72,8% e 50,6% para o grupo idoso e 96,1%, 89,5% e 79,5% para o grupo jovem, respetivamente (Figura 3). Noutro estudo realizado na Universidade do Minesota⁷, foram comparados três grupos de transplantados (<50 anos, 50-64 anos e ≥65 anos), verificando-se uma sobrevivência aos 5, 10 e 15 anos de 69,7%, 36% e 14% para o grupo com idade igual ou superior a 65 anos, 76,4%, 54,8% e 34% para o

grupo com idades compreendidas entre os 50 e os 64 anos e 81,7%, 66,7% e 52,2% para o grupo com idade inferior a 50 anos, respetivamente. O estudo de Wolfe *et al.*⁴, também demonstrou um maior benefício na sobrevivência dos transplantados jovens quando comparados com idosos.

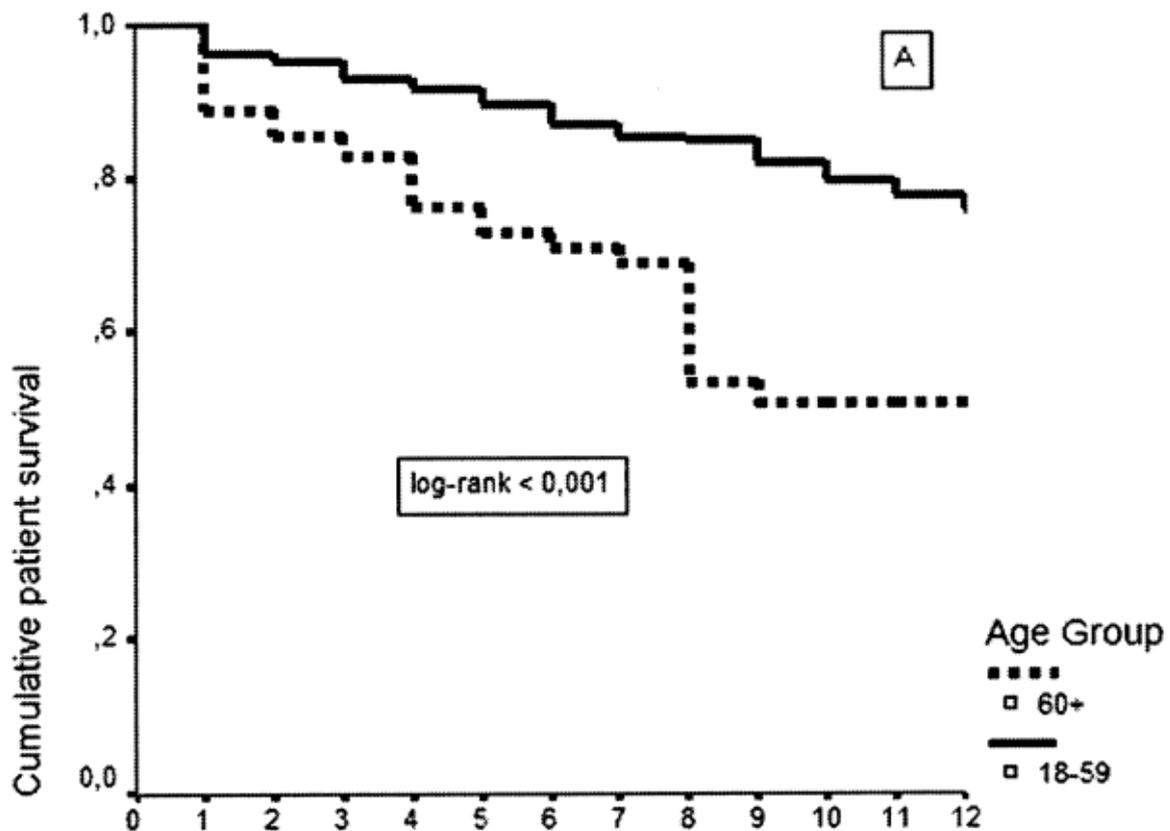


Figura 3: Curvas de sobrevivência para recetores de transplante renal idosos e jovens (o eixo das abcissas representa o tempo em anos) [Adaptado de 6]

A sobrevivência do enxerto renal também tem sido consistentemente documentada como inferior no idoso, porém, a principal causa de perda de enxerto nesta faixa etária é a morte do recetor com enxerto renal funcionando, em oposição ao jovem, cuja principal causa é a disfunção crónica do enxerto.^{6,8} Porém, quando a sobrevivência do enxerto renal é censurada para a morte do recetor, os grupos mais idosos tendem a apresentar melhor sobrevivência do

enxerto renal. No estudo de Nunes *et al.*⁶, anteriormente citado, a sobrevivência do enxerto aos 1, 5 e 10 anos era 85,9%, 64,8% e 41,2% nos transplantados com mais de 60 anos e 91,7%, 80% e 62,1% nos transplantados com idades entre 18 e 59 anos, respectivamente (Figura 4).

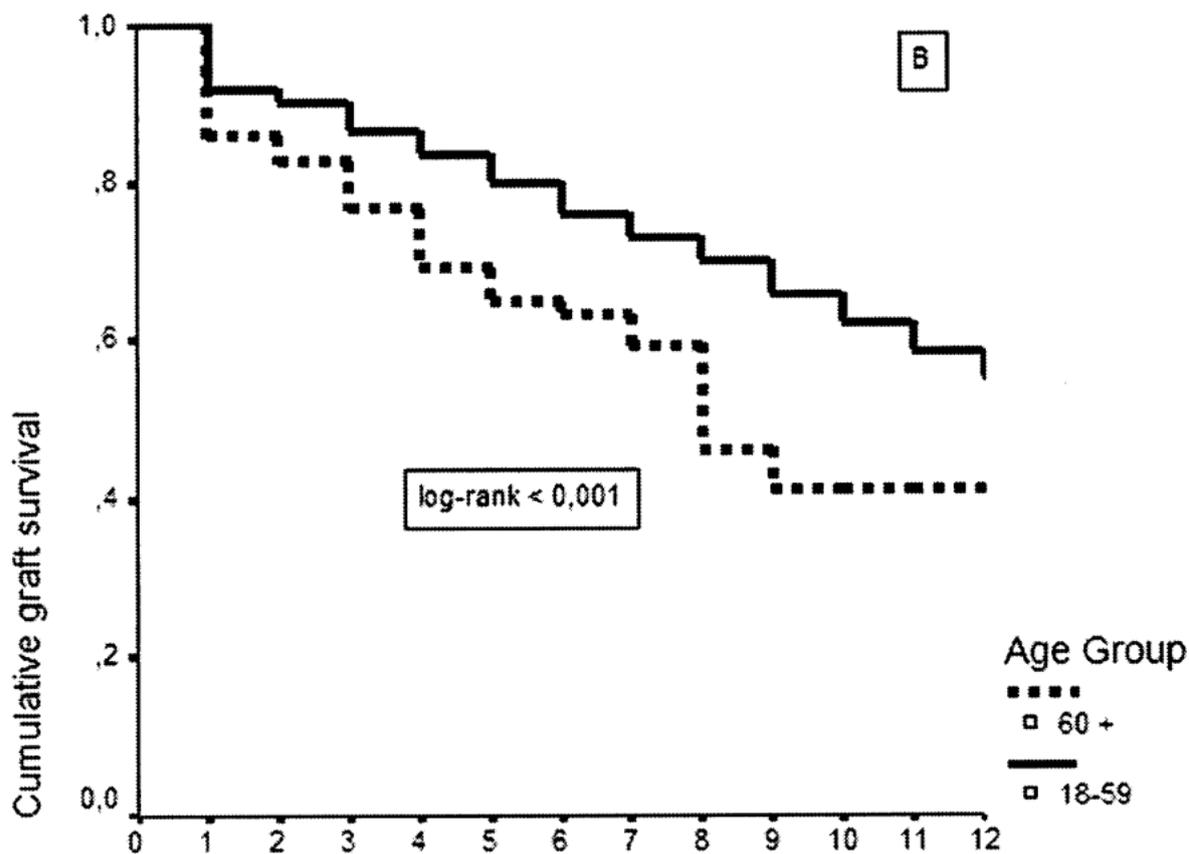


Figura 4: Curvas de sobrevivência do enxerto para recetores de transplante renal idosos e jovens (o eixo das abcissas representa o tempo em anos) [Adaptado de 6]

Quando a sobrevivência do enxerto foi censurada para a morte do recetor com enxerto funcionante, a sobrevivência do enxerto aos 1, 5 e 10 anos foi 95,1%, 89,4% e 81,2% para o grupo dos recetores com mais de 60 anos e 92,9%, 87,1% e 79,47% para os recetores com idades entre os 18 e 59 anos (Figura 5). Apesar da sobrevivência do enxerto censurada para a morte do recetor ter sido superior no grupo idoso, esta diferença não foi estatisticamente

significativa. A função do enxerto (avaliada através da creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada) não apresentou diferenças no transplantado idoso quando comparada com o grupo jovem. A mesma superioridade da sobrevivência do enxerto quando censurada para a morte do recetor comparativamente a grupos mais jovens foi demonstrada no estudo de Faravardeh *et al.*⁷, no qual a diferença foi estatisticamente significativa.

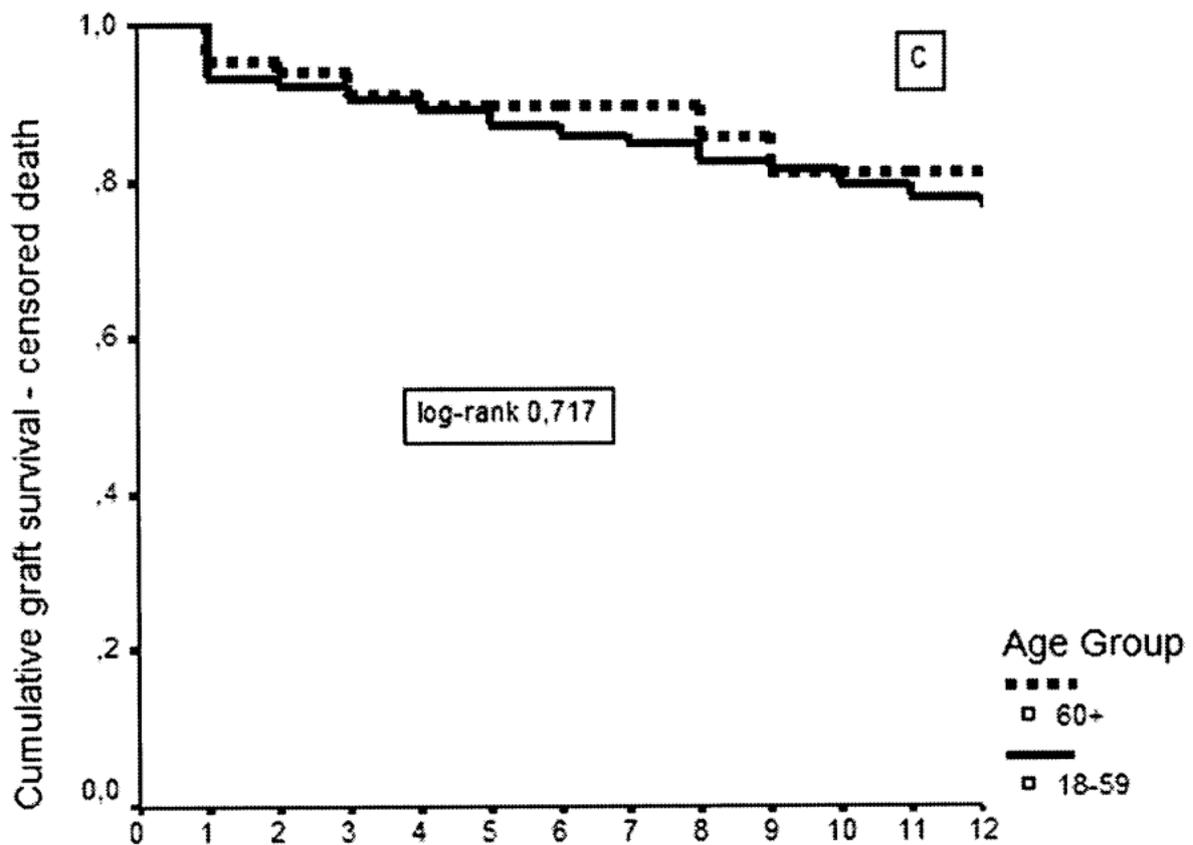


Figura 5: Curvas de sobrevivência do enxerto censurada para a morte para recetores de transplante renal idosos e jovens (o eixo das abcissas representa o tempo em anos) [Adaptado de 6]

Apesar do transplantado renal idoso ter um benefício na sobrevivência inferior quando comparado com o transplantado renal jovem, os resultados da transplantação renal no idoso são

encorajadores. A função do enxerto renal é excelente no idoso e, quando censurada para a morte do recetor, a sobrevivência do enxerto renal é tendencialmente superior nos grupos com idades mais elevadas.

