



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Nefrologia

A importância da alocação preferencial de órgãos no transplante renal

Mónica Esquetim Marques da Costa Lopes

Orientado por:

Dr. Filipe Domingos Cordeiro Marques

JUNHO'2024

Agradecimentos

Ao Dr. Filipe Domingos Cordeiro Marques, expresso a minha profunda gratidão pela sua constante disponibilidade, apoio, ajuda e compreensão, os quais facilitaram e simplificaram a realização deste trabalho. Agradeço também pelo conhecimento médico que me transmitiu ao longo destes meses, e por me mostrar o que é ser exemplar na prática médica, tanto do ponto de vista científico quanto humano.

À minha Mãe e ao meu Pai, por me ensinarem a seguir os meus sonhos, por serem os primeiros a confiar em mim e por serem os meus maiores fãs.

Aos meus avós, pelo brilho nos olhos.

Ao Peq e à Ina, pelo carinho, mimo e pelas viagens até casa.

À Laura, ao Rafa, à Tido, à Nês, ao Chicha, ao Pedro, ao Afonso, ao Pereira, ao Marcelino e ao Miguel.

À Sofi, à Dani, à Maria e à Durão.

Ao Melo e ao Jonhy.

Ao David.

Por me mostrarem que a vida é mais bonita quando partilhada, e por me socorrerem, mesmo não sabendo que o estavam a fazer.

Resumo

Introdução: A transplantação renal é a terapêutica substitutiva renal que garante maior sobrevida e melhor qualidade de vida, no entanto, o número de doadores disponíveis é bastante inferior ao de potenciais recetores, como tal, torna-se fundamental otimizar os recursos disponíveis.

Objetivos: Demonstrar que, para recetores de idade avançada, não existem diferenças na sobrevida global e de enxerto, quando recebem um órgão de doadores mais jovens em comparação a doadores de idade mais avançada

Metodologia: Estudo retrospectivo e unicêntrico em recetores de idade avançada, seguidos na unidade de Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santa Maria, entre janeiro de 1999 e março de 2019. Os *outcomes* primários avaliados foram a sobrevida de enxerto e a sobrevida global aos 1º, 2º, 3º e 5º ano pós-transplante.

Resultados: Analisados 144 doentes submetidos a transplante renal, sendo que 68 (47.2%) tinham sido transplantados com rins provenientes de doadores com idade ≤ 60 anos e 76 (52.8%) com idade >60 anos. Eram maioritariamente do género masculino (56,3%; n=81) e com uma média de idades de $64,5 \pm 3,1$ anos. Não houve diferenças significativas nas características das populações analisadas, além da idade do dador. Relativamente aos resultados, observou-se uma menor função de enxerto ao 1º ano ($p=0.000$) e maior taxa de função tardia de enxerto ($p=0.026$) no grupo de recetores de dador com idade > 60 anos. A taxa de rejeição de enxerto ao 1º ano foi superior nos doentes que receberam órgãos de doadores com idade mais avançada ($p=0.010$). Não se verificaram diferenças significativas tanto na sobrevida de enxerto (76.5% vs 63.2%, $p=0.083$), como na mortalidade aos 5 anos (22.1% vs 25.0%, $p=0.552$) dos doadores mais jovens quando comparados com os de idade mais avançada.

Conclusões: Os resultados reforçam a alocação preferencial de enxertos de doadores mais velhos a recetores de idade mais avançada

Palavras-chave: Transplante renal; Alocação preferencial;

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados

Abstract

Introduction: Kidney transplantation is the renal replacement therapy that ensures the greatest survival and quality of life. However, the number of available donors is significantly lower than the number of potential recipients, making it essential to optimize the available resources

Objective: To demonstrate that, for elderly recipients, there are no differences in overall and graft survival when receiving an organ from younger donors compared to older donors.

Methods: This was a retrospective, single-center study involving elderly recipients followed at the Renal Transplantation Unit of the Local Health Unit of Santa Maria, between January 1999 and March 2019. Demographic, anthropometric, clinical, and laboratory data of recipients and donors were analyzed. The primary outcomes evaluated were graft survival and overall survival at 1, 2, 3, and 5 years post-transplant.

Results: A total of 144 patients who underwent kidney transplantation were analyzed, of which 68 (47.2%) had received kidneys from donors aged ≤ 60 years and 76 (52.8%) from donors aged >60 years. The majority were male (56.3%; $n=81$) with an average age of 64.5 ± 3.1 years. There were no significant differences in the characteristics of the analyzed populations except for the age of the donor. Regarding the results, there was lower graft function at 1 year ($p=0.000$) and a higher rate of delayed graft function ($p=0.026$) in the group of recipients with donors aged >60 years. The graft rejection rate at 1 year was higher in patients who received organs from older donors ($p=0.010$). There were no significant differences in graft survival (76.5% vs 63.2%, $p=0.083$) or mortality at 5 years (22.1% vs 25.0%, $p=0.552$) between younger and older donor groups.

Conclusions: The results support the preferential allocation of grafts from older donors to elderly recipients, ensuring better quality organs for younger patients who will derive greater benefit.

Keywords: Kidney transplantation; Preferential allocation;

Índice

Lista de Siglas e Acrónimos.....	6
1. Introdução.....	7
2. Materiais e Métodos.....	9
3. Resultados.....	12
4. Discussão.....	20
5. Conclusão.....	29
6. Bibliografia	30

Lista de siglas e acrónimos

TSR	Técnicas de Substituição Renal
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
FTE	Função Tardia do Enxerto
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
HTA	Hipertensão arterial
DRC	Doença Renal Crónica
IMC	Índice de Massa Corporal
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
PRA	Painel reativo de anticorpos

1. Introdução

A incidência de doença renal crónica (DRC) tem aumentado ao longo das últimas décadas, com uma prevalência estimada em 10% a nível mundial, prevendo-se que em 2040 seja a quinta principal causa de diminuição de qualidade de vida e de mortalidade no mundo (Zhu et al., 2024).

No que concerne à DRC terminal, é crescente o número de doentes identificados com esta patologia, sendo que, em Portugal, esta tem uma prevalência 2 vezes superior àquela que se verifica a nível mundial, ou seja, cerca de 20% (Prata, 2021).

Das terapêuticas substitutivas renais que dispomos, o transplante renal é aquele que garante maior sobrevida e melhor qualidade de vida a doentes selecionados, sendo o tratamento de eleição quando nos referimos a doença renal terminal (Medyńska, 2020). Este tratamento, apesar de ser uma intervenção médica que salva vidas, é limitada pela escassez de órgãos disponíveis.

A preocupação reside no aumento do número de doentes em lista de espera para o transplante, ao mesmo tempo que o número de órgãos disponíveis não é satisfatório para cobrir essa necessidade. Esta escassez de órgãos associa-se a uma melhoria global dos cuidados de saúde, com o envelhecimento das populações de dadores e recetores, traduzindo-se na mudança do paradigma relativamente à transplantação renal, com recetores com idade cada vez mais avançada e com maior número de comorbilidades associadas (Li et al., 2013).

Deste modo, um sistema ideal de alocação de órgãos deverá procurar alcançar o máximo de benefício para o maior número de doentes, tendo como objetivo a minimização da exclusão de órgãos potencialmente transplantáveis e a promoção da eficiência da sua alocação (Yeung et al., 2022).

Esta crescente incidência da doença renal terminal na população idosa, juntamente com a escassez de órgãos para transplante, origina um grave desequilíbrio entre a procura e a disponibilidade, levantando ao mesmo tempo a questões éticas e práticas relativas à alocação de um recurso escasso em doentes com esperança média de vida mais limitada, em comparação com a população mais jovem (Gill et al., 2008). Neste sentido, muitos países adotaram um sistema de alocação preferencial, em que

órgãos teoricamente de pior qualidade são alocados preferencialmente a recetores de idade mais avançada (*old-to-old*), permitindo a oferta de órgãos de melhor qualidade a recetores mais jovens, que terão, à partida, maior benefício (Morrissey & Yango, 2006).

