

Transplante Renal em Idosos: Experiência de Cinco Anos

Núria Paulo^{1*} , Vítor Fernandes¹ , Ana Cerqueira¹ , Manuela Bustorff², Ana Pinho¹ ,
Susana Sampaio¹ , Manuel Pestana¹ 

1. Unidade Local de Saúde de São João  – Porto, Portugal.

*Autora correspondente: nuriapaulo@hotmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Mar 10, 2024 | Aceito: Abr 29, 2024

RESUMO

Objetivos: A prevalência de doença renal em estágio terminal está aumentando entre os adultos mais velhos em todo o mundo. Apesar de o transplante renal ser considerado a melhor terapia de substituição renal, ele apresenta desafios únicos em pacientes idosos. Este estudo pretende descrever o transplante renal com doador falecido em nosso centro, analisar os resultados, nomeadamente, função tardia do enxerto (FTE), rejeição aguda, infecções bacterianas e perda do aloenxerto censurada para a morte em pacientes com 65 anos ou mais, e comparar a sobrevida do enxerto e do paciente com receptores com menos de 65 anos. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em um único centro sobre transplante renal de doador falecido entre 2016 e 2020. Foram coletados dados sobre as características do doador, do receptor e do transplante, e os resultados após o transplante foram analisados. A regressão univariada de Cox foi usada para comparar a sobrevida do paciente e do aloenxerto censurada para a morte entre pacientes mais velhos e mais jovens. **Resultados:** Dos 294 transplantes de doadores falecidos realizados, 48 foram alocados para receptores com 65 anos ou mais. Esses pacientes tiveram uma prevalência significativamente maior de doadores com critérios estendidos (DCE) em comparação com receptores mais jovens ($p < 0,001$). A idade média dos receptores no grupo de idosos foi de 68 ± 2 anos, com um acompanhamento mediano de 29 meses (intervalo interquartil [IQR] 18-49). Durante o primeiro ano, cinco (10,4%) pacientes foram diagnosticados com rejeição aguda comprovada por biópsia e 24 (50%) com infecções bacterianas. A FTE foi observada em 27 (56,3%) pacientes e foi associada a uma proporção maior de doadores de alto risco (doadores com DCE e morte circulatória não controlada com perfusão regional normotérmica) ($p = 0,034$), tempos isquêmicos frios mais longos ($p = 0,031$) e maior duração de hospitalização ($p < 0,001$). A sobrevida do aloenxerto censurado para a morte em 1, 3 e 5 anos foi de 89,1, 89,1 e 84,6%, respectivamente, o que não foi estatisticamente diferente do grupo de receptores mais jovens ($p = 0,56$). Durante o acompanhamento, cinco pacientes morreram, três (60%) dos quais tinham um aloenxerto funcional. A sobrevida dos pacientes em 1, 3 e 5 anos foi de 100, 97,6 e 79,2%, respectivamente, mais uma vez sem diferenças notáveis em comparação com os receptores mais jovens ($p = 0,12$). **Conclusão:** Embora uma abordagem individualizada e uma cuidadosa avaliação pré-transplante sejam fundamentais para o sucesso do transplante renal na população idosa, nossa sobrevida do aloenxerto e do paciente censurado para a morte em 1, 3 e 5 anos em pacientes idosos foi semelhante à dos receptores mais jovens.

Descritores: Transplante de Rim; Idoso; Função Retardada do Enxerto; Sobrevivência do Enxerto; Sobrevivência do Paciente