No que diz respeito à qualidade de vida, após a transplantação renal, o recetor idoso experiencia um aumento comparável ao do recetor jovem.⁹

O aumento da sobrevivência do enxerto censurada para a morte do recetor com enxerto funcionante no idoso, quando comparada com o recetor jovem, relaciona-se com a diminuição do número de episódios de rejeição aguda do enxerto neste grupo etário. Apesar do estudo de Nunes *et al.*⁶ ter observado uma menor taxa de rejeição aguda no idoso, essa diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, dois grandes estudos retrospectivos demonstraram um declínio progressivo da taxa de rejeições agudas com a idade. No primeiro estudo, Meier-Kriesche *et al.*¹⁰ observaram uma taxa de rejeição aguda precoce (até aos 6 meses) de 28% no grupo etário compreendido entre os 18 e 29 anos quando comparada com 19,7% no grupo etário com idade igual ou superior a 65 anos. Da mesma forma, o segundo estudo apresenta uma taxa de rejeição aguda de 28% para transplantados de 18 anos e 14% para transplantados com idade igual ou superior a 70 anos (Figura 6).¹¹

Possivelmente, a diminuição da taxa de rejeição aguda no idoso relaciona-se com a imunossenescência (ver no capítulo “Imunossenescência e suas implicações na transplantação renal”). A redução de células T virgens, aumento disfuncional de células T de memória, diminuição da diversidade de recetores de células T, aumento das células T reguladoras e alteração dos perfis de citocinas podem ser mecanismos envolvidos neste processo.

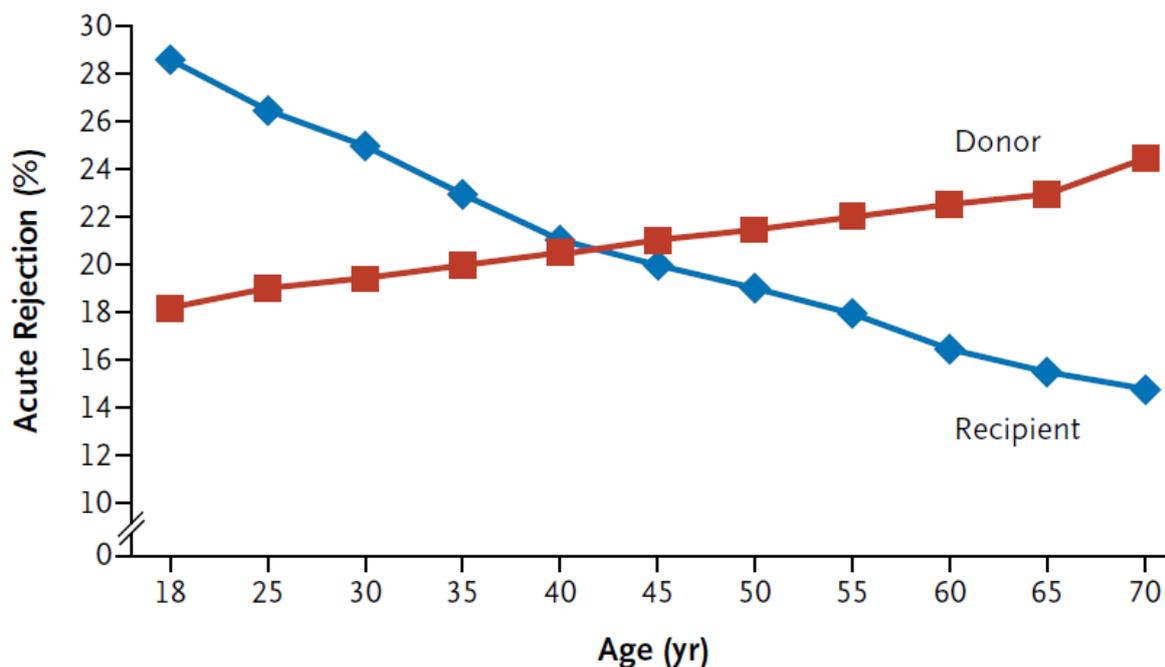


Figura 6: Associação entre a idade do recetor e dador de transplante renal e a taxa de rejeição aguda [Adaptado de 11]

4 SELEÇÃO DE ÓRGÃO NO TRANSPLANTADO RENAL IDOSO

4.1 DADOR VIVO

A seleção do órgão no transplantado renal idoso é um processo complexo. Todavia, a evidência científica descreve melhores resultados na transplantação renal no idoso com dador vivo (DV). Num artigo de Gill *et al.*¹² foram estudados recetores de transplante renal idosos (≥ 65 anos) separados em baixo, intermédio e elevado risco cardiovascular. Em cada um destes três grupos de recetores foi calculado o risco relativo de mortalidade para transplantados com dador vivo, dador cadáver com critérios “standard” (DCS) e dador cadáver com critérios expandidos (DCE) quando comparados com doentes idosos em diálise e lista de espera. Neste estudo, os recetores idosos de DV com baixo e intermédio risco cardiovascular obtiveram um benefício imediato no risco de morte após a transplantação quando comparados com doentes idosos em lista de espera e o risco de morte a longo prazo foi inferior em todos os grupos de

recetores de transplante renal idosos de DV (Figura 7). Em zonas com tempos de espera para dador cadáver longos, a transplantação de DV pode ser a única oportunidade realista para transplantação. No entanto, apesar do maior benefício, em Portugal, no ano de 2013, nenhum recetor com idade superior a 65 anos recebeu um órgão de DV.³ Esta escassez de transplantes de DV em recetor idoso pode relacionar-se com a relutância dos idosos em aceitar órgãos dos seus filhos ou outros membros mais novos da sociedade. Adicionalmente, muitos questionam a utilidade de usar um enxerto com um grande potencial funcional e de durabilidade num recetor com sobrevivência potencialmente diminuída.

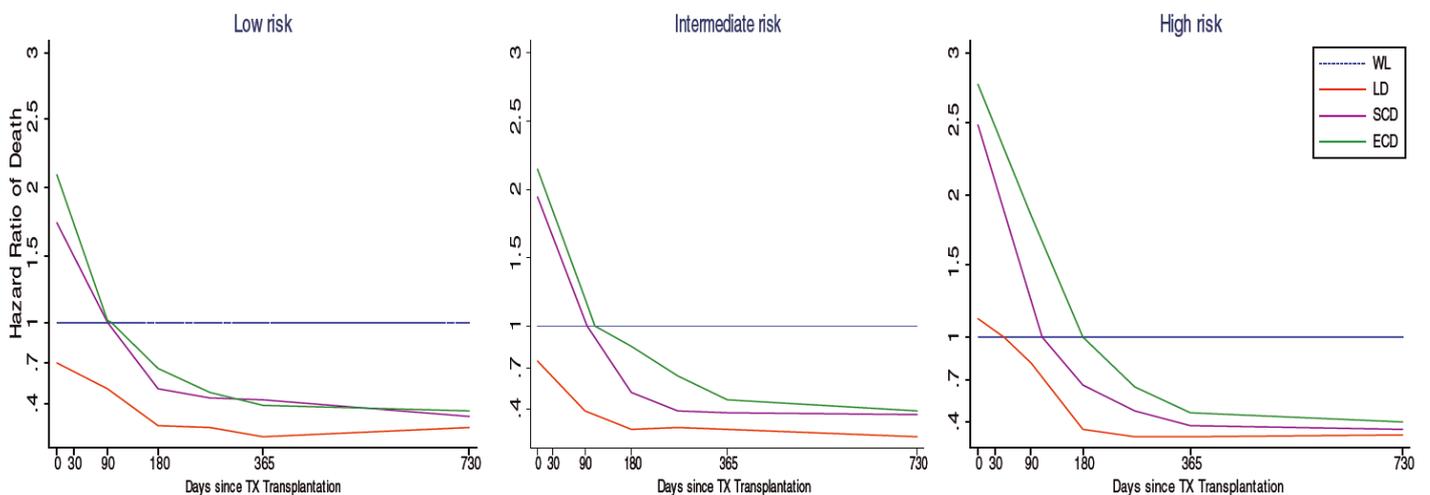


Figura 7: Risco de morte relativo em recetores idosos de transplante renal de baixo, intermédio e elevado risco cardiovascular segundo a origem do dador quando comparado com doentes em lista de espera (WL: Lista de Espera, LD: Dador Vivo; SCD: Dador cadáver, critérios “standard”; ECD: Dador cadáver, critérios expandidos) [Adaptado de 12]

Com o objetivo de aumentar o uso de dadores vivos no transplante renal idoso há a opção de usar dadores idosos vivos. De facto, num estudo por Gill *et al.*¹³ foi demonstrada uma sobrevivência do recetor e do enxerto renal superiores em transplantados renais idosos (≥ 60 anos) de dador idoso vivo (> 55 anos) quando comparados com transplantados renais idosos de

dador cadáver (DCS e DCE). Desta forma, dadores idosos vivos podem ser uma opção importante para recetores idosos com um dador idoso disponível e adequado. De facto, alguns estudos demonstram segurança da nefrectomia no idoso com resultados pós-operatórios e a longo prazo semelhantes ao jovem e com excelente qualidade de vida pós-operatória.¹⁴⁻¹⁶

4.2 DADOR CADÁVER

Como alternativa à transplantação renal com dador vivo temos a transplantação renal com dador cadáver, na qual se incluem os DCS, os DCE e os dadores após morte cardíaca (DMC).