Os doentes renais crónicos com mais de 60 anos são a população com maior crescimento nos últimos anos, traduzindo-se num número crescente de doentes idosos em lista de espera para transplante renal. Assim, num esforço para abordar esta discrepância, foram pensadas estratégias com o intuito de expandir os critérios de seleção dos dadores (dadores de critérios expandidos), incluindo assim aqueles que, no passado, seriam conotados como inadequados para o transplante (Gill et al., 2008).

Este estudo retrospectivo propõe-se a analisar dois grupos de doentes transplantados renais com idade mais avançada: um primeiro que recebeu órgãos de dadores mais jovens (≤ 60 anos), e outro que recebeu rins de dadores de critérios expandidos (idade >60 anos). O objetivo do estudo é demonstrar a ausência de diferença significativa para os recetores de idade avançada, quando recebem um órgão tendencialmente de pior qualidade e um órgão de melhor qualidade, podendo a alocação deste último ser feita preferencialmente a recetores mais jovens, otimizando a alocação dos órgãos disponíveis.

1. Métodos

Este trabalho é uma análise retrospectiva e unicêntrica de doentes renais crónicos submetidos a transplante renal na Unidade de Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santa Maria, entre janeiro de 1999 e março de 2019.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética, de acordo com as normas institucionais. Foi obviada a necessidade de consentimento informado, dada a natureza retrospectiva e observacional deste estudo.

2.1 Participantes

Foram considerados todos os doentes renais crónicos submetidos a transplante renal com idade igual ou superior a 60 anos e mais de 5 anos de *follow-up*.

Foram excluídos os doentes submetidos a transplante renal com recurso a dador vivo e a dador em paragem cardiocirculatória. Foram ainda excluídos os doentes que não mantiveram seguimento na Unidade de Transplantação Renal.

2.2 Variáveis e Outcomes

As variáveis foram obtidas através dos registos clínicos individuais dos participantes, sendo que foram analisadas características demográficas (idade, género e raça), antropométricas (índice de massa corporal), clínicas (etiologia da DRC, tempo em terapêutica substitutiva renal, painel de reatividade de anticorpos, função renal, rejeição de enxerto, presença de função tardia de enxerto, sobrevida de enxerto, sobrevida global, número do transplante) e laboratoriais (creatinina sérica) dos recetores, mas também as características demográficas (idade e género), laboratoriais (creatinina à data da colheita) e dados antropométricos (peso e altura) dos dadores, bem como o tempo de isquemia quente e o tempo de isquémia fria do transplante.

Em ambos os grupos foram analisados os resultados pós-transplante que dizem respeito à creatinina sérica, taxa de função tardia do enxerto e episódios de rejeição aguda de enxerto no primeiro ano.

Os outcomes avaliados foram a sobrevida global e sobrevida do enxerto renal ao longo de um período de seguimento de 1, 2, 3 e 5 anos. Como outcomes secundários, foram avaliados a função de enxerto, os episódios de rejeição aguda e a mortalidade.

Foi ainda feita uma análise univariada e multivariada dos fatores que poderiam ter impacto na perda do enxerto aos 5 anos.

2.3 Definições

A DRC é definida pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2024) como o dano na estrutura ou função renal, por um período mínimo de 3 meses, com implicações para a saúde do doente. É classificada com base na causa da DRC, na taxa de filtração glomerular (TFG) (categorias G1-G5) e na albuminúria (categorias A1-A3). Sobre a TFG, esta é expressa em mL/min/1,73m² e mede a taxa para a qual os rins filtram o sangue, representando um parâmetro de medida da função renal (Kaufman et al., 2023). Foi utilizada a fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) para estimar a TFG (Levey et al., 2009).

A isquémia fria refere-se ao período em que, após removido do dador, o órgão é mantido frio, com o intuito de reduzir o metabolismo celular e a necessidade de oxigénio por parte deste, permitindo um atraso no desenvolvimento do dano metabólico. Por outro lado, o termo isquemia quente é empregue para descrever a privação de oxigênio das células e tecidos sob condições normotérmicas. No contexto do transplante, este termo refere-se a dois períodos distintos: um relativo à isquemia de órgão após a sua excisão do dador (ou após assistolia em dadores cadáveres sem batimento cardíaco) até ao início da reperfusão fria, que é o que nos interessa no presente estudo, e outro que corresponde à remoção do órgão da refrigeração (durante a isquemia fria) até à sua subsequente implantação e reperfusão no recetor (Foley et al., 2023).

A função tardia do enxerto (FTE) refere-se à necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante (Yarlagadda et al., 2008). A rejeição de enxerto ao 1º ano refere-se especificamente à ocorrência de rejeição aguda do órgão, durante o

primeiro ano pós-transplante, tanto mediada por células T, como por anticorpos (Carter et al., 2005).

No que concerne à definição de sobrevida de enxerto, esta é relativa à duração na qual o enxerto continua a desempenhar a sua função pós-transplante no corpo do recetor. Já a sobrevida global refere-se à quantidade de tempo que o doente sobrevive após receber o transplante (“IV.13 Analysis of Patient and Graft Survival,” 2002).

2.4 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram descritas como o número total e percentual para cada categoria, enquanto as variáveis contínuas foram descritas como média \pm desvio padrão. As variáveis contínuas normalmente distribuídas foram comparadas com o teste *t* de *Student*, as variáveis não contínuas normalmente distribuídas foram comparadas com o teste U de *Mann-Whitney*, e as variáveis categóricas foram comparadas com o teste do qui-quadrado.

Foi realizada a análise univariada e multivariada das variáveis para determinar os fatores que podem ter contribuído para a sobrevida do enxerto a 5 anos.

Apenas variáveis com diferença estatística significativa foram incluídas na análise multivariada, pelo método de regressão logística de Cox.

Os dados foram expressos como *Hazard Ratio* (HR) com Intervalos de Confiança (IC) de 95%. A significância estatística foi definida como valor de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada com o pacote de software estatístico SPSS para Windows (versão 23.0).

2. Resultados

Foram analisados 144 doentes transplantados renais, sendo que 68 (47.2%) tinham sido transplantados com rins provenientes de doadores com idade menor ou igual a 60 anos e 76 (52.8%) com rins de doadores com idade superior a 60 anos.

A maioria era do género masculino 56.3% (n=81), com uma média de idades de 64.5 ± 3.1 anos (mínimo de 60 e máximo de 74 anos) e maioritariamente de ascendência caucasiana (91.7%). O índice de massa corporal (IMC) dos recetores era 25.5 ± 3.4 Kg/m². Não houve diferença estatisticamente significativa relativamente ao género (p=0.801), ascendência (p=0.202) e IMC (p=0.442) entre os grupos, embora houvesse uma maior tendência para os recetores que receberam órgãos de doadores com idade \leq 60 anos apresentarem uma idade inferior (64.1 ± 2.7 vs 64.8 ± 3.4 , p=0.157).

Relativamente às etiologias da DRC, as glomerulonefrites crónicas foram as mais prevalentes (23,6%), seguida da Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante (20,1%), da nefroangiosclerose hipertensiva (16,7%) e da nefropatia diabética (9,0%). Um número significativo de doentes apresentavam etiologia indeterminada (13,2%, n=19).

No que concerne à TSR dos doentes previamente ao transplante, a vasta maioria encontrava-se em programa regular de hemodiálise (88.9%, n=128), estando os restantes sob diálise peritoneal. Não houve diferenças significativas entre os grupos (p=0.409). A média de tempo em terapêutica substitutiva renal (TSR) foi de 53.4 ± 34.6 meses, também não tendo havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0.717).