Kidney Transplantation in Elderly Recipients: Five-Year Experience

ABSTRACT

Objectives: The prevalence of end-stage renal disease is rising among older adults worldwide. Despite kidney transplantation being considered the best renal replacement therapy, it presents unique challenges in elderly patients. This study aims to describe deceased donor kidney transplantation in our center, analyze outcomes namely delayed graft function (DGF), acute rejection, bacterial infections, and death-censored allograft loss in patients aged 65 years or older, and compare graft and patient survival with recipients younger than 65 years old. **Methods:** A single-center retrospective cohort study of kidney transplantation from a deceased donor between 2016 and 2020 was conducted. Data on donor, recipient, and transplant characteristics were collected, and outcomes after transplantation were analyzed. Univariate Cox regression was used to compare patient and death-censored allograft survival between older and younger patients. **Results:** Of the 294 deceased-donor transplants performed, 48 were allocated to recipients aged 65 years or older. These patients had a significantly higher prevalence of extended criteria donors (ECD) when compared to younger recipients ($p < 0.001$). The mean recipient age in the elderly group was 68 ± 2 years, with a median follow-up of 29 months (interquartile range [IQR] 18-49). During the 1st year, five (10.4%) patients were diagnosed with biopsy-proven acute rejection and 24 (50%) with bacterial infections. DGF was observed in 27 (56.3%) patients and was associated with a higher proportion of high-risk donors (ECD and uncontrolled circulatory death donors with normothermic regional perfusion) ($p = 0.034$), longer cold ischemic times ($p = 0.031$), and hospitalization duration ($p < 0.001$). Death-censored allograft survival at 1, 3, and 5 years was

89.1, 89.1, and 84.6%, respectively, which was not statistically different from the group of younger recipients ($p = 0.56$). Throughout follow-up, five patients died, three (60%) of whom had a functioning allograft. Patient survival at 1, 3, and 5 years was 100, 97.6, and 79.2%, respectively, again showing no notable differences compared to younger recipients ($p = 0.12$). **Conclusion:** Even though an individualized approach and careful pre-transplant evaluation are key for the success of kidney transplantation in the elderly population, our 1, 3, and 5-year death-censored allograft and patient survival in older patients were similar to younger recipients.

Descriptors: Kidney Transplantation; Elderly; Delayed Graft Function; Graft Survival; Patient Survival.

INTRODUÇÃO

Recentemente, o envelhecimento da população se tornou uma realidade em todo o mundo. A doença renal crônica (DRC) é uma doença comum, e os pacientes idosos são o grupo mais prevalente de pacientes com insuficiência renal terminal (DRT).^{1,2} O transplante renal (TR) é o melhor tratamento para a DRT em todas as idades e está associado a uma melhor qualidade de vida e à sobrevida a longo prazo em comparação com a permanência em diálise.³⁻⁷ No entanto, os pacientes idosos geralmente são frágeis, têm muitas comorbidades e são mais suscetíveis a infecções e eventos cardiovasculares do que os receptores mais jovens.^{8,9} A imunossupressão necessária para o TR tem efeitos potencialmente prejudiciais nesse grupo de pacientes, como o aumento do risco de malignidade e de complicações infecciosas, que precisam ser equilibrados com a superioridade do TR em termos de sobrevida a longo prazo, o que justifica a relutância médica em incluir esses pacientes na lista de espera do TR.^{2,9} Apesar dos benefícios comprovados, os pacientes idosos ainda têm tempos de espera prolongados na lista de espera,^{2,9} o que tem um impacto significativo nos resultados, especialmente em pacientes idosos, que têm um risco considerável de morrer enquanto estão na lista de espera.¹⁰

Além disso, devido à escassez de órgãos, os rins de doadores com critérios expandidos (DCE) são cada vez mais usados, especialmente em pacientes mais velhos,^{4,11} o que pode estar associado a mais complicações e piores resultados em longo prazo.⁴

Portanto, é fundamental avaliar as complicações de curto e longo prazo para reduzir os riscos e melhorar os resultados desse grupo complexo de pacientes.

O objetivo deste estudo foi analisar as principais complicações precoces e tardias após o TR em pacientes com 65 anos ou mais transplantados em nosso centro. Além disso, para avaliar o impacto da idade nos resultados do TR, comparamos a sobrevida do aloenxerto censurado para a morte e do paciente nesse grupo com receptores com menos de 65 anos transplantados durante o mesmo período.

MÉTODOS

Pacientes

Este estudo de coorte retrospectivo de centro único incluiu todos os TR de doadores falecidos realizados na Unidade Local de Saúde de São João entre 1º de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2020. Os pacientes foram divididos em dois grupos com base na idade (aqueles com 65 anos ou mais [≥ 65 anos] e aqueles com menos de 65 anos [< 65 anos]) e foram acompanhados até a morte, falha do aloenxerto ou até 30 de junho de 2021.