4.2.1 DADOR COM CRITÉRIOS EXPANDIDOS E “STANDARD”

Os DCE são consequência da disparidade entre a disponibilidade e a necessidade de enxertos renais que levaram à aceitação de rins de “dadores marginais”. Os critérios que definem um rim de dador com critérios expandidos é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Definição do rim de dador com critérios expandidos

1.Rins de indivíduos com 60 anos ou mais independentemente da creatinina sérica ou comorbilidades
2.Rins de indivíduos com 50 a 59 anos e duas das seguintes características: <ul style="list-style-type: none">2.1 Creatinina sérica terminal igual ou superior a 1,5 mg/dl2.2 Antecedentes pessoais de hipertensão arterial2.3 Morte devido a AVC

No estudo de Gill *et al.*¹², anteriormente citado, ambos os recetores de DCS e DCE demonstraram um benefício da sobrevivência a longo prazo quando comparados com idosos

em diálise e lista de espera, sendo o benefício superior nos primeiros. Apesar das preocupações iniciais relativamente ao maior risco de atraso no funcionamento do enxerto, não funcionamento primário e diminuição da sobrevivência do enxerto, os resultados associados ao uso de DCE no idoso têm sido favoráveis.^{6,7}

Atualmente está a tornar-se aceite que o uso de DCE em recetores idosos é uma das formas de melhorar os resultados do uso deste tipo de enxerto. O primeiro estudo a apoiar este método de alocação de órgão idoso em recetor idoso foi publicado por Cecka *et al.*¹⁷ em 1995. Neste estudo, 1740 enxertos renais de dadores com idade superior a 60 anos foram alocados em recetores de diferentes grupos etários: 6 a 18 anos, 19 a 45 anos, 45 a 60 anos e mais de 60 anos. A incidência de rejeição aguda foi 24, 22, 17 e 14%, respetivamente. A sobrevivência do enxerto no primeiro ano foi 78% nos recetores com mais de 60 anos e 70% nos recetores com idades entre os 19 e 45 anos. Noutro estudo retrospectivo¹⁸, recetores jovens que receberam enxertos de dadores idosos tiveram uma sobrevivência do enxerto aos 8 anos de 20,8% enquanto os recetores idosos que receberam enxertos de dadores idosos tiveram uma sobrevivência do enxerto aos 8 anos de 57,1%. Uma combinação da capacidade reduzida do rim idoso em responder ao stress fisiológico e patológico e um sistema imunológico mais reativo no jovem constituem explicações lógicas para estes valores.

Num estudo de Stratta *et al.*¹⁹ foram comparados os resultados a médio prazo de recetores de DCS e DCE. Com esse objetivo foram estudados 244 transplantes de dador cadáver (143 de DCS (58,6%) e 101 DCE) durante um período de 47 meses. Como esperado, os DCE eram mais idosos, tinham um maior índice de massa corporal, maior incidência de morte por AVC e hipertensão pré-existente e uma clearance de creatinina terminal estimada inferior quando comparados com DCS. No entanto, a sobrevivência do recetor e do enxerto foi comparável entre os dois grupos de dadores. A sobrevivência para recetores de DCE foi 93% e para recetores de DCS foi 93,7%. A sobrevivência do enxerto foi 83% para o grupo dos

recetores de DCE e 82,5% para recetores de DCS. A incidência de atraso no funcionamento do enxerto, rejeição aguda, complicações cirúrgicas e infecções major foi também similar entre os dois grupos. Apesar de ambos os grupos apresentarem uma função renal inicial estabilizada de aproximadamente 60% da clearance de creatinina terminal estimada para o dador, a função renal seguida longitudinalmente foi consistentemente superior nos recetores de DCS. Noutro estudo realizado por Marconi *et al.*²⁰ são comparados os resultados de enxertos de dadores com idade igual ou superior a 70 anos com dadores com idade inferior a 70 anos, tendo-se verificado que, apesar do grupo de recetores de dadores mais jovens ter menos complicações cirúrgicas minor e um nível inferior de creatinina sérica médio no seguimento, a sobrevivência do enxerto foi semelhante nos primeiros 3 anos pós-transplante nos dois grupos. Estes estudos indicam que o enxerto renal de DCE, incluindo extremos como dadores com idade superior a 70 anos, quando devidamente seleccionados e alocados em recetores criteriosamente escolhidos não representam um recurso inferior, e excelentes resultados a curto e médio prazo podem ser obtidos.

Apesar dos resultados do enxerto a curto e médio prazo, a transplantação renal de dador idoso aparenta envolver um aumento do risco de falência de enxerto a longo prazo. Assim, como documentado anteriormente^{19,20}, rins idosos apresentam uma diminuição da função renal quando comparados com rins mais jovens. Além disto, enxertos renais idosos são mais suscetíveis a isquemia e toxicidade medicamentosa, apresentam uma menor capacidade de reparação e demonstram um maior grau de imunogenicidade. Assim, no estudo de Nunes *et al.*⁶ a sobrevivência do enxerto aos 5 e 10 anos foi 78,99% e 61,7% para dadores com idade inferior a 60 anos e 61,75% e 37,69% para dadores com idade superior a 60 anos, respetivamente. No entanto, quando considerados apenas recetores com idade superior a 60 anos a sobrevivência do enxerto aos 5 e 10 anos foi 68,94% e 42,97% para dadores com idade inferior a 60 anos e 39,44% e 39,44% para dadores com idade superior a 60 anos, respetivamente, mostrando assim

uma menor influência da idade do dador na sobrevivência do enxerto de recetores mais idosos a longo prazo. Noutro estudo, a sobrevivência do enxerto aos 5 anos foi 50% para enxertos de dador cadáver com idade superior a 60 anos e 70% para enxertos de dador cadáver com idades entre 19 e 45 anos.²¹ Assim, faz sentido alocar órgãos com menor potencial de sobrevivência a longo-prazo em recetores de transplante geriátricos com menor sobrevivência espectável. Além do mais, sugere-se que os recetores idosos, devido ao declínio funcional do sistema imunológico associado à idade, sejam mais tolerantes a enxertos de dadores idosos mais imunogénicos explicando, desta forma, a menor taxa de rejeição aguda e maior sobrevivência do enxerto proveniente destes dadores quando comparados com recetores jovens.^{17,18} A Figura 6 mostra um aumento da taxa de rejeição aguda com a idade do dador e uma diminuição da mesma com a idade do recetor desta forma ilustrando este princípio de tolerância do dador idoso a um enxerto mais imunogénico.

Outra estratégia para otimizar o uso de rins de DCE é o uso de transplantes duplos de rins que permite alocar dois rins marginais num recetor com o objetivo de providenciar um número adequado de nefrónios funcionantes. Num estudo de Lu *et al.*²², transplantes duplos de rins de dadores com 54 anos ou mais apresentaram uma diminuição da incidência de atraso no funcionamento do enxerto e níveis séricos de creatinina inferiores até 2 anos quando comparados com transplantados de rim único. Noutro estudo, Tan *et al.*²³ verificaram, pelo contrário, sobrevivências do recetor e do enxerto aos 8 anos semelhantes entre transplantes duplos de rins com DCE e transplantes únicos de rins com DCS para recetores com 55 anos ou mais velhos.

A avaliação anátomo-patológica pré-transplante do enxerto pode otimizar ainda mais o seu uso. Usando o score histopatológico de Remuzzi, que segundo a avaliação semi-quantitativa de esclerose glomerular global, atrofia tubular, fibrose intersticial e estreitamento arterial/arteriolar classifica o rim num espectro entre 0 (ausência de lesões) e 12 (alterações

marcadas do parênquima), os rins com score de 3 ou menos deverão ter nefrônios viáveis suficientes para transplantação de rim único, os rins com score entre 4 e 6 deverão ter nefrônios viáveis suficientes para transplantes duplos de rins e os rins com score de 7 ou mais não são viáveis para transplante.²⁴ No futuro, o perfil de expressão gênica “genome-wide” em rins de doadores idosos pode ajudar a determinar o desempenho do enxerto após transplantação. Num estudo de Kainz *et al.*²⁵, os 15 receptores de transplante renal com excelente função do enxerto um ano após a transplantação (definida como taxa de filtração glomerular ≥ 45 mL/min/1,73m²) mostraram um perfil de expressão gênica distinto dos 16 receptores de transplante renal com função do enxerto reduzida (definida como taxa de filtração glomerular < 45 mL/min/1,73m²). Neste estudo, os rins alocados em receptores com diminuição da função do enxerto mostraram ativação de genes pertencentes às classes funcionais da imunidade, transdução de sinal e resposta ao stress oxidativo. Porém, a idade do doador pode ter enviesado algumas associações entre os perfis gênicos e a função do enxerto.

Numa tentativa de preservar o enxerto renal de DCE, com particular risco de isquemia, a utilização de tecnologia de perfusão pulsátil (Figura 8) apresenta benefícios quando comparada com a preservação em frio estático.²⁶ Num estudo de Moers *et al.*²⁷, o uso de perfusão pulsátil diminuiu significativamente o risco de atraso no funcionamento do enxerto. A perfusão pulsátil também aumentou a taxa de diminuição dos níveis de creatinina sérica e diminuiu a duração do atraso do funcionamento do enxerto. A perfusão pulsátil associou-se a níveis mais baixos de creatinina plasmática nas primeiras duas semanas após a transplantação e diminuição do risco de falência de enxerto. Adicionalmente, a tecnologia de perfusão pulsátil oferece a possibilidade de determinar biomarcadores na solução de perfusão. Num estudo de Nagelschmidt *et al.*²⁸ o doseamento de marcadores de peroxidação lipídica foi fator preditivo independente de atraso no funcionamento do enxerto, no entanto estes achados carecem de

estudos de maior dimensão. A Tabela 2 pretende sumariar as medidas descritas para melhorar os resultados associados ao uso de DCE.



Figura 8: Exemplo de dispositivo usado na perfusão pulsátil de enxerto renal [Adaptado de 26]

A decisão para considerar um enxerto de DCE baseia-se no tempo de espera local para transplante de DCS, idade, raça/etnia e causa de IRCT.²⁹ Para candidatos que residem em zonas com tempo de espera curto para transplante, pode ser preferível aguardar por DCS com melhores resultados a longo-prazo. Porém, para a maioria dos idosos que vive em zonas com tempo de espera longo e especialmente nos candidatos com diabetes, ou outras comorbilidades associadas à diminuição da sobrevivência em diálise e lista de espera, aceitar um dador com critérios expandidos melhora as hipóteses de transplantação, com os benefícios associados.

Tabela 2: Estratégias para melhorar os resultados da alocação de rins de DCE.

Alocar enxertos de doadores idosos em recetores idosos
Transplantação de dois rins marginais num único recetor para assegurar um número adequado de nefrónios funcionantes
Avaliação anátomo-patológica de rins de doadores idosos antes da transplantação (esta informação pode auxiliar a decisão de transplantar um ou dois rins ou excluir o enxerto)
Avaliar o perfil de expressão génica “genome-wide” de enxertos renais marginais
Utilização de tecnologia de perfusão pulsátil e doseamento de biomarcadores na solução de perfusão

4.2.2 DADOR APÓS MORTE CARDÍACA (DADORES DE “CORACÃO PARADO”)

Outra forma de aumentar a disponibilidade de enxertos renais é utilizar rins de dador após morte cardíaca. Contudo, não existem estudos relativos ao uso deste tipo de enxerto no recetor de transplante renal idoso.

Um estudo de Locke *et al.*³⁰, comparando os resultados a longo-prazo de 2562 rins de DMC, 62800 rins de DCS e 12812 rins de DCE na população geral de transplantados renais, verificou que o risco de falência de enxerto e a sobrevivência do enxerto censurada para morte eram equivalentes entre os rins de DMC com idade inferior a 50 anos e os rins de DCS. Porém, o risco de atraso no funcionamento do enxerto foi 38,7% nos recetores de DMC e 19,5% nos recetores de DCS. De forma interessante, os rins de doadores após morte cardíaca aparentam demonstrar uma maior tolerância ao atraso do funcionamento do enxerto. Neste estudo, recetores de DMC com dador de idade inferior a 50 anos que experienciaram atraso no funcionamento do enxerto associaram-se a uma redução do risco de falência de enxerto de 23% comparativamente a recetores de DCS com atraso no funcionamento do enxerto e a uma

redução de 52% comparativamente a recetores de DCE com atraso no funcionamento do enxerto.