Em relação às características imunológicas dos recetores, tanto o painel reativo de anticorpos, expresso em percentagem ($10.8 \pm 20.0\%$ vs $9.6 \pm 17.1\%$; p=0.715), como o número de *mismatch* de *Human leukocyte antigens* (HLA) (3.7 ± 1.3 vs 4.1 ± 1.2 ; p=0.068) foram semelhantes entre os dois grupos. Também não houve diferenças significativas na percentagem de doentes com um segundo transplante (4.4% vs 6,6%, p=0.571).

A média de idade dos doadores foi 57.4 ± 14.7 anos (mínimo de 32 e máximo de 72 anos), sendo que o grupo de doadores com idade igual ou inferior a 60 anos apresentava

uma média de 46.1 ± 13.5 anos e o grupo de dadores com mais de 60 anos de 67.5 ± 5.1 anos, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0.000$). A maioria era do género masculino (57.6%, $n=83$), sem diferença significativa entre os grupos ($p=0.199$). O IMC médio foi 27.1 ± 3.9 Kg/m²), também sem diferenças entre ambos os grupos ($p=0.258$). A creatinina sérica média à data da colheita foi significativamente superior no grupo com idade igual ou inferior a 60 anos, comparativamente ao grupo com idade superior a 60 anos (0.97 ± 0.23 vs 0.81 ± 0.20 mg/dl, $p = 0.002$).

Relativamente ao tempo de isquemia fria e isquemia quente, a média da primeira foi de 34.0 ± 8.1 minutos (33.3 ± 8.6 vs 34.5 ± 7.7 minutos, $p=0.406$) e a da segunda de 19.7 ± 4.0 horas (20.4 ± 4.3 vs 19.2 ± 3.8 horas, $p=0.113$). Portanto, tanto o tempo de isquemia fria como o de isquemia quente foram sobreponíveis entre os grupos.

A Tabela 1 resume as características do grupo populacional do estudo de acordo com a idade do dador.

Característica	Total (n = 144)	Dador ≤ 60 anos (n = 68)	Dador > 60 anos (n = 76)	Valor p
Recetor				
Género masculino – n (%)	81 (56.3%)	39 (57.4%)	42 (55.3%)	0.801
Raça caucasiana – n (%)	132 (91.7%)	65 (95.6%)	67 (88.2%)	0.202
Idade à data do transplante (anos)	64.5 ± 3.1	64.1 ± 2.7	64.8 ± 3.4	0.157
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	25.5 ± 3.4	25.8 ± 3.1	25.3 ± 3.6	0.442
Etiologia da DRC				
Glomerulonefrite crónica – n (%)	34 (23.6%)	19 (27.9%)	15 (19.7%)	
Doença renal poliquística AD – n (%)	29 (20.1%)	13 (19.1%)	16 (21.1%)	
NAE hipertensiva – n (%)	24 (16.7%)	11 (16.2%)	13 (17.1%)	
Indeterminada – n (%)	19 (13.2%)	8 (11.8%)	11 (14.5%)	
Nefropatia diabética – n (%)	13 (9.0%)	3 (4.4%)	10 (13.2%)	
Outra – n (%)	25 (17.4%)	14 (20.6%)	11 (14.5%)	
Tempo em TSR (meses)	53.4 ± 34.6	52.2 ± 34.1	54.4 ± 35.2	0.717
Sob hemodiálise – n (%)	128 (88,9%)	62 (91.2%)	66 (86.8%)	0.409
PRA (%)	10.2 ± 18.5	10.8 ± 20.0	9.6 ± 17.1	0.715
Mismatch HLA (N)	4.0 ± 1.2	3.7 ± 1.3	4.1 ± 1.2	0.068
Segundo transplante – n (%)	8 (5.6%)	3 (4.4%)	5 (6.6%)	0.571
Dador				
Sexo masculino – n (%)	83 (57.6%)	43 (63.2%)	40 (52.6%)	0.199
Idade (anos)	57.4 ± 14.7	46.1 ± 13.5	67.5 ± 5.1	0.000
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	27.1 ± 3.9	26.4 ± 3.4	27.4 ± 4.1	0.258
Creatinina (mg/dL)	0.85 ± 0.22	0.97 ± 0.23	0.81 ± 0,0	0.002
Transplante				
Isquemia quente (minutos)	34.0 ± 8.1	33.3 ± 8.6	34.5 ± 7.7	0.406
Isquemia fria (horas)	19.7 ± 4.0	20.4 ± 4.3	19.2 ± 3.8	0.113

Tabela 1. Características basais dos doentes selecionados de acordo com a idade do dador.

Relativamente aos resultados imediatos, a taxa de função tardia do enxerto foi 10.4% (n=15), tendo sido superior no grupo de recetores que recebeu órgãos de dadores mais velhos, com diferença estatisticamente significativa (4.4% vs 15.8%, p= 0.026).

Ao primeiro ano a taxa de rejeição foi 4.9% (n=7), sendo que todos os episódios de rejeição ocorreram no grupo que recebeu órgãos provenientes de dadores com idade superior a 60 anos, com diferença estatisticamente significativa (p=0.010). A mortalidade ao primeiro ano foi 9.7% (n=14), sem diferenças significativas entre ambos os grupos (10.3% vs 9.2% p=0.827). A sobrevida de enxerto ao primeiro ano foi de 88,9% (n=128), tendo sido semelhante em ambos os grupos (88.2% vs 89.5% p=0.813), sendo que o mesmo não acontece com a função de enxerto ao 1º ano, onde o grupo que recebeu órgãos de dadores mais jovens apresentava uma função substancialmente superior (58.5 ± 19.2 vs 45.5 ± 18.5 ml/min/1.73m², p=0.000).

A Tabela 2 mostra os resultados a curto e longo prazo.

Característica	Total (n = 144)	Dador ≤ 60 anos (n = 68)	Dador > 60 anos (n = 76)	Valor p
Imediato				
Função tardia de enxerto – n (%)	15 (10.4%)	3 (4.4%)	12 (15.8%)	0.026
Outcomes 1º ano				
Rejeição ao 1º ano – n (%)	7 (4.9%)	0 (0.0%)	7 (9.2%)	0.010
Mortalidade ao 1º ano – n (%)	14 (9.7%)	7 (10.3%)	7 (9.2%)	0.827
Sobrevida de enxerto ao 1º ano – n (%)	128 (88.9%)	60 (88.2%)	68 (89.5%)	0.813
TFGe ao 1º ano	51.6 ± 19.9	58.5 ± 19.2	45.5 ± 18.5	0.000
Outcomes longo prazo				
Mortalidade aos 2 anos – n (%)	19 (13.2%)	10 (14.7%)	9 (11.8%)	0.612
Sobrevida de enxerto ao 2º ano – n (%)	122 (84.7%)	57 (83.8%)	65 (85.5%)	0.777
TFGe ao 2º ano	50,3 ± 20,1	56,8 ± 17,1	44.6 ± 19.7	0.000
Mortalidade aos 3 anos – n (%)	24 (16.7%)	11 (16.2%)	13 (17.1%)	0.881
Sobrevida de enxerto ao 3º ano – n (%)	115 (79.9%)	56 (82.4%)	59 (77.6%)	0.208
TFGe aos 3 anos	50,7 ± 20,1	56,8 ± 17,1	44.6 ± 19.7	0.001
Mortalidade aos 5 anos – n (%)	34 (23.6%)	15 (22.1%)	19 (25.0%)	0.552
Sobrevida de enxerto ao 5º ano – n (%)	100 (69.4%)	52 (76.5%)	48 (63.2%)	0.083
TFGe aos 5 anos	48,7 ± 20,3	52,7 ± 20,6	44.1 ± 19.2	0.038

Tabela 2. Outcomes avaliados de acordo com a idade do dador.

No que concerne aos outcomes a longo prazo, verificámos que o grupo de doentes que recebeu transplante de dador com idade menor ou igual a 60 anos manteve uma melhor função de enxerto aos 2 anos (56.8 ± 17.1 vs 44.6 ± 19.7 ml/min/1.73m², p= 0.000), 3 anos (56.8 ± 17.1 vs 44.6 ± 19.7 ml/min/1.73m², p= 0.001) e 5 anos de *follow-up* (52.7 ± 20.6 versus 44.1 ± 19.2 ml/min/1.73m², p= 0.038), mantendo esta diferença estatisticamente significativa ao longo de todo o período de seguimento.