Foram coletados dados demográficos dos receptores, safra de diálise, tipo de doador, variáveis relacionadas ao transplante (tempo isquêmico frio, imunossupressão de indução e função tardia do enxerto [FTE], perda do enxerto censurada para a morte e o evento de morte para ambas as faixas etárias. O grupo de pacientes com idade ≥ 65 anos foi analisado especificamente quanto a comorbidades (incluindo diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e fibrilação auricular), índice de comorbidade de Charlson (ICC), dados imunológicos, imunossupressão de manutenção, complicações cirúrgicas e não cirúrgicas após o TR, rejeição aguda comprovada por biópsia (RACB) e infecções durante o primeiro ano pós-TR, duração da hospitalização e complicações cardiovasculares e neoplasias durante o acompanhamento. O ICC foi estratificado em quatro grupos: baixo (< 4 pontos), intermediário (≥ 4 e < 7 pontos) e alto (≥ 7 pontos).¹²

O tipo de doador foi classificado como doador com critérios padrão (DCP), DCE e doador com morte circulatória não controlada com perfusão regional normotérmica (doador após morte cardiocirculatória [DMC]). A DCE foi definida como um doador com idade ≥ 60 anos ou 50 a 59 anos com dois dos seguintes critérios: 1) acidente cerebrovascular como causa da morte; 2) história prévia de hipertensão sistêmica; e 3) creatinina sérica terminal $> 1,5$ mg/dL. A FTE foi definida como a necessidade de hemodiálise na primeira semana pós-TR, enquanto a não-função primária foi definida como a ausência de recuperação da função renal após o TR, incluindo complicações cirúrgicas que resultaram em perda do aloenxerto.

Com relação à imunossupressão, todos os pacientes receberam terapia de indução com basiliximabe ou imunoglobulina anti-linfócitos T (ATG) (Thymoglobulin® ou ATG-Fresenius®). O ATG foi usado em casos de doadores de DMC e pacientes de alto risco imunológico,

como aqueles com transplante renal repetido, painel de anticorpos reativos (RCP) $\geq 20\%$, presença de anticorpos específicos do doador (DSA) ou quando considerado apropriado pelo médico devido a configurações clínicas específicas. Na maioria dos pacientes, a imunossupressão de manutenção consistiu em prednisolona, um inibidor de calcineurina (principalmente tacrolimus) e micofenolato de mofetil. Todos os pacientes receberam profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* com trimetoprim-sulfametoxazol por 12 meses. Em pacientes com maior risco de infecção por citomegalovírus (CMV), a profilaxia com valganciclovir oral foi administrada por 6 meses (imunossupressão de indução com ATG ou aqueles com CMV do doador soropositivo e CMV receptor soronegativo).

A taxa de filtração glomerular foi estimada (eTFG) usando a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) conforme a creatinina sérica.¹³

Resultados do estudo

No grupo de pacientes com idade ≥ 65 anos, analisamos as complicações cirúrgicas e não cirúrgicas pós-TR imediatas, a duração da hospitalização, a RACB, as complicações infecciosas e a função renal durante o primeiro ano. Além disso, foram analisadas malignidade, complicações cardiovasculares, morte do paciente e DCGL durante todo o acompanhamento. Por fim, a rejeição aguda, as infecções bacterianas e a função renal no primeiro ano pós-TR, bem como a sobrevida do paciente e do aloenxerto censurada para a morte (censurada para morte, perda de acompanhamento ou fim do período de inclusão) em um, três e cinco anos após o TR foram comparadas entre as duas faixas etárias.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas (n) e relativas (%), enquanto as variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão (DP) ou como medianas (intervalos interquartis [IQR]), dependendo da distribuição dos dados. Para avaliar as diferenças entre os grupos, foram usados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher em variáveis categóricas, enquanto o teste *t* de Student ou o teste U de Mann-Whitney foram usados para avaliar as diferenças entre os grupos em variáveis contínuas. As curvas de Kaplan-Meier foram usadas para avaliar a sobrevida do aloenxerto e do paciente censurada para a morte, e a regressão univariada de Cox foi utilizada para comparar os dois grupos conforme a idade do paciente. As análises estatísticas foram realizadas com o SPSS versão 27 e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Características iniciais conforme a faixa etária

De 2016 a 2020, 294 transplantes de doadores falecidos foram realizados em nosso centro, 48 dos quais em receptores com idade ≥ 65 anos. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 29 meses (IQR 18-49), variando de 1 a 64 meses. As características iniciais dos pacientes com idade < 65 anos *versus* aqueles com idade ≥ 65 anos são apresentadas na Tabela 1.