Dado o aumento da morbidade e mortalidade peri-operatória imputados ao atraso do funcionamento do enxerto e a maior suscetibilidade de recetores idosos a estes eventos, a literatura médica carece de estudos específicos relativamente aos resultados do uso de rins de dador após morte cardíaca numa população idosa.

5. RISCOS DO RECETOR DE TRANSPLANTE RENAL IDOSO

5.1 EFEITOS DA COMORBILIDADE

Doentes idosos têm mais probabilidade de apresentar comorbilidades à data do transplante quando comparados com doentes mais jovens, apesar do viés de seleção associado à colocação do doente com IRCT em lista de espera.^{6,7} A presença de comorbilidades relaciona-se com um aumento da mortalidade e falência do enxerto após o transplante.

Num estudo observacional, Kauffman *et al.*³¹ analisaram a influência de comorbilidades, incluindo história de angina ou doença arterial coronária, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, neoplasias, doença pulmonar obstrutiva crónica e diabetes na mortalidade a curto-prazo (entre 90 a 365 dias após o transplante) em doentes idosos. Em recetores mais velhos que 60 anos, uma história de angina ou doença arterial coronária, doença pulmonar obstrutiva crónica ou diabetes aumentou a probabilidade de mortalidade no primeiro ano após transplante de 30% a 121% quando comparado com recetores mais velhos que 60 anos sem comorbilidades. Quando doentes mais velhos que 60 anos receberam um rim de DCE ou sofreram atraso no funcionamento do enxerto, a presença de qualquer uma das 6 comorbilidades atrás descritas aumentou a probabilidade de morte no primeiro ano após transplante na ordem de 59% a 351%.

No estudo de Faravardeh *et al.*⁷ o grupo dos doentes idosos (≥ 65 anos) apresentou um aumento da mortalidade associado a doença arterial coronária e insuficiência cardíaca congestiva e, nos recetores transplantados após 2000, os fatores de risco para mortalidade foram doença arterial coronária, falência de enxerto e doença vascular periférica. Neste estudo, os fatores de risco preditivos de falência de enxerto foram apenas insuficiência cardíaca congestiva e rejeição celular.

5.2 RISCO CARDIOVASCULAR

O risco de doença cardiovascular aumenta com a progressão da doença renal e a doença cardiovascular foi a principal causa de morte em doentes em hemodiálise em 2013 em Portugal (26,9%).³ Efeitos secundários de medicamentos frequentemente prescritos no regime de imunossupressão incluem aumento de peso, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensão que contribuem ainda mais para o risco cardiovascular.³² Apesar de haver um aumento linear da mortalidade cardiovascular nos doentes em lista de espera e transplantados com a idade, a taxa de aumento da mortalidade cardiovascular é inferior nos recetores de transplante quando comparados com doentes em lista de espera.³³ Assim, o risco de morte cardiovascular para todos os grupos etários foi inferior no grupo dos transplantados quando comparado com os doentes em lista de espera.

5.3 RISCO DE INFEÇÃO

Há um aumento da incidência e severidade de infeções, incluindo infeções oportunistas, com o aumento da idade do recetor. A Figura 9 apresenta as causas de mortalidade no primeiro ano após transplantação renal em idosos com mais de 60 anos, revelando a importância da doença infecciosa neste contexto. Adicionalmente, o desenvolvimento de doenças associadas à

idade, frequentemente insidiosas, como doença diverticular, anormalidades do trato urinário, insuficiência vascular ou diabetes aumentam ainda mais o risco de infecção no recetor idoso.

Num estudo de Meier-Kriesche *et al.*³³ foi demonstrado que o risco de morte por causa infecciosa aumenta exponencialmente em recetores idosos de transplante renal quando comparado com recetores jovens. Em oposição, o risco de morte por doença infecciosa aumenta apenas linearmente em doentes em lista de espera para transplante com a idade. A razão mais óbvia para explicar estes resultados prende-se com um possível aumento da suscetibilidade a regimes de imunossupressão devido ao declínio funcional do sistema imunitário com a idade.

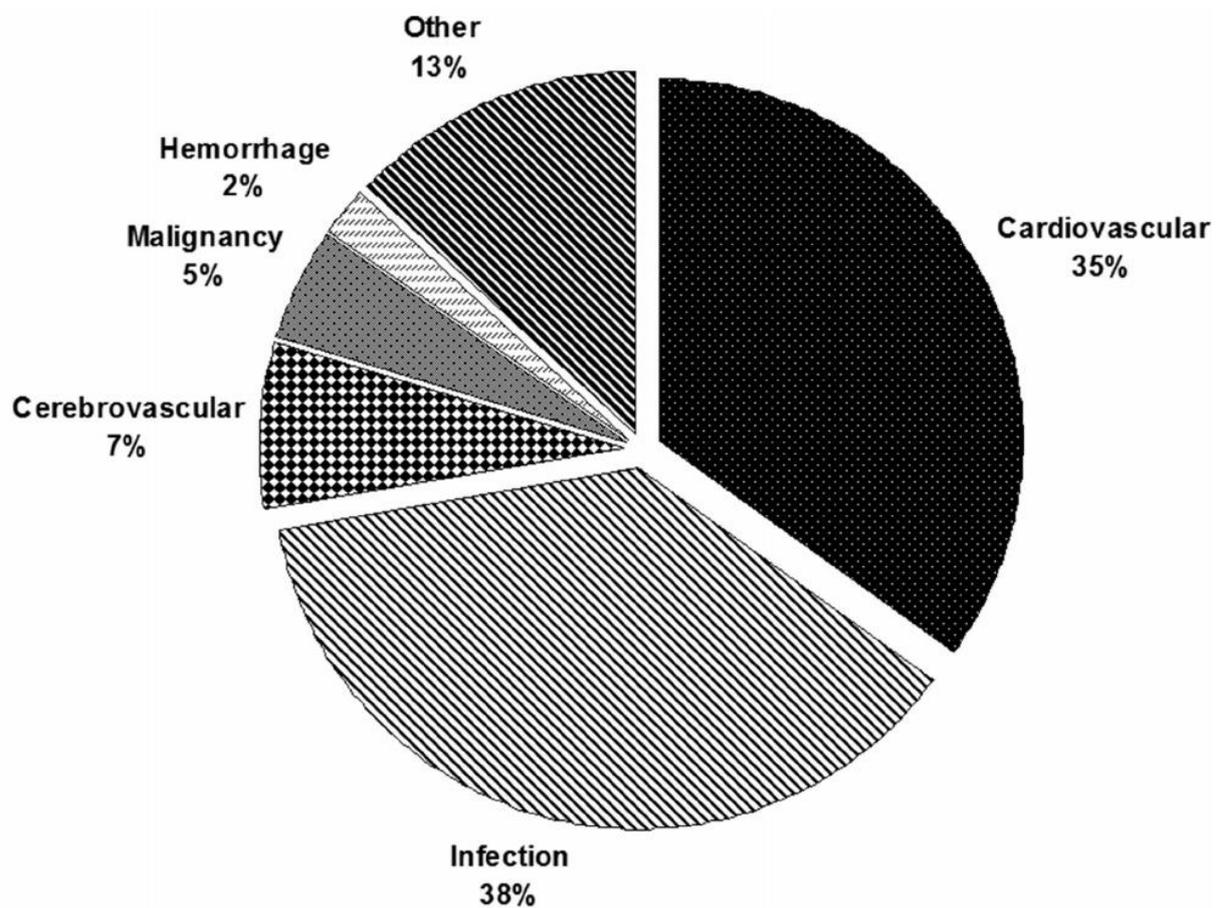


Figura 9: Causas de mortalidade no primeiro ano após transplante renal em idosos com mais de 60 anos nos Estados Unidos [Adaptado de 31]

De facto, noutro estudo³⁴, foi observado um aumento do número de infeções com um regime de imunossupressão mais intensivo quando comparado com um regime menos intensivo. Assim sendo, e reconhecendo, como anteriormente descrito, que a taxa de rejeições agudas decresce com a idade, é fundamental planear o regime de imunossupressão consciente da maior suscetibilidade ao mesmo por parte do idoso, menor taxa de rejeições agudas verificada nestes recetores e maior número de infeções associadas a regimes mais intensos.

5.4 RISCO DE DOENÇA NEOPLÁSICA

A incidência da maioria dos cancros aumenta com idade. Um conjunto de fatores incluindo uma diminuição da vigilância imunitária e aumento da taxa de infeção aumenta o risco de malignidade pós-transplante nos recetores idosos. De facto, o estudo de Meier-Kriesche *et al.*³³ mostrou que para o grupo dos doentes em lista de espera e para o grupo dos transplantados o risco de morte por neoplasia aumenta linearmente. Contudo, nos doentes transplantados a taxa de aumento da mortalidade por neoplasia é superior (Figura 10). Para além do mais, a imunossupressão aparenta ser um fator de risco independente para a maioria dos cancros e há uma preocupação acrescida relativamente ao aumento do risco de doença maligna associada à imunossupressão nesta faixa etária.

Num estudo de Kasiske *et al.*³⁵ foram comparadas as incidências de diversas neoplasias nos transplantados renais com a população geral dos Estados Unidos e com doentes em diálise e lista de espera. Para a maioria dos tumores frequentes (incluindo cancro do cólon, do pulmão, da próstata, do estômago, do esófago, do pâncreas, do ovário e da mama) a incidência nos transplantados foi cerca de duas vezes superior à população geral. Melanoma, leucemia, cancros hepáticos e das vias biliares, cancro do colo do útero e cancro da vulva e vagina tiveram, cada um, uma incidência cinco vezes superior à população geral. Cancro do testículo e da bexiga tiveram uma incidência três vezes superior e cancro renal teve uma incidência quinze vezes

superior à da população geral. Sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin e cancro cutâneo (excluindo melanoma) tiveram uma incidência vinte vezes superior à população geral. Quando os transplantados renais foram comparados com doentes em diálise e lista de espera ambos os grupos tiveram incidências comparáveis para a maioria dos cancros. Porém, cancro cutâneo (excluindo melanoma), melanoma, sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin, cancro oral e cancro renal tiveram uma incidência 2,6 vezes, 2,2 vezes, 9 vezes, 3,3 vezes, 2,2 vezes e 39% superior nos doentes transplantados, respetivamente.