Relativamente à mortalidade não existiram diferenças entre ambos os grupos aos 2, 3 e 5 anos (14.7% vs 11.8%, p=0.612 ao 2º ano; 16.2% vs 17.1%, p=0.881 ao 3º ano e 22.1% vs 25.0%, p=0.552 ao 5º ano). O gráfico 1 mostra a curva de sobrevida global dos 5 anos de *follow-up*.

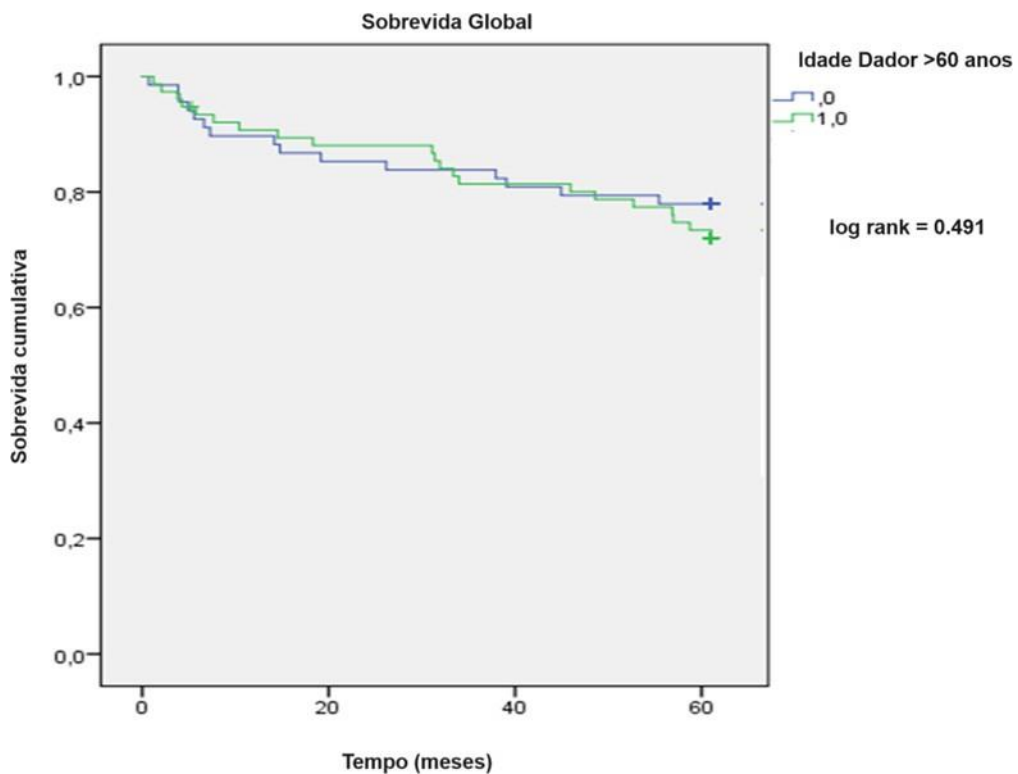


Gráfico 1. Curva de sobrevida global a 5 anos. 0 - Dadores com idade ≤ 60 anos; 1 - Dadores com idade > 60 anos.

Relativamente à sobrevida de enxerto, também não se observaram diferenças aos 2, 3 e 5 anos de *follow-up* (83.8% vs 85.5%, p=0.777 ao 2º ano; 82.4% vs 77.6%, p=0.208

ao 3º ano e 76.5% vs 63.2%, $p=0.083$ ao 5º ano). Apesar de não ter sido atingida significância estatística, existe uma tendência para maior sobrevida de enxerto aos 5 anos no grupo de doentes que recebeu órgãos de recetores mais jovens.

O gráfico 2 mostra a curva de sobrevida global do enxerto ao longo dos 5 anos de follow-up.

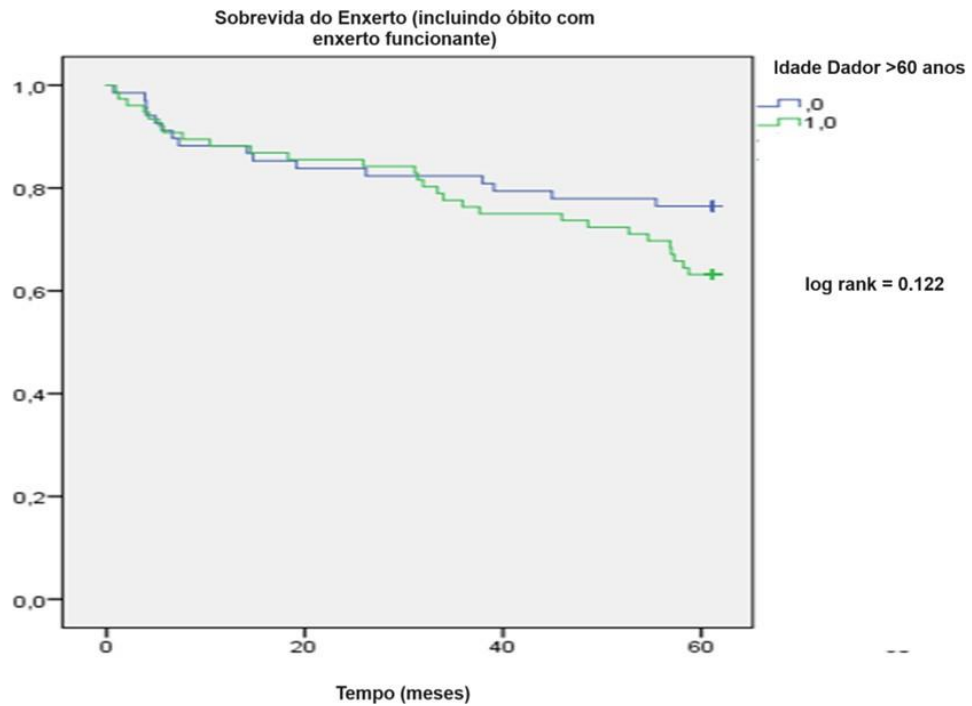


Gráfico 2. Curva de sobrevida de enxerto a 5 anos. 0 - Dadores com idade ≤ 60 anos; 1 - Dadores com idade > 60 anos.

Numa tentativa de identificar fatores preditores da sobrevida de enxerto, foi feita uma subanálise onde foram excluídos os doentes que faleceram com enxerto funcional, tendo para tal sido realizada uma análise multivariada dos fatores preditores de perda de enxerto a 5 anos, cujos resultados estão demonstrados na tabela 3.

Característica	Perda do enxerto aos 5 anos			
	Unadjusted HR (95% CI)	Valor p	Adjusted HR (95% CI)	Valor p
Idade à data do transplante	1.04 (0.85 – 1.27)	0.734		
IMC do recetor	0.81 (0.62 – 1.05)	0.115		
Tempo em TSR	1.01 (0.98 – 1.03)	0.676		
Dador > 60 anos	4.33 (0.88 – 21.43)	0.072		
IMC do dador	0.97 (0.80 – 1.19)	0.803		
Creatinina do dador	1.10 (0.02 – 61.1)	0.962		
Isquemia quente	0.96 (0.88 – 1.04)	0.342		
Isquemia fria	0.98 (0.83 – 1.15)	0.779		
Função tardia de enxerto	12.67 (2.68 – 59.81)	0.001	34.43 (2.26 – 520.88)	0.011
TFGe ao 1º ano	0.91 (0.86 – 0.98)	0.007	0.91 (0.82 – 1.00)	0.055
Rejeição ao 1º ano	13.86 (2.35 – 81.73)	0.004	48.89 (2.82 – 848.40)	0.008

Tabela 3. Análise multivariada dos fatores preditores de perda de enxerto a 5 anos. Excluídos doentes que faleceram com enxerto funcionante.