Não houve diferenças entre os grupos em relação ao sexo do receptor, tempo em diálise, tempo de isquemia fria (CIT) ou ocorrência de FTE. No entanto, no grupo mais jovem, uma porcentagem maior de pacientes recebeu imunossupressão de indução com ATG em comparação com pacientes com idade ≥ 65 anos (140 de 246 [56,9%] vs. 20 de 48 [41,7%], $p = 0,017$). Além disso, os doadores dos pacientes com idade ≥ 65 anos eram mais comumente DCE, enquanto a proporção de DMC e DCP era maior no grupo mais jovem ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Características basais conforme a faixa etária.

Características basais	< 65 anos (n = 246)	≥ 65 anos (n = 48)	Valor de p
Características do receptor			
Idade (anos), média \pm DP	51 \pm 9	68 \pm 2	< 0,001
Gênero, n (%)			0,196
Feminino	88 (35,8)	21 (43,8)	
Masculino	158 (64,2)	27 (56,2)	
Período de diálise (meses), média \pm DP	58 \pm 36	56 \pm 26	0,657
Tipo de doador, n (%)			< 0,001
DCP	107 (43,4)	10 (20,8)	
DCE	65 (26,4)	28 (58,3)	
DMC	74 (30,0)	10 (20,8)	
Relacionado ao transplante			
Tempo isquêmico frio (horas), média \pm DP	15 \pm 4	16 \pm 5	0,708
Imunossupressão de indução, n (%)			0,017
Basiliximabe	106 (43,1)	28 (58,3)	
ATG	140 (56,9)	20 (41,7)	
FTE	112 (45,5)	27 (56,3)	0,292

Fonte: Elaborado pelos autores.

Análise de pacientes com idade ≥ 65 anos

Características iniciais dos pacientes

Nesse grupo de pacientes, a comorbidade mais frequente foi a hipertensão ($n = 40$; 83,3%), seguida pelo diabetes ($n = 21$; 43,8%). Como mostra a Tabela 2; 13 (27; 1%) pacientes tinham doença cardíaca (histórico de infarto do miocárdio [$n = 6$; 12,5%], insuficiência cardíaca [$n = 4$; 8,3%] e fibrilação auricular [$n = 3$; 6,3%]). O ICC médio foi de 3 ± 1 ponto (ICC mais baixo de 2 e mais alto de 6).

Apenas um paciente tinha RCP $> 20\%$ e o número mediano de incompatibilidades de antígenos leucocitários humanos A, B e DR (HLA ABDR MM) foi 4 (IQR; 3-5). Nenhum paciente tinha histórico de TR anterior e dois tinham DSA. A maioria dos pacientes ($n = 28$; 58,3%) recebeu basiliximabe como terapia de indução e a imunossupressão tripla de manutenção com prednisolona, tacrolimus e micofenolato de mofetil foi administrada na maioria dos pacientes ($n = 43$; 89,5%) (Tabela 2).

Tabela 2. Características clínicas e imunológicas dos receptores com idade ≥ 65 anos.

Características	
Pacientes, n	48
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão	40 (83,3)
Diabetes mellitus	21 (43,8)
Infarto do miocárdio	6 (12,5)
Insuficiência cardíaca	4 (8,3)
Fibrilação auricular	3 (6,3)
Obesidade (índice de massa corporal ≥ 30)	3 (6,3)
ICC (pontos), média \pm DP	3 ± 1
Características do transplante	
RCP $> 20\%$, n (%)	1 (2,1)
HLA ABDR MM, mediana (IQR)	4 (3-5)
Imunossupressão de indução, n (%)	
Basiliximabe	28 (58,3)
ATG	20 (41,7)
Imunossupressão de manutenção, n (%)	
PDN/MMF/TAC	43 (89,5)
PDN/MMF/CsA	1 (2,1)
PDN/EVR/TAC	1 (2,1)

Fonte: Elaborado pelos autores. CsA = ciclosporina; EVR = everolimus; MMF = micofenolato de mofetil; PDN = prednisolona; TAC = tacrolimus.

Eventos adversos

Durante a hospitalização inicial após o TR

Complicações cirúrgicas ocorreram em