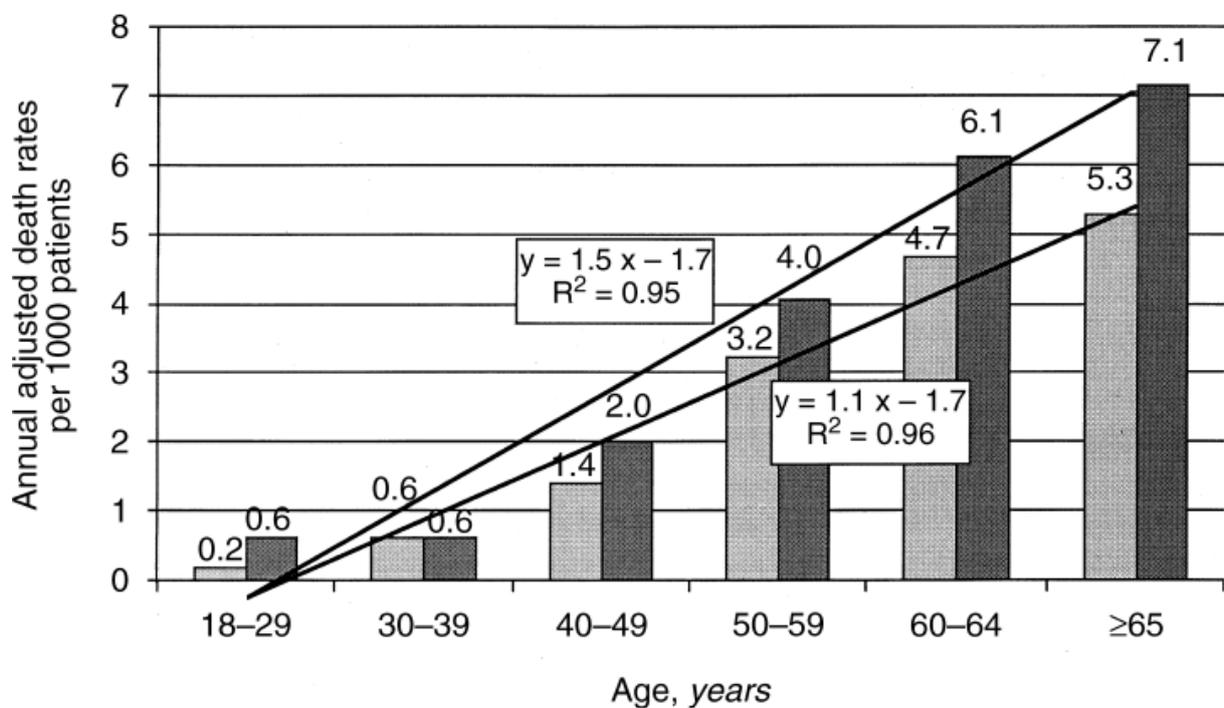


Figura 10: Mortalidade secundária a neoplasia para o grupo em lista de espera (cinzento claro) e transplantado (cinzento escuro) [Adaptado de 33]

Apesar dos doentes em diálise e lista de espera não receberem com frequência imunossuppressores, a urémia relaciona-se com desregulação do sistema imunitário. Deste modo é plausível verificar incidências comparáveis da maioria dos cancros para transplantados renais e doentes em diálise e lista de espera. No entanto, alguns cancros como o cutâneo, sarcoma de

Kaposi, linfomas e cancro renal são mais comuns após transplantação. Existe evidência crescente que agentes virais podem desempenhar um papel importante na patogénese de cancros cutâneos, de cancro do colo do útero, de sarcoma de Kaposi, de tumores hepáticos e das vias biliares e de linfomas. Isto pode ajudar a explicar o facto de estas neoplasias serem mais frequentes no transplantado renal. A elevada prevalência de hepatites virais nos doentes em diálise pode justificar a maior incidência de tumores hepáticos e das vias biliares nos transplantados renais quando comparados com a população geral, mas equivalente à população em diálise e lista de espera. Neste estudo, as neoplasias não cutâneas (incluindo melanoma) e neoplasias cutâneas (excluindo melanoma) tiveram uma incidência 4,93 e 27,1 vezes superior no grupo dos transplantados com idades iguais ou superiores a 65 anos quando comparados com o grupo dos transplantados com idades compreendidas entre os 18 e 34 anos, respetivamente.

6 IMUNOSSENESCÊNCIA E SUAS IMPLICAÇÕES NA TRANSPLANTAÇÃO RENAL

As alterações funcionais do sistema imunitário que decorrem do envelhecimento – imunossenescência – têm importância fundamental na compreensão das especificidades da transplantação renal no idoso. Neste trabalho é feita uma revisão sumária dos aspetos da imunossenescência relevantes para a transplantação renal.

Geralmente assume-se que há um declínio funcional do sistema imunitário com a idade, sendo morfológicamente representado pela diminuição da massa e volume de virtualmente todos os órgãos linfóides sólidos. Todavia, é importante evidenciar que o fenótipo do envelhecimento é heterogéneo e a constituição imunitária é variável entre adultos idosos saudáveis e recetores de transplante renal idosos com comorbilidades. Assim, algumas alterações do sistema imunológico ocorrem em todos os adultos como resultado do

envelhecimento enquanto outras são resultantes de doença coexistente. Consequentemente, alguns idosos podem ser particularmente suscetíveis a imunossupressão enquanto outros podem tendencialmente rejeitar o enxerto renal.

Paralelamente às alterações morfológicas supracitadas, o sistema imunitário sofre, com o passar dos anos, alterações funcionais e fenotípicas que foram melhor caracterizadas recentemente. A Tabela 3 pretende sumariar as alterações do sistema imunitário relacionadas com a idade relevantes para a transplantação renal.

6.1 HEMATOPOIESE E CÉLULAS ESTAMINAIS

O envelhecimento está associado a um declínio da hematopoiese. Acredita-se que o compartimento de células estaminais consiste em categorias distintas de células hematopoéticas que se diferenciam tendencialmente numa linhagem específica (“lineage-biased hematopoietic stem cells”).³² Assim, existem as células estaminais hematopoéticas que se diferenciam tendencialmente na linhagem linfóide (“lymphoid-biased hematopoietic stem cells”), na linhagem mielóide (“myeloid-biased hematopoietic stem cells”) e células estaminais hematopoéticas equilibradas (“balanced hematopoietic stem cells”) das quais 90% se diferenciam em células mielóides e 10% em células linfóides. As células estaminais hematopoéticas associadas à linhagem mielóide apresentam uma diminuição da resposta à linfopietina resultando numa diminuição da capacidade de gerar precursores de linfócitos B e T. Adicionalmente, as células estaminais associadas à linhagem linfóide respondem com maior rapidez ao stress hematopoético. Atualmente sugere-se que o envelhecimento está associado a uma gradual substituição (“shift”) no compartimento de células estaminais, de células estaminais hematopoéticas associadas à linhagem linfóide por células hematopoéticas estaminais associadas à linhagem mielóide. Assim, esta hipótese pode ajudar a explicar a diminuição da resposta hematopoética no indivíduo idoso.

Tabela 3: Sumário das alterações do sistema imunitário com a idade relevantes para a transplantação renal

Hematopoiese e células estaminais	Diminuição da hematopoiese
	Substituição de células estaminais associadas à linhagem linfóide por células estaminais associadas à linhagem mielóide
Imunidade celular	Involução tímica e diminuição do número de células T virgens
	Aumento do número de células T de memória e da produção de citocinas pró-inflamatórias
	Acumulação disfuncional de células T efetoras
	Aumento de células T reguladoras
	Diminuição da capacidade de reconstituição imunitária após terapia citorrredutora
Imunidade humoral	Diminuição da linfopoiese B e linfócitos B virgens
	Aumento dos linfócitos B de memória e diminuição do repertório de recetores de células B
	Disfunção da hipermutação somática
Imunidade Inata	Défice na ativação das células do sistema imunitário inato

6.2 IMUNIDADE CELULAR

As alterações mais relevantes do sistema imunitário com a idade no contexto do doente transplantado relaciona-se com as células T, dado o seu papel primordial na tolerância e rejeição do enxerto renal. Os marcos do envelhecimento da imunidade celular são a involução tímica associada à diminuição de células T virgens, um aumento do número de células T de memória com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, uma acumulação disfuncional de células T efetoras, um aumento das células T reguladoras e uma diminuição da capacidade de reconstituição imunitária após terapêutica citorredutora.^{8,32,36}

A timopoiese é crucial no sistema imunitário saudável para a produção de células T virgens com um repertório diversificado de recetores de células T que podem reagir com potenciais antigénios. A involução tímica começa durante a puberdade e progride a uma taxa de cerca de 3% por ano até à meia-idade, altura em que a taxa de atrofia decresce para cerca de 1% por ano. Este processo gera uma produção de células T virgens insuficiente para repor as perdas periféricas diárias. Assim, há uma redução no número absoluto destas células e da diversidade dos recetores de células T, aumento da dependência em células T de memória e células efetoras terminais resultando numa diminuição do alorreconhecimento.

Além da diminuição do número de células T virgens existe um aumento do número de células T de memória com produção de citocinas definida. Dois mecanismos aparentam ser responsáveis por este aumento das células T de memória. O primeiro sugere uma acumulação de estímulos antigénicos ao longo da vida do indivíduo que resultam em respostas imunitárias com produção subsequente de células T de memória e o segundo é referente à proliferação homeostática. A proliferação homeostática é o processo pelo qual é mantido o número absoluto de células no compartimento de células T e ocorre sempre que haja uma depleção do compartimento periférico. Essa depleção pode resultar do envelhecimento, de infeções virais ou de agentes indutores usados na imunossupressão, que causam linfopenia marcada. Não só

existe aumento do número de células T de memória como existe um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (interferão-gama, fator de necrose tumoral alfa, IL-6) por parte destas células contribuindo para o estado pró-inflamatório do sistema imunitário envelhecido.

Uma outra característica do envelhecimento da imunidade celular é a acumulação de células efectoras de um repertório limitado de células T.⁸ A maioria são populações monoclonais de células reativas a um número limitado de vírus (CMV, EBV). Estas células têm telômeros curtos e capacidade proliferativa limitada respondendo apenas com baixos níveis de interferão-gama quando estimuladas por antigénios virais.

A imunidade celular pode estar comprometida durante o envelhecimento pela ação de células T reguladoras.³² As células T reguladoras são responsáveis por suprimir a ativação, proliferação e produção de citocinas das células T efectoras e a sua ausência foi associada ao desenvolvimento de autoimunidade. Pensa-se que há acumulação de células T reguladoras com o envelhecimento. Adicionalmente, indivíduos idosos com comorbilidades têm níveis de células T reguladoras superiores aos de indivíduos idosos saudáveis, sugerindo um papel das células T reguladoras num aumento da suscetibilidade a doença infecciosa. O papel das células T reguladoras permanece incerto no que toca ao seu impacto na rejeição aguda. No entanto, é tentador sugerir que as células T reguladoras participam num aumento da vulnerabilidade do recetor de transplante renal aos efeitos da imunossupressão.

Como última consequência do envelhecimento do sistema imunitário celular com relevância para a transplantação renal há a referir a diminuição da capacidade para reconstituição imunitária após terapêutica citorredutora.^{8,32} Terapêuticas citorredutoras como a globulina antilinfocitária são frequentemente utilizadas na fase de indução do regime de imunossupressão na transplantação renal. Estes agentes causam uma linfopenia periférica profunda. Com a idade, a recuperação dos níveis linfocitários normais após terapêutica citorredutora é progressivamente retardada. A diminuição da resposta hematopoiética e a

involução tímica, com diminuição da produção de células T virgens, anteriormente descritos, constituem mecanismos que ajudam a explicar este atraso na reconstituição do número absoluto de linfócitos. Em associação à proliferação homeostática das populações restantes de células (células T de memória e células T efetoras) obtemos um fenótipo de células T com características semelhantes às da imunossenescência. Assim, podemos sugerir que as terapêuticas citorreduzoras podem causar um “envelhecimento prematuro” do sistema de imunidade celular.