Após a análise multivariada, a presença de função tardia de enxerto (40,0% vs 5,0%, $p = 0.000$; *unadjusted HR* 12.67 (95% CI 2.68 - 59.81), $p = 0.001$; *adjusted HR* (95% CI 2.26 - 520.88), $p = 0.011$) e a ocorrência de rejeição aguda no primeiro ano (30% vs 3%, $p = 0.000$; *unadjusted HR* 13.86 (95% CI 2.35 - 81.73), $p = 0.004$; *adjusted HR* 48.89 (95% CI 2.82 - 848.40), $p = 0.008$) foram identificados como fatores de risco independentes para perda de enxerto a 5 anos (tabela 3).

3. Discussão

Neste estudo retrospectivo, que incluiu 144 doentes renais crónicos com idade maior ou igual a 60 anos que foram submetidos a transplante renal de dador falecido, a idade do dador não pareceu ser um determinante para a sobrevida do enxerto renal a 5 anos, o que favorece a utilização de alguns sistemas de alocação em vigor em alguns países europeus (nomeadamente o grupo de países que constitui a *Eurotransplant*) que privilegiam a alocação preferencial de órgãos de dadores mais velhos a recetores mais velhos (“*old-to-old*”).

Relativamente aos estudos disponíveis na literatura médica sobre este tipo de alocação, os resultados e conclusões sobre a sobrevida de enxerto, bem como a sobrevida global após transplante renal, são contraditórios (Weiss-Salz et al., 2005). Pessione *et al.* (Foucher et al., 2014) reportou uma diminuição da sobrevida de enxerto no subgrupo *old-to-old* quando comparado com a população global de doentes transplantados. No entanto, outros estudos não demonstraram uma diferença clara no que concerne à sobrevida de enxerto neste grupo, em comparação com outras combinações de idades. Dois estudos, um realizado por Li *et al.* e outro por Patel *et al.* concluíram que, apesar da menor função de enxerto renal, a idade mais avançada do dador não se traduziu em menor sobrevida global e de enxerto, quando transplantados órgãos de dadores mais velhos (Li et al. | Patel et al., 2014). Patel *et al.*, conduziu um estudo com 147 doentes que receberam rins de dadores vivos com idade superior ou igual a 60 anos e um grupo controlo que recebeu rins de dador com idade mais jovem, pretendeu estudar os resultados do enxerto renal avaliando a sua sobrevida, a taxa de rejeição aguda e a creatinina sérica, bem como a sobrevida global do doente ao longo de um *follow-up* de 5 anos, concluindo que a idade do dador não parece ser um fator preditor de exclusão para a doação renal em vida.

Tal como no nosso estudo, diversos autores mostraram que os doentes que receberam rins de dadores com idade mais avançada, apresentavam maior incidência de FTE, maior taxa de rejeição ao 1º ano e pior TFG ao 1º ano, quando comparados com outros grupos onde o dador é de critérios standard (Ferrer et al., 2009), o que vai de encontro com o nosso estudo. Como observado por Ferrer et al, num estudo que incluiu 409 doentes transplantados renais de dadores cadáveres, num *follow-up* de 4 anos, os

autores concluíram que os doentes que recebiam rins de critérios expandidos tinham maior incidência de FTE e de episódios de rejeição aguda, bem como pior sobrevida de enxerto e sobrevida global quando comparados doadores com critérios *standard*.

Em teoria, o enxerto de um dador mais jovem é preferível a um enxerto de um dador mais velho, no entanto, ao considerar a maior probabilidade de um doente mais velho morrer enquanto aguarda pelo transplante, em comparação com um doente mais jovem, torna-se importante refletir sobre a organização do sistema de alocação de órgãos (Smits et al., 2002). Essa reflexão poderá possibilitar a alocação, a um doente mais velho, de um órgão que, teoricamente, não seria considerado ideal de acordo com os critérios padrão, mas que, nesse doente, surge como uma oportunidade de transplantação renal, com ganhos importantes na qualidade de vida e sobrevida global (Giessing et al., 2003).

Ao examinar os resultados da TFG no primeiro, segundo, terceiro e quinto ano após o transplante, observamos uma diferença significativa entre os grupos, com o os doentes que receberam órgãos de dadores mais velhos a apresentarem uma TFG inferior. Uma das razões para essa disparidade reside no facto de que, órgãos de dadores mais velhos serem tendencialmente de menor qualidade, dado o processo natural de envelhecimento, e consequentes comorbilidades associadas a esse processo, como por exemplo, a diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão arterial (HTA) (Courtney et al., 2023). Devemos, como tal, considerar que a reserva funcional de rins de dadores mais velhos é menor em comparação com a de dadores mais jovens. Além disso, a capacidade de adaptação dos rins de dadores mais velhos também é inferior pois, embora a TFG estimada inicial possa ser menor em dadores mais jovens, estes têm, em teoria, uma capacidade de recuperação mais rápida e atingimento de uma função renal mais próxima do valor considerado normal ao longo do tempo (Akoh & Thiyagarajan, 2013).

Apesar desta redução na TFG, não foram observadas diferenças na sobrevida do enxerto e na sobrevida global entre os dois grupos, tanto no primeiro ano de seguimento, quanto nos subsequentes segundo, terceiro e quinto anos. De La Veja *et al.* (De La Vega et al., 2004), demonstraram que os dadores vivos mais velhos têm TFG menores, assim como os recetores respetivos desses órgãos. No entanto, não houve

diferença tanto na sobrevida do enxerto como na sobrevida global entre os dois grupos, num *follow-up* de dois anos e meio após o transplante, o que apoia os resultados do nosso estudo.

Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas em relação aos períodos de isquemia quente e fria entre os diferentes grupos analisados, é importante destacar o impacto do tempo de isquemia na taxa de FTE. Alguns estudos, incluindo pesquisas conduzidas por Tandon *et al.* e Krüger *et al.* demonstram que, mesmo uma pequena discrepância no tempo de isquemia fria, pode resultar numa maior incidência de FTE (Krüger *et al.*, 2002; Tandon *et al.*, 2000). No nosso estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao tempo de isquemia fria ($20,4 \pm 4,3$ vs $19,2 \pm 3,8$, $p=0.113$), pelo que esse fator não define uma característica importante e determinante na distinção entre os grupos e *outcomes* investigados.

Oppenheimer *et al.* (Oppenheimer *et al.*, 2004), mostrou que a presença de FTE tem um impacto significativo na sobrevida do enxerto, sendo mais comum em dadores com mais de 60 anos. A ocorrência da FTE pode ser atribuída ao facto de que órgãos de dadores mais velhos apresentarem tendencialmente uma qualidade inferior à de órgãos de dadores mais jovens, o que pode resultar numa recuperação mais lenta da função do enxerto após o transplante. Embora o autor destaque a importância da FTE na sobrevida de enxerto, os resultados do presente estudo indicam que, apesar das disparidades da FTE entre os grupos analisados (superior no grupo que recebeu órgãos de dadores com idade mais avançada), não se observam diferenças significativas nos resultados da sobrevida de enxerto e sobrevida global ao longo dos 5 anos de *follow-up*. Assim, a FTE parece ser um fator imparcial nos *outcomes* analisados. No entanto, na subanálise efetuada onde foram excluídos os doentes que faleceram com enxerto funcionando, verificou-se que a FTE tem impacto naquilo que diz respeito à perda de enxerto aos 5 anos (*unadjusted OR* 12.67 (95% CI 2.68 - 59.81), $p = 0.001$; *adjusted OR* (95% CI 2.26 - 520.88), $p = 0.011$). Isto quer dizer que, apesar de a principal causa de perda de enxerto ser o óbito do recetor, quando excluídos esses doentes (óbitos com enxerto funcionando), a FTE acaba por ter um papel relevante nessa perda.

Ainda sobre a FTE, outros estudos indicam que, no grupo *old-to-old*, a taxa de FTE também parece ser um indicador significativo da função do enxerto no primeiro ano

após o transplante, embora o seu impacto a longo prazo ainda não esteja completamente esclarecido. Weiss-Salz et al. (Weiss-Salz et al., 2005) demonstrou uma diferença significativa na função do enxerto a partir dos 3 meses pós-transplante. A função do enxerto foi inferior no grupo *old-to-old* em comparação com o grupo de controlo, no entanto, ao serem verificadas maior sobrevida e melhor qualidade de vida após o transplante no grupo *old-to-old*, este torna-se uma opção atraente de forma a evitar a necessidade de hemodiálise nos recetores mais velhos. Neste mesmo estudo, assim como no nosso, foi possível alcançar esse objetivo, demonstrando que em ambos os grupos analisados a sobrevida do enxerto é semelhante.

A FTE está associada então a subsequente falência do enxerto, sendo que, os principais fatores de risco decorrem da lesão isquémica condicionada por todo o processo de colheita de órgão do dador até à reperfusão desse mesmo órgão no recetor. Fijter et al (Fijter et al., 2005), também afirma que um dos principais fatores de risco para a falência de enxerto são os transplantes realizados com rins de dadores mais velhos (idade ≥ 55 anos), com uma probabilidade 78% maior de falência do enxerto em comparação com rins de dadores com idades mais jovens (entre os 18-29 anos). Fijter et al, conclui que, oferecer rins de dadores mais velhos a doentes mais velhos não parece ter um impacto decisivo na sobrevida do enxerto. Este autor afirma ainda que não existe um padrão consistente entre todas as combinações de idades dador-recetor, que distinga a falência de enxerto. Estes resultados estão associados a rejeições agudas precoces e perda de enxerto. Assim, pelo facto de verificarmos uma diferença na taxa de rejeição ao 1º ano entre os dois grupos, podemos considerar também a FTE como um fator determinante desse resultado (Fijter et al., 2005).

Na subanálise efetuada, a presença de FTE e de rejeição ao 1º ano foram fatores de risco independentes para a sobrevida de enxerto aos 5 anos, quando excluídas perdas de enxerto por óbito com perda de enxerto funcionante, demonstrando o papel de ambos os fatores, no parâmetro que estamos a analisar. Além disso, e de acordo com Matas et al (Matas et al., 2001), uma vez controlada a associação dos desfechos pós-transplante e a FTE, observou-se que o impacto negativo que a idade do dador (idade ≥ 55 anos) teria na sobrevida do enxerto, apenas seria evidente 5 anos pós-transplante. Apesar de não se verificarem diferenças significativas na sobrevida do enxerto aos 5

anos, ao analisar as curvas de sobrevivência, é possível verificar que é nesta altura que as curvas se começam a afastar, favorecendo os rins de dadores mais jovens, pelo que, com uma maior amostra populacional e duração do *follow-up* dos doentes, o nosso estudo corroboraria esta hipótese.

No que concerne à rejeição de enxerto, são diversos os fatores que determinam a resposta do sistema imunitário em relação ao enxerto, já que esta pode, se não controlada, provocar a falência do enxerto (Naik & Shawar, 2023). Num estudo realizado por Ruchi H. Naik e Saed H. Shawar (Naik & Shawar, 2023), relativo à rejeição aguda no transplante renal, foram identificados fatores que se correlacionam com o risco de rejeição do enxerto renal tais como: a sensibilização prévia, o tipo de transplante (enxertos de dadores falecidos têm maior taxa de rejeição do que enxertos de dadores vivos), a idade avançada do dador, o prolongamento do tempo de isquémia fria e quente, a incompatibilidade HLA, a idade do recetor (recetores mais jovens têm maior tendência para rejeições do que recetores mais velhos), a FTE, entre outros. Alguns dos fatores de risco mencionados poderão explicar a diferença observada na taxa de rejeição ao 1º ano entre os 2 grupos estudados, na medida em que os resultados divergem no que diz respeito ao tipo de transplante, à idade do dador e à incidência de FTE. Apesar de também assinalados como fatores de risco, a sensibilização prévia, o prolongamento do tempo de isquemia fria e quente, a incompatibilidade HLA e a idade do recetor, não contaram com diferenças significativas entre os grupos.

No que concerne à taxa de mortalidade com enxerto funcionante ao longo de 5 anos de *follow-up*, não houve diferenças significativas entre os grupos. Num estudo publicado por Yohann Foucher et al (Foucher et al., 2014), que explora uma abordagem alternativa para a avaliação da mortalidade relacionada com a idade dos recetores de transplante renal e a da população em geral, é demonstrado que o principal fator de risco para mortalidade por todas as causas pós-transplante, é a idade do recetor. Outros fatores de risco preponderantes foram a história pessoal de DM, a FTE e um pico detetável na história do doente no PRA, fatores que apresentam correlação com a idade do dador de enxerto (Foucher et al., 2014). Desta forma, reforçamos a ideia de que a principal causa da perda de enxerto ocorreu por óbito do recetor e não pela diminuição da sobrevida do enxerto, o que favorece a hipótese de que a qualidade do órgão não

seja um fator tão preponderante em recetores de idade mais avançada, ao contrário do que acontece em recetores mais jovens.

A grande maioria dos estudos apontam o óbito do recetor com enxerto funcionante e a nefropatia crónica do enxerto, como as principais causas de perda de enxerto em doentes transplantados. Como fatores determinantes para esta última etiologia, os autores apontam a idade avançada do recetor e a massa de nefrónios inadequada do enxerto, bem como a idade do dador (Morales et al., 2012). No entanto, dado o período curto de seguimento deste estudo, não se torna possível a avaliação da relação entre a idade do dador e a ocorrência de nefropatia crónica do enxerto que, eventualmente, resultaria na sua perda. Além disso, a nefropatia crónica de enxerto é um processo que demora vários anos a ocorrer, pelo que não será um problema tão significativo quando se considera uma população com uma esperança de vida mais reduzida. Este mesmo estudo conclui que, rins de dadores mais velhos possibilitam uma adequada função de enxerto na maioria dos recetores, incluindo doentes idosos que aguardam em lista de espera para o transplante e aqueles com esperança média de vida limitada devido à gravidade da doença.

Outros estudos que contradizem a nossa proposta, apontam a idade do dador como indicador prognóstico negativo na sobrevida de enxerto a longo prazo. Outro estudo aponta ainda que, quando a idade do dador é subdividida de 10 em 10 anos, dá-se um aumento linear da sobrevida de enxerto, sendo este independente da idade do recetor, da causa da morte do dador ou da presença de FTE. É também constatado que a idade do dador é um preditor de risco significativo e independente na sobrevida de enxerto. Em oposição aos resultados do nosso estudo, temos ainda que, o aumento da idade do dador também influencia a sobrevida global dos doentes a longo prazo, embora esse aumento esteja associado a morte por causa cardiovascular, não se observando diferenças significativas entre recetores mais jovens ou mais velhos (Tesi et al., 1994). No entanto, é debatido entre autores o potencial benefício de selecionar recetores/dadores com critérios de correspondência de idade (*old-to-old*). Além disso, neste estudo, mostrou-se relevante a idade do dador (>60 anos) e a sua causa de morte como condicionantes da função renal aos 3 meses e a 1 ano de *follow-up*.