6.3 IMUNIDADE HUMORAL

A par das alterações na imunidade celular, a imunidade humoral também aparenta desenvolver alterações funcionais e fenotípicas que resultam em diminuição da resposta humoral.⁸ A linfopoiese B na medula óssea diminui com a idade levando a uma diminuição da produção e exportação de linfócitos B virgens para a periferia. Assim, existe proliferação homeostática de linfócitos B de memória, que já contactaram com antígenos, de forma a preencher o vazio dos nichos periféricos resultante da diminuição de células B virgens. É esta alteração na constituição celular dos órgãos linfoides periféricos, de células B virgens para células B de memória, o responsável pela diminuição da resposta humoral e não defeitos nas células B individuais, que mantêm a sua capacidade de produzir anticorpos. A deficiência de células B virgens e dependência nas células B de memória diminuem a qualidade da resposta humoral devido a uma redução no repertório de recetores de células B. A hipótese é suportada pelo facto de, em modelos animais, os anticorpos produzidos em resposta a estímulos antigénicos semelhantes mostrarem maior afinidade e avidéz em animais jovens quando comparados com animais envelhecidos. Esta diminuição da resposta humoral aparenta estar associada a uma disfunção da hipermutação somática. Este fenómeno ocorre nos centros germinativos cujo número e tamanho se reduz com o envelhecimento. Adicionalmente, o

defeito da imunidade celular contribui também para esta deficiência na resposta humoral. Em suma, o idoso apresenta uma diminuição da resposta humoral após estímulo antigénico.

6.4 IMUNIDADE INATA

O sistema imunitário inato é constituído por uma variedade de células importantes na defesa imunológica primária, incluindo neutrófilos, células “natural killer”, monócitos, macrófagos e células dendríticas.⁸ Estas células medeiam as primeiras interações com os patogéneos e com o enxerto renal. O envelhecimento está associado a um défice na ativação de todos estes tipos celulares possivelmente por comprometimento das vias de transdução do sinal. Todavia, algum deste declínio da imunidade pode ser compensado pelo estado pró-inflamatório que caracteriza o idoso. Desta forma, a imunossenescência do sistema imunitário inato pode ser melhor descrita como desregulação, em detrimento de défice associado à idade.

7. IMUNOSSUPRESSÃO NO IDOSO

Como discutido no capítulo anterior, o sistema imunitário do idoso perde competência com o envelhecimento como resultado da imunossenescência. De facto, a menor incidência de rejeição aguda do enxerto, o maior risco de mortalidade associada a infeção e o maior risco de neoplasias em recetores idosos quando comparados com recetores mais jovens sustenta a afirmação anterior. Todavia existe um défice de ferramentas clínicas que possam avaliar a competência do sistema imunitário assim como estudos relacionando o fenótipo imunitário e os resultados da transplantação renal e regime de imunossupressão. O que parece evidente, como referido anteriormente, é que o fenótipo imunitário do idoso é heterogéneo e a idade fisiológica pode ser um melhor fator preditivo da competência do sistema imunológico que a idade cronológica. Infelizmente, poucos estudos avaliaram o impacto de diferentes regimes de imunossupressão no idoso. Na realidade, os idosos são frequentemente excluídos de ensaios

clínicos prospectivos avaliando novos fármacos imunossupressores. Assim, a maioria da informação sobre imunossupressão no idoso deriva de pequenos estudos observacionais ou de análises retrospectivas de bases de dados, com as suas limitações associadas. A Tabela 4 pretende sumariar as ideias-chave da imunossupressão no idoso.

7.1 FARMACOCINÉTICA

A resposta à medicação altera-se com a idade e uma das causas major para este acontecimento relaciona-se com as diferenças no metabolismo dos fármacos. Por um lado a biodisponibilidade pode estar alterada por uma diminuição do metabolismo intestinal e hepático de primeira passagem e o volume de distribuição de fármacos lipofílicos, como a ciclosporina, pode aumentar com o aumento da quantidade relativa de gordura corporal com o envelhecimento.³² A ligação dos fármacos a proteínas plasmáticas pode estar diminuída entre 15% a 25% nos idosos quando comparada com adultos jovens, o que pode levar a um aumento da concentração plasmática livre de fármacos imunossupressores, nomeadamente no caso do ácido micofenólico cuja fração livre representa o componente inibitório ativo da desidrogenase da inosina monofosfato. A hipoalbuminémia pode resultar num aumento da exposição ao ácido micofenólico, aumentando o efeito imunossupressor deste agente e o risco de efeitos adversos. O envelhecimento está igualmente associado a uma diminuição da metabolização hepática de fármacos relacionada com diminuição do tamanho hepático, diminuição do fluxo sanguíneo hepático, redução do transporte de fármacos através do endotélio hepático e redução do conteúdo e atividade das enzimas de fase I (citocromo P450).³⁷ Por outro lado, no idoso existe uma diminuição da clearance renal dos fármacos, particularmente agravada nos recetores de transplante renal.

Tabela 4: Sumário das ideias-chave na imunossupressão do transplantado renal idoso

Farmacocinética	Diminuição do metabolismo intestinal e hepático de primeira passagem
	Aumento do volume de distribuição de fármacos lipofílicos e diminuição da ligação a proteínas plasmáticas
	Diminuição da metabolização hepática e clearance renal
	Concentrações plasmáticas mínimas de inibidores da calcineurina superiores ao jovem, mesmo com doses inferiores
Fase de indução	Não existe consenso relativamente aos melhores fármacos e doses a prescrever neste grupo etário
	Existe preocupação relativamente ao uso de agentes anti-linfocitários por possível aumento do risco de infeção e malignidade quando comparados com os antagonistas do recetor da interleucina 2
	Os resultados do uso dos agentes anti-linfocitários no adulto são semelhantes aos do jovem, mesmo usando doses mais baixas
	A avaliação do risco de falência de enxerto e rejeição pode condicionar o melhor agente a prescrever no idoso
Fase de manutenção	Carece de estudos prospetivos que suportem a decisão terapêutica
	Corticoesteróides, inibidores da calcineurina e micofenolato de mofetil constituem os agentes mais frequentemente prescritos e a sua associação permite reduzir as doses e efeitos secundários
	São necessárias ferramentas clínicas para monitorizar a terapêutica imunossupressora permitindo adaptá-la ao envelhecimento do recetor

Numa publicação de Jacobson *et al.*³⁸ foram estudadas as concentrações plasmáticas mínimas e doses de inibidores da calcineurina em três grupos etários de transplantados renais

(18-34 anos, 35-64 anos e 65-84 anos) para avaliar a existência de diferenças no metabolismo destes fármacos com a idade. Neste estudo, apesar do grupo dos idosos receber uma dose média de tacrolímus 1 e 2 mg/dia inferior aos adultos de meia-idade e jovens, respetivamente, a concentração plasmática mínima média foi superior nos idosos pelo menos nos primeiros 70 dias após o transplante quando comparadas com os jovens. Da mesma forma, o grupo idoso recebeu uma dose média 100mg/dia inferior de ciclosporina e obteve uma concentração plasmática mínima média superior durante os primeiros 40 dias pós-transplante quando comparado com o grupo jovem. Quando a concentração plasmática mínima de inibidores da calcineurina foi normalizada para dose e peso estas foram significativamente superiores no grupo idoso.

Assim, o doseamento do regime de imunossupressão deve ser adaptado no idoso dado a sua diminuição no metabolismo dos fármacos, a sua menor tendência a rejeição aguda e maior suscetibilidade aos efeitos adversos destes agentes. É portanto tentador sugerir que o recetor de transplante renal idoso pode tolerar uma menor severidade no regime de imunossupressão.

7.2 FASE DE INDUÇÃO

Infelizmente, no que toca à farmacodinâmica, o transplantado renal idoso carece de estudos relativamente aos melhores fármacos imunossupressores e doses a prescrever, sendo a evidência científica por vezes controversa.

Existem duas opiniões relativamente à fase de indução no transplantado renal idoso. A primeira defende que a imunossenescência e o risco de rejeição aguda diminui com a idade enquanto o risco de infeção e malignidade aumenta. Desta forma, minimizar a potência ou eliminar a fase de indução no idoso é recomendado. Assim, é sugerido que o risco de infeção e malignidade do transplantado renal idoso é particularmente elevado com o uso de agentes anti-linfocitários, sugerindo o uso de antagonistas do recetor da interleucina 2 (ARIL2). De facto,

em transplantados renais jovens foi objetivada uma diminuição da doença linfoproliferativa pós-transplante em doentes que receberam ARIL2 quando comparados com os que receberam anticorpos policlonais anti-linfocitários.³⁹ Noutro estudo multicêntrico prospectivo foi verificado um aumento do número de infecções em doentes que receberam imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos quando comparados com doentes que receberam o ARIL2 basiliximab.⁴⁰ Neste estudo houve um menor número de neoplasias no grupo medicado com basiliximab, ainda que não estatisticamente significativo. Contrariamente, Khanmoradi *et al.*⁴¹, num estudo retrospectivo de bases de dados, não verificaram diferenças estatisticamente significativas de sobrevivência do enxerto a curto-prazo, função do enxerto e taxas de infecção, neoplasia e reações adversas hematológicas em idosos a receber terapêutica de indução com imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos quando comparados com jovens recebendo o mesmo agente. Noutro estudo, Laftavi *et al.*⁴² verificaram que uma dose baixa de imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos obteve sobrevivência e função do enxerto semelhantes no idoso e no jovem sem um acréscimo da morbidade no primeiro grupo.

A segunda opinião defende que a rejeição aguda é pior tolerada no idoso e sugere uma indução potente para contornar este problema. De facto, um estudo de Meier-Kriesche *et al.*⁴³ apresentou que a sobrevivência do enxerto censurada para morte aos 5 anos ajustada para as características do dador e recetor em doentes que experienciaram um episódio de rejeição aguda nos primeiros 6 meses após a transplantação renal era 82,1% nos doentes com idades entre 18 e 35 anos e 59,9% em doentes com idade superior a 65 anos. No entanto, este estudo retrospectivo de base de dados provém de uma época em que as taxas de rejeição eram muito superiores, o regime de manutenção era menos potente e a profilaxia contra o CMV era pobre.

Finalmente, um estudo retrospectivo da terapia de indução no idoso combina as duas opiniões para doentes com diferente risco imunológico.⁴⁴ Neste estudo, transplantados renais idosos (≥ 60 anos) foram divididos em quatro subgrupos segundo fatores de risco para falência

de enxerto e rejeição baseados em características do dador e do recetor. Apesar de em todos os subgrupos de transplantados renais idosos medicados com imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos experienciarem uma menor taxa de rejeição aguda quando comparados com ARIL2, apenas os recetores com elevado risco imunológico com dadores de alto risco obtiveram um aumento da sobrevivência do enxerto com imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos. Para recetores com baixo risco imunológico com dadores de baixo risco não houve benefício com o uso de imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos quando comparada com ARIL2 (Figura 11). Assim, uma abordagem da fase de indução com avaliação dos fatores de risco do recetor e qualidade do órgão a alocar pode ser necessária para otimizar os resultados da transplantação renal no idoso.

7.3 FASE DE MANUTENÇÃO

Assim como a fase de indução, a fase de manutenção no transplantado renal idoso carece de estudos prospetivos que suportem a decisão terapêutica. Os corticoesteróides constituem o pilar da fase de manutenção, no entanto, os idosos são mais suscetíveis a infeções, fraturas, miopatia e outros efeitos secundários dos corticoesteróides.³⁶ A introdução de ciclosporina nos anos 80 permitiu uma redução nas doses dos corticoesteróides e dos seus efeitos secundários associada a uma diminuição da taxa de rejeição aguda e infeções. Porém, a monoterapia com ciclosporina com o intuito de reduzir ainda mais a morbidade e mortalidade foi associada a um aumento da incidência de rejeição aguda.

A introdução do micofenolato de mofetil (MMF) permitiu que as doses de corticoesteróides e ciclosporina fossem reduzidas ou retiradas. Apesar das preocupações expressas em estudos iniciais relativamente ao uso de MMF no idoso, este agente demonstrou um aumento da sobrevivência do doente e enxerto com taxas inferiores de rejeição tardia

comparado com doentes que receberam azatioprina e, juntamente com os inibidores da calcineurina, constitui o protocolo mais frequentemente prescrito.

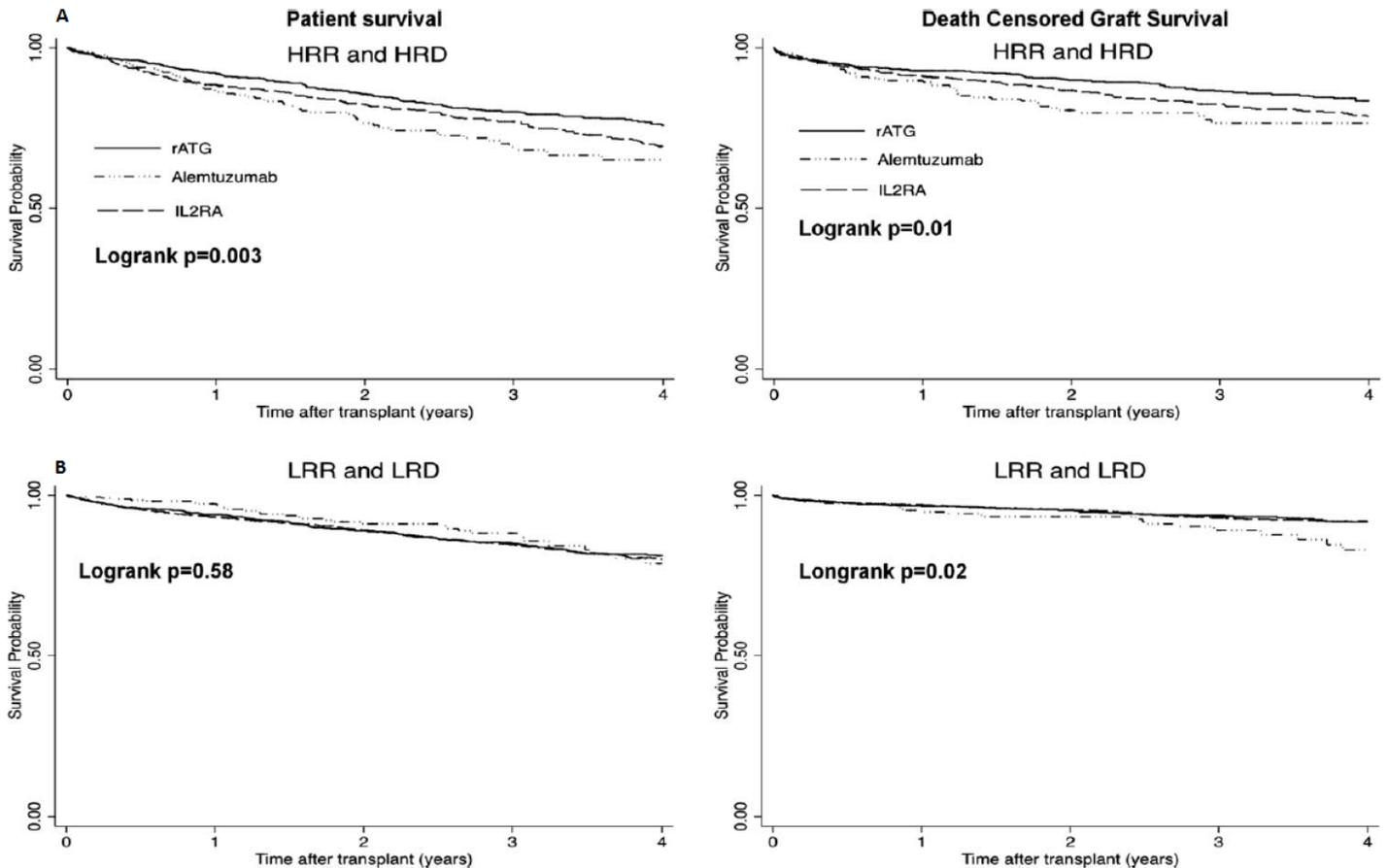


Figura 11: Sobrevivência do recetor e do enxerto censurada para morte segundo o agente de indução para o subgrupo com elevado risco do recetor e dador (A) e baixo risco do recetor e dador (B) [Adaptado de 44]

Muito pouco se sabe sobre a gestão do regime de imunossupressão ao longo da vida do recetor de transplante renal.⁸ A melhoria da sobrevivência do recetor e enxerto na transplantação renal resulta num aumento do número de transplantados a atingir idade geriátrica e o número de recetores de transplante geriátricos aumenta a cada ano. Apesar de estudos relativos à imunossenescência sugerirem um declínio funcional do sistema imunitário, não é

claro se isto deve ser acompanhado de uma redução na imunossupressão e em que altura esta redução deve ser efetuada. Na maioria das vezes, a gestão longitudinal da imunossupressão é reativa em vez de proactiva, significando isto que as alterações no regime de imunossupressão decorrem apenas de complicações tais como neoplasias ou infeções graves.

Desta forma, são necessárias ferramentas clínicas para monitorizar a terapêutica imunossupressora neste grupo etário e adaptá-la ao envelhecimento do recetor, que, como já foi referido, é heterogéneo. Num estudo de Sommerer *et al.*⁴⁵ o doseamento da expressão residual de genes regulados por fator nuclear de células T ativadas foi significativamente inferior em recetores de transplante renal com 65 anos ou mais em doentes com efeitos secundários resultantes de exposição a longo-prazo a ciclosporina A (infeções oportunistas e neoplasias) quando comparados com recetores do mesmo grupo etário sem efeitos secundários. Todavia, as doses de ciclosporina A e os doseamentos antes da toma e 2 horas após a toma da concentração sérica de ciclosporina A foram comparáveis entre os dois grupos. Para identificar doentes com risco de efeitos adversos graves resultantes da transplantação, a incidência de eventos clínicos em doentes com expressão residual de genes regulados por fator nuclear de células T ativadas $<15\%$ e $\geq 15\%$ foi avaliada. Todos os recetores de enxertos renais idosos com infeções oportunistas tiveram um valor $<15\%$ e apenas um doente com valor $>15\%$ desenvolveu cancro da pele (sendo que 10 dos 36 doentes estudados desenvolveram neoplasias). Este estudo demonstra que além da monitorização farmacocinética das concentrações séricas da ciclosporina A, a monitorização farmacodinâmica pode trazer benefícios adicionais e ferramentas como esta, validadas por estudos de maior dimensão podem ser úteis na individualização do regime de imunossupressão no transplantado renal idoso.

8 SELEÇÃO DO CANDIDATO A TRANSPLANTAÇÃO RENAL IDOSO

A colocação do candidato a transplante renal em lista de espera é um processo complexo que envolve a consideração das comorbidades, função física, função cognitiva, fatores psicossociais e tempo de espera local para transplante de dador cadáver.

A idade não deve ser considerada uma contraindicação à transplantação renal mas as comorbidades relacionadas com a idade são um importante fator limitante.⁴⁶ As comorbidades com interesse na avaliação pré-transplante incluem as comorbidades comuns na avaliação de doentes para cirurgia não-cardíaca, nomeadamente cardiovascular, cerebrovascular, doença vascular periférica, obesidade e doença pulmonar ou gastrointestinal de base (Tabela 5). Esta avaliação deve ser realizada com particular rigor no idoso dado o aumento do risco peri-operatório e de mortalidade a longo-prazo nesta faixa etária. Dado o declínio do sistema imunitário com a idade, deve ser prestada particular atenção a doenças infecciosas e neoplasias na população idosa.⁴⁷ É importante considerar o tempo de espera local para transplante de dador cadáver pois colocar um doente em lista de espera consome uma quantidade elevada de recursos e, se o doente não tiver uma sobrevivência expectável superior ao tempo de espera, pode ter gasto recursos úteis a outros potenciais recetores. A avaliação do candidato a transplante renal está ao critério do centro de transplantação e não existem modelos rígidos para definir quem deve ou não ser transplantado. O desenvolvimento de modelos preditivos usando as comorbidades do recetor pode auxiliar a seleção do candidato a transplante renal estimando a possibilidade de sobrevivência a longo prazo⁴⁸, porém carecem ainda de validação e aplicação em maior escala.

A doença renal crónica e o envelhecimento estão relacionados com uma diminuição da função física, limitação da força, redução da capacidade de exercício físico e níveis baixos de função física experienciados pelo doente.⁴⁷ Esta diminuição da função física pode contribuir para piores resultados da transplantação no idoso com maior morbidade e mortalidade sendo

que a avaliação da capacidade do candidato a transplante renal idoso em desempenhar tarefas básicas e instrumentais das atividades de vida diária pode ser uma abordagem prática nestes idosos.

Tabela 5: Sistemas estudados e exames complementares frequentemente realizados na avaliação do candidato a transplante renal [adaptado de 47]

Sistema	Descrição
Exames laboratoriais gerais	Hemograma com prova leucocitária, provas da coagulação, bioquímica, ionograma, tipagem ABO
Sistema HLA	Tipagem HLA, pesquisa de anticorpos anti-HLA, provas cruzadas
Rastreamento de doença infecciosa	Raio-x do tórax, teste da tuberculina, urocultura, avaliação dentária, ecografia da vesícula biliar para excluir litíase vesicular, serologias para CMV, EBV, herpes simplex, varicela-zoster, VIH 1 e 2, hepatite C, hepatite B e sífilis
Rastreamento de neoplasias	Rastreamento de neoplasia apropriado à idade, imagiologia dos rins nativos
Cardiovascular	Eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, prova de esforço, cateterismo cardíaco, dopplers arteriais dos membros inferiores, angio-TAC do abdômino-pélvica, doppler carotídeo
Pulmonar	Estudos da função pulmonar, consulta de aconselhamento de cessação tabágica
Urológico	Cistoureterografia miccional seriada
Gastrointestinal	Endoscopia digestiva alta; Se hepatite, avaliação pela gastroenterologia e biópsia hepática

De igual forma, a disfunção cognitiva parece relacionar-se com a idade e gravidade da insuficiência renal.⁴⁷ Mesmo disfunções cognitivas subtis podem afetar a gestão do seu regime terapêutico, que é complexo no transplantado renal, a habilidade para recorrer frequentemente a serviços de saúde, a capacidade de adaptação rápida a novas instruções do médico e gestão das próprias finanças. Desta forma, os transplantados renais idosos com suspeita de défice cognitivo devem ser submetidos a uma avaliação neurocognitiva para excluir demência inicial que é geralmente considerada uma contraindicação à transplantação.

Por último, os fatores psicossociais são também importantes ao considerar candidatos idosos a transplantação renal. Atingir objetivos a longo prazo de melhoria da sobrevivência e qualidade de vida dependem de um contexto favorável do doente relativamente ao sistema de suporte para administração de fármacos, aderência do doente às visitas ao sistema de saúde e procura de atividades promotoras de saúde por parte do doente como estimulação intelectual, exercício físico e uma dieta correta.⁴⁹ Em doentes idosos com depressão, isolamento social por morte ou doença de familiares próximos e limitações financeiras pode ser particularmente desafiante cumprir as expetativas associadas à transplantação. Como melhoria da aderência do idoso à terapêutica farmacológica podem ser usadas estratégias que incluem a ida da enfermagem ao domicílio ou avisos telefónicos e supervisão por videochamada.

9 CONCLUSÃO

O envelhecimento da população portuguesa e mundial e a tendência da doença renal crónica em afetar indivíduos idosos resultam num aumento significativo da IRCT na população geriátrica. Assim, a transplantação renal no individuo idoso, outrora excluída por a idade avançada ser considerada uma contraindicação, tem sido cada vez mais realizada e, portanto, a compreensão do uso desta TSFR nesta faixa etária é fundamental.