No estudo de De La Vega *et al* (De La Vega *et al.*, 2004), a TFG registada à data da colheita do rim a ser transplantado, tem um papel relevante nos resultados pós-transplante. Esta importância foi demonstrada também por Nordén *et al* (Nordén *et al.*, 2000), num estudo que envolveu 344 dadores vivos no qual, durante 5 anos de follow-up, em que foi demonstrada uma diminuição da sobrevida de enxerto quando a TFG do dador à data da colheita era inferior a 80 mL/min. Assim, os autores argumentam que o impacto na sobrevida de enxerto devido à idade do dador, está diretamente ligada com o facto de a TFG à data da colheita ser, em teoria, inferior em dadores com idade mais avançada. No nosso estudo observamos uma discrepância entre os valores de creatinina sérica à data da colheita entre os grupos de dadores analisados. Contrariamente aos estudos supracitados, avaliando a função renal do dador pela análise da creatinina sérica ao invés da TFG, nota-se a tradução de um maior valor de creatinina à data da colheita em dadores com idade ≤ 60 anos, no entanto, não foi avaliada a TFG. A idade é determinante para a estimativa da TFG, sendo que dadores de idade mais avançada terão uma menor taxa de filtração glomerular para o mesmo valor de creatinina, pelo que, caso tivesse sido aplicada a fórmula de cálculo da TFG, provavelmente não haveria diferenças significativas, não tendo sido um fator preponderante na sobrevida de enxerto. No nosso estudo, optámos por não calcular a TFG porque, ao contrário da doação em vida em que o dador se encontra estável, frequentemente os dadores falecidos apresentam processo de lesão renal aguda prévio à colheita, o que inviabiliza a utilização das fórmulas para estimativa da TFG.

Num estudo realizado por Farid Foroutan *et al* (Foroutan *et al.*, 2019), sobre os fatores de risco para a perda de enxerto ao 1º ano pós-transplante, descrevem-se 6 fatores de risco, entre eles a FTE. Outros fatores de risco abordados foram: idade do dador, dadores de critérios expandidos, dadores falecidos, a incompatibilidade HLA e a idade do recetor. Ao contrário do que acontece na FTE, não existe tradução do tempo de isquemia fria no que respeita à rejeição do enxerto ao 1º ano, sugerindo que não existe associação entre ambas. Ainda neste estudo, confirmou-se uma associação entre uma maior TFG do dador e uma diminuição no risco de perda de enxerto no primeiro ano após o transplante. Os autores conseguiram ainda estabelecer que o tempo de

isquemia fria, assim como o IMC, a DM e a HTA do recetor, não tiveram associação relevante para a sobrevivência do enxerto ao 1º ano.

Já em relação à nossa subanálise, sobre os fatores preditores de perda de enxerto a 5 anos, excluindo doentes que faleceram com enxerto funcional, concluímos que a FTE e a ocorrência de rejeição aguda no primeiro ano após transplante foram fatores independentes para essa ocorrência. Assim, e em sintonia com outros estudos, como o realizado por Álvaro Beviá-Romero *et al* (Álvaro Beviá-Romero *et al*, 2023), observamos que, entre os fatores designados como influenciadores da perda de enxerto, como a nefropatia diabética e a rejeição crónica de enxerto, a função tardia de enxerto tem o lugar de segunda principal causa de perda de enxerto, aos 5 e 10 anos, a seguir à nefropatia diabética. Ainda, e segundo Dolores Redondo-Pachón *et al* (Dolores Redondo-Pachón *et al*, 2023), num estudo que acompanhou 1545 doentes desde 1979 até 2019, a FTE foi considerada a principal causa de perda de enxerto. No que se cinge à rejeição de enxerto, como causadora de perda de enxerto, os mesmos autores referem que a influência deste fator terá diferentes importâncias de acordo com o tempo de evolução pós-transplante, o que se enquadra nos nossos resultados. Então, a rejeição de enxerto não tem especial relevo nos primeiros anos após o transplante, mas poderá vir a ser um fator crítico à medida que esse tempo passa. Sabe-se que as causas para a perda de enxerto se têm vindo a alterar, pela menor relevância da ocorrência de rejeição aguda de enxerto, com o destaque para as causas vasculares, como a trombose vascular.

K. Tanabe *et al* mostraram também que, num estudo em que seguiram doentes renais transplantados durante 13 anos (K. Tanabe *et al*, 2019), entre outras causas, a rejeição aguda do enxerto parece ser uma das causas principais para a perda do enxerto, apesar de considerarem o óbito do recetor como o fator mais decisivo para a perda de enxerto.

Por fim, é de considerar algumas limitações no que diz respeito ao presente estudo. Trata-se de um estudo unicêntrico, o que pode conferir uma natureza relacionada com o ambiente específico do local em que o estudo é realizado. A natureza retrospectiva do estudo também poderá condicionar algumas das conclusões elencadas. Temos ainda que, apesar de uma amostra razoável de 144 doentes, esta poderia ser de maiores dimensões, assim como um tempo de follow-up mais longo, permitindo uma maior

precisão e segurança nos resultados obtidos, por isso seria interessante alargar este tempo de follow-up.

Não obstante, a amostra populacional é significativa e é de salientar a abrangência do estudo no que respeita à avaliação de parâmetros possivelmente relacionados com os principais *outcomes* analisados, permitindo identificar fatores influenciadores do prognóstico de doentes transplantados renais com idade mais avançada. Salienta-se ainda que este estudo conseguiu atingir o objetivo proposto, ou seja, demonstrar a importância da alocação preferencial pela idade como forma de maximizar os recursos disponíveis, reforçando a ideia de que é necessário alterar os sistemas de alocação em vigor para garantir os órgãos de melhor qualidade aos doentes que mais beneficiam, neste caso os recetores mais jovens, com menos comorbilidades, uma vez que a qualidade do órgãos não parece determinante em doentes com idade mais avançada.

Em investigações futuras realizadas no âmbito deste estudo, seria interessante realizá-lo como um estudo multicêntrico, e seria também meritória a expansão da amostra e do tempo de follow-up dos doentes pós-transplante renal. São assim necessários mais estudos que sustentem os nossos resultados de forma a possibilitar uma alocação de órgão mais inteligente e eficiente, explorando as características dos diferentes fatores relacionados com os melhores desfechos clínicos possíveis.

4. Conclusão

Este estudo permitiu explorar a alocação preferencial de órgãos, e de como torná-la o mais justa e eficiente, possibilitando a maximização do sucesso do transplante, e consequente melhoria da qualidade de vida dos doentes com DRC.

No que concerne aos resultados dos transplantes incluídos no estudo, não existiram diferenças significativas na sobrevida de enxerto e sobrevida global entre os 2 grupos descritos. Isso sugere que o transplante renal como TSR é um procedimento altamente capaz de alcançar resultados clínicos satisfatórios e adequados quando um rim de um dador mais velho é transplantado para um recetor também ele mais velho. Desta forma, o transplante *old-to-old* justifica-se pelo maior benefício na sobrevida de enxerto e sobrevida global, quando comparadas com a permanência destes doentes em lista de espera para transplante. Esta abordagem viabiliza a alocação preferencial de órgãos, permitindo poupar órgãos de dadores mais jovens para recetores mais jovens que terão, à partida, maior longevidade e, também por isso, maior benefício em receber rins com menos idade.

Ainda assim, são necessários mais estudos de modo a compreender as correlações entre o tempo decorrido pós-transplante e os *outcomes* analisados, de forma a discernir os desfechos nesses *outcomes* para períodos de *follow-up* superiores a 5 anos.

5. Referências

Akoh JA, Mathuram Thiyagarajan U. Renal transplantation from elderly living donors. *J Transplant*. 2013;2013:475964. doi: 10.1155/2013/475964. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24163758; PMCID: PMC3791791.

Beviá-Romero Á, Quereda-Flores F, Díaz-Carnicero J, Gómez-Palomo F, Ramos-Cebrián M, Espinosa-Vañó J, Castillo-Antón DJ, Broseta-Rico E, Vivas-Consuelo D, Budía-Alba A. Kidney Transplant: Survival Analysis and Prognostic Factors after 10 Years of Follow-Up. *Mathematics*. 2023; 11(7):1640.

Carter JT, Chan S, Roberts JP, Feng S. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2745-53. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01095.x. PMID: 16212636.