Os transplantados renais idosos beneficiam de um aumento da sobrevivência a longo prazo quando comparados com doentes idosos em diálise e lista de espera, assim, a transplantação renal deve ser considerada a TSFR de preferência também nesta faixa etária. Por outro lado, importa sublinhar o aumento da mortalidade pós-operatória nos transplantados renais idosos e a importância da correta seleção dos candidatos a transplantação renal para evitar as complicações pós-operatórias. O benefício da transplantação renal em termos de sobrevivência é superior nos jovens, como seria de esperar, mas os resultados da transplantação renal no idoso não deixam de ser encorajadores. A sobrevivência do enxerto censurada para a morte do recetor é tendencialmente superior no idoso e este facto é atribuível, pelo menos em parte, à imunossenescência.

Relativamente ao tipo de enxerto renal a ser usado no idoso, o enxerto renal de DV apresenta os melhores resultados pós-operatórios e a longo prazo. No entanto, o transplante do idoso com DV é ainda pouco usado devido à relutância dos idosos em aceitar órgãos de indivíduos mais jovens ou à relutância em usar enxertos renais com elevado potencial de sobrevivência em recetores com sobrevivência reduzida. Numa tentativa de aumentar o número de enxertos renais do idoso recorreu-se a DCE que apresentam bons resultados a curto e médio prazo, mas resultados inferiores aos DCS a longo prazo. Todavia, o seu uso criterioso e o aumento dos esforços para otimizar o uso de DCE tornaram-no uma excelente opção particularmente em zonas em que o tempo em lista de espera local para transplante de DCS é longo e o recetor apresenta comorbilidade limitante da sobrevivência em lista de espera. O uso de DMC carece de estudos específicos na população idosa mas pode constituir outra opção para expandir a disponibilidade de enxertos renais.

Como seria de esperar, os idosos transplantados apresentam maior comorbilidade quando comparados com transplantados sendo a presença de comorbilidade preditiva de piores resultados da transplantação renal. O risco de morte cardiovascular é inferior em transplantados

renais idosos relativamente a doentes idosos em lista de espera. No entanto, o risco de morte por infeção aumenta exponencialmente com a idade no transplantado renal e apenas linearmente no doente em lista de espera. O risco de mortalidade por neoplasia é também superior em transplantados renais idosos quando comparado com idosos em lista de espera. Desta forma podemos concluir que particular atenção deve ser apresentada às comorbilidades e ao rastreio de infeções e neoplasias na seleção para transplantação renal e após a transplantação renal.

A imunossenescência caracteriza-se por alterações funcionais do sistema imunitário com o envelhecimento e tem relevância para a transplantação renal do idoso, particularmente a imunidade celular que é responsável pela tolerância e rejeição do enxerto. O sistema imunitário envelhecido aparenta ser dotado de uma menor capacidade de alorreconhecimento e portanto uma maior tolerância ao enxerto renal. Porém, estas alterações são acompanhadas de uma maior suscetibilidade à imunossupressão e maior risco de infeções e neoplasias.

Existem poucos estudos relativamente ao melhor regime de imunossupressão e, na realidade, os idosos são frequentemente excluídos de ensaios clínicos com novos agentes imunossupressores. Todavia, a redução da severidade do regime de imunossupressão, uma melhor monitorização do mesmo, não só farmacocinética mas também farmacodinâmica, com controlo clínico mais rigoroso de infeções e neoplasias e individualização da terapêutica mediante o risco imunológico do recetor e dador parecem ser o caminho nestes doentes.

A seleção correta do idoso a colocar na lista de espera para transplantação renal compreende o estudo das comorbilidades, com particular cuidado no risco cardiovascular, infeções e neoplasias, da função física dado que uma má condição física é responsável por piores resultados da transplantação, da função cognitiva e contexto psicossocial que devem ser suficientes para seguir as indicações clínicas após o transplante e do tempo de espera local para transplante que deve ser inferior à sobrevivência expectável do doente.

Em suma, a transplantação renal no idoso comporta uma equação risco-benefício mais complexa, porém, quando o idoso é devidamente selecionado e transplantado beneficia da transplantação renal de forma semelhante aos jovens.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo, meu orientador, e ao Professor Doutor Belmiro Ataíde da Costa Parada, meu co-orientador, pela disponibilidade, compreensão e inestimável contributo científico para este trabalho.

Agradeço aos meus pais e irmãos pelo suporte, apoio e motivação que me proporcionaram durante a realização deste trabalho. Uma nota especial para o meu pai pela leitura e comentários pertinentes prestados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Demographic trends. In: Health at a Glance 2013: OECD Indicators. OECD Publishing, Paris; 2013:170-171.
2. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Treatment of renal failure (dialysis and kidney transplants). In: Health at a Glance 2011: OECD Indicators. OECD Publishing, Paris; 2011:94-95
3. Macário F, Filipe R, Carvalho MJ, Galvão A, Lopes JA, Amoedo M, Silva G. Gabinete de Registo do tratamento da Doença Renal Terminal [Internet]. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Nefrologia; 2013 [cited 2015 February 6]. Available from: http://www.spnefro.pt/comissoes_gabinetes/Gabinete_registo_2013/default.asp
4. 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.
5. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007;83(8):1069–74.
6. Nunes P, Mota A, Parada B, Figueiredo A, Rolo F, Bastos C, et al. Do elderly patients deserve a kidney graft? *Transplantation Proceedings.* 2005;37(6):2737–42.
7. Faravardeh A, Eickhoff M, Jackson S, Spong R, Kukla A, Issa N, et al. Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013;96(12):1089–96.
8. Keith DS. Transplantation in the Elderly Patient. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2013;29(3):707-719.

9. Humar A, Denny R, Matas AJ, Najarian JS. Graft and quality of life outcomes in older recipients of a kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2003;1(2):69–72.
10. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, et al. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*. 2000;69(5):885–9.
11. Tullius SG, Milford E. Kidney allocation and the aging immune response. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1369-1370.
12. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, Dong J, Rose C, Johnston O, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(2):427–32.
13. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, Gjertson D, Gill JS, Cecka M. Outcomes of Kidney Transplantation From Older Living Donors to Older Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):541–52.
14. O'Brien B, Mastoridis S, Sabharwal A, Hakim N, Taube D, Papalois V. Expanding the Donor Pool: living donor nephrectomy in the elderly and the overweight. *Transplant J*. 2012;93(11):1158–65.
15. Klop KWJ, Dols LFC, Weimar W, Dooper IM, IJzermans JNM, Kok NFM. Quality of Life of Elderly Live Kidney Donors. *Transplant J*. 2013;96(7):644–8.
16. Yashi M, Nukui A, Fujiwara T, Sakuma Y, Ishikawa N, Kimura T, et al. Acceptable residual renal function after retroperitoneoscopic kidney donation in elderly donors. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(10):3989–91.
17. Cecka JM, Terasaki PI. Optimal use for older donor kidneys: older recipients. *Transplant Proc*. 1995;27(1):801–2.
18. Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Böhler T, Hauser I, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):696–700.

19. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Farney AC, Hartmann EL, Moore PS, et al. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality? *Ann Surg*. 2006;243(5):594–601; discussion 601–3.
20. Marconi L, Figueiredo A, Campos L, Nunes P, Roseiro A, Parada B, et al. Renal transplantation with donors older than 70 years: Does age matter? *Transplantation Proceedings*. 2013. p. 1251–4.
21. Nyberg SL, Baskin-Bey ES, Kremers W, Prieto M, Henry ML, Stegall MD. Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices. *Transplantation*. 2005;80(7):925–9.
22. Lu AD, Carter JT, Weinstein RJ, Stratta RJ, Taylor RJ, Bowers VD, et al. Outcome in recipients of dual kidney transplants: an analysis of the dual registry patients. *Transplantation*. 2000;69(2):281–5.
23. Tan JC, Alfrey EJ, Dafoe DC, Millan MT, Scandling JD. Dual-kidney transplantation with organs from expanded criteria donors: a long-term follow-up. *Transplantation*. 2004;78(5):692–6.
24. Fernández-Lorente L, Riera L, Bestard O, Carrera M, Gomà M, Porta N, et al. Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2781–8.
25. Kainz A, Perco P, Mayer B, Soleiman A, Steininger R, Mayer G, et al. Gene-expression profiles and age of donor kidney biopsies obtained before transplantation distinguish medium term graft function. *Transplantation*. 2007;83(8):1048–54.
26. Hartono C, Suthanthiran M. Transplantation: Pump it up: conserving a precious resource? *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(8):433–4.

27. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360(1):7–19.
28. Nagelschmidt M, Minor T, Gallinat A, Moers C, Jochmans I, Pirenne J, et al. Lipid peroxidation products in machine perfusion of older donor kidneys. *J Surg Res*. 2013;180(2):337–42.
29. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005;294(21):2726–33.
30. Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: Implications for allocation and preservation. *Am J Transplant*. 2007;7(7):1797–807.
31. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, Roza AM, Wynn JJ. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation*. 2007;83(4):404–10.
32. Huang E, Segev DL, Rabb H. Kidney Transplantation in the Elderly. *Semin Nephrol*. 2009;29(6):621–35.
33. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2001;59(4):1539–43.
34. Meier-Kriesche HU, Friedman G, Jacobs M, Mulgaonkar S, Vaghela M, Kaplan B. Infectious complications in geriatric renal transplant patients: comparison of two immunosuppressive protocols. *Transplantation*. 1999;68(10):1496–502.
35. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4(6):905–13.
36. Saxena R, Yu X, Giraldo M, Arenas J, Vazquez M, Lu CY, et al. Renal transplantation in the elderly. *International Urology and Nephrology*. 2009;41(1):195–210.

37. McLachlan AJ, Hilmer SN, Le Couteur DG. Variability in response to medicines in older people: phenotypic and genotypic factors. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(4):431–3.
38. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, Leduc R, Guan W, Matas AJ, et al. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3326–36.
39. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation.* 2003;76(9):1289–93.
40. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967–77.
41. Khanmoradi K, Knorr JP, Feyssa EL, Parsikia A, Jawa P, Dinh DB, et al. Evaluating safety and efficacy of rabbit antithymocyte globulin induction in elderly kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(3):222–8.
42. Laftavi MR, Patel S, Soliman MR, Alnimri M, Kohli R, Said M, et al. Low-dose thymoglobulin use in elderly renal transplant recipients is safe and effective induction therapy. *Transplantation Proceedings.* 2011;43(2):466–8.
43. Meier-Kriesche HU, Srinivas TR, Kaplan B. Interaction between acute rejection and recipient age on long-term renal allograft survival. *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3425–6.
44. Gill J, Sampaio M, Gill JS, Dong J, Kuo H-T, Danovitch GM, et al. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):1168–78.

45. Sommerer C, Schnitzler P, Meuer S, Zeier M, Giese T. Pharmacodynamic Monitoring of Cyclosporin A Reveals Risk of Opportunistic Infections and Malignancies in Renal Transplant Recipients 65 Years and Older. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2011;33(6):694-698
46. Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract*. 2011;118 Suppl :c209–24.
47. Hartmann EL, Wu C. The Evolving Challenge of Evaluating Older Renal Transplant Candidates. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2010;17(4):358–67.
48. Grams ME, Kucirka LM, Hanrahan CF, Montgomery RA, Massie AB, Segev DL. Candidacy for kidney transplantation of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):1–7.
49. Friedman AL. Cautious renal transplantation for the elderly is realistic. *Nephron - Clin Pract*. 2011; 119 Suppl 1:c14-8.