Courtney AE, Moorlock G, Van Assche K, Burnapp L, Mamode N, Lennerling A, Dor FJMF. Living Donor Kidney Transplantation in Older Individuals: An Ethical Legal and Psychological Aspects of Transplantation (ELPAT) View. *Transpl Int*. 2023 Apr 21;36:11139. doi: 10.3389/ti.2023.11139. PMID: 37152615; PMCID: PMC10161899.

De La Vega LS, Torres A, Bohorquez HE, Heimbach JK, Gloor JM, Schwab TR, Taler SJ, Nyberg SL, Ishitani MB, Prieto M, Velosa JA, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG, Textor SC, Griffin MD. Patient and graft outcomes from older living kidney donors are similar to those from younger donors despite lower GFR. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1654-61. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00932.x. PMID: 15458463.

Englum BR, Schechter MA, Irish WD, Ravindra KV, Vikraman DS, Sanoff SL, Ellis MJ, Sudan DL, Patel UD. Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):309-15. doi: 10.1097/TP.0000000000000607. PMID: 25594554.

Fijter JW. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging*. 2005;22(5):433-49. doi: 10.2165/00002512-200522050-00007. PMID: 15903355.

Ferrer, F., Mota, A., Alves, R., Bastos, C., Macário, F., Figueiredo, A., Santos, L., Roseiro, A., Parada, B., Pratas, J., Nunes, P., & Campos, M. J. (2009). Renal transplantation with expanded criteria donors: the experience of one Portuguese center. *Transplantation Proceedings*, 41(3), 791–793.

Foley ME, Vinson AJ, Skinner TAA, Kiberd BA, Tennankore KK. The Impact of Combined Warm and Cold Ischemia Time on Post-transplant Outcomes. *Can J Kidney Health Dis*. 2023 Jun 11;10:20543581231178960. doi: 10.1177/20543581231178960. PMID: 37333478; PMCID: PMC10272701.

Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, Kamran R, Ali E, De Snoo M, Orchanian-Cheff A, Ribic C, Treleaven DJ, Guyatt G, Meade MO. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Nov 7;14(11):1642-1650. doi: 10.2215/CJN.05560519. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31540931; PMCID: PMC6832056.

Foucher Y, Akl A, Rousseau V, Trébern-Launay K, Lorent M, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, Kreis H, Rostaing L, Kamar N, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Daurès JP, Souillou JP, Giral M. An alternative approach to estimate age-related mortality of kidney transplant recipients compared to the general population: results in favor of old-to-old transplantations. *Transpl Int*. 2014 Feb;27(2):219-25. doi: 10.1111/tri.12241. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24236869.

Giessing, M., Budde, K., Fritsche, L., Slowinski, T., Tüerk, I., Schoenberger, B., Neumayer, H., & Loening, S. A. (2003). "Old-for-Old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *European Urology*, 44(6), 701–708.

Gill, J., Bunnapradist, S., Danovitch, G. M., Gjertson, D. W., Gill, J. S., & Cecka, M. (2008). Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(3), 541–552.

IV.13 Analysis of patient and graft survival. (2002). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(90004), 60–67.

KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (2024). *KDIGO*. Retrieved March 10, 2024, from.

Kaufman, D. P., Basit, H., & Knohl, S. J. (2023, July 17). *Physiology, glomerular filtration rate*. StatPearls - NCBI Bookshelf.

Krüger B, Zülke C, Fischereder M, Leingärtner T, Kammerl M, Fürst A, Graeb C, Anthuber M, Jauch KW, Krämer BK. Early experience with the ET Senior Program "Old For Old"; better to be number one? *Transpl Int*. 2002 Nov;15(11):541-5. doi: 10.1007/s00147-002-0439-4. Epub 2002 Oct 8. PMID: 12461657.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2011 Sep 20;155(6):408]. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.

Li, Y., Li, J., Fu, Q., Chen, L., Fei, J., Deng, S., Qiu, J., Chen, G., Huang, G., & Wang, C. (2013). Kidney transplantation from living related donors aged more than 60 years: a single center experience. *Renal Failure*, 35(9), 1251–1254.

Yeung, M. Y., Coates, P. T., & Li, P. K. (2022). Kidney Organ allocation System: How to be Fair. *Seminars in Nephrology*, 42(4), 151274.

Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, Humar A, Gruessner RW, Kandaswamy R, Dunn DL, Gillingham KJ, Najarian JS. 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg.* 2001 Aug;234(2):149-64. doi: 10.1097/00000658-200108000-00004. PMID: 11505060; PMCID: PMC1422001.

Naik, R. H., & Shawar, S. H. (2023, February 9). *Renal transplantation rejection*. StatPearls - NCBI Bookshelf.

Medyńska A, Kiliś-Pstrusińska K, Makulska I, Zwolińska D. Kidney transplantation and other methods of renal replacement therapy in children: 30 years of observations in one center. *Adv Clin Exp Med.* 2020 May;29(5):611-613. doi: 10.17219/acem/121928. PMID: 32469165.

Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, Serón D, Gil-Vernet S, Lampreave I, Gainza FJ, Valdés F, Cabello M, Anaya F, Escuin F, Arias M, Pallardó L, Bustamante J. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Dec;27 Suppl 4(Suppl 4):iv39-46. doi: 10.1093/ndt/gfs544. PMID: 23258810; PMCID: PMC3526982

Morrissey, P., & Yango, A. (2006). Renal transplantation: older recipients and donors. *Clinics in Geriatric Medicine*, 22(3), 687–707.

Nordén G, Lennerling A, Nyberg G. Low absolute glomerular filtration rate in the living kidney donor: a risk factor for graft loss. *Transplantation.* 2000 Nov 15;70(9):1360-2. doi: 10.1097/00007890-200011150-00016. PMID: 11087153.

Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, Bustamante Bustamante J, Crespo Albiach JF, Guirado Perich L. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jun;19 Suppl 3:iii11-5. doi: 10.1093/ndt/gfh1008. PMID: 15192129.

Patel, H. V., Kute, V. B., Shah, P. R., Vanikar, A. V., Shrimali, J. D., Gumber, M. R., ... Trivedi, H. L. (2014). Outcome of renal transplantation from older living donors compared to younger living donor in developing country. *Renal Failure*, 36(10), 1516–1519.

Prata, M. M. (2021). Incidence in dialysis and chronic kidney disease prevalence in the Portuguese population. *Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension*, 35(1), 63.

Redondo-Pachón, D. et al. (2023) *Evolution of kidney allograft loss causes over 40 years (1979–2019): Nefrología, Nefrología (English Edition)*.

Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant.* 2002 Aug;2(7):664-70. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.20713.x. PMID: 12201369.

Tanabe, K., Takahashi, K. and Toma, H. (2019) *Causes of long-term graft failure in Renal Transplantation - World Journal of Urology, SpringerLink.*

Tandon V, Botha JF, Banks J, Pontin AR, Pascoe MD, Kahn D. A tale of two kidneys--how long can a kidney transplant wait? *Clin Transplant.* 2000 Jun;14(3):189-92. doi: 10.1034/j.1399-0012.2000.140302.x. PMID: 10831075.

Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, Henry ML, Ferguson RM. Renal transplantation in older people. *Lancet.* 1994 Feb 19;343(8895):461-4. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92698-0. PMID: 7905959.

Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, Parikh CR. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Sep;23(9):2995-3003. doi: 10.1093/ndt/gfn158. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18408075; PMCID: PMC2727302.

Weiss-Salz I, Mandel M, Galai N, Boner G, Mor E, Nakache R, Simchen E; Israeli Transplantation Consortium. Negative impact of 'old-to-old' donations on success of cadaveric renal transplants. *Clin Transplant.* 2005 Jun;19(3):372-6. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00353.x. PMID: 15877801.

Zhu, W., Han, M., Wang, Q., & Wang, G. (2024). Trend analysis and prediction of the incidence and mortality of CKD in China and the US. *BMC Nephrology, 25*(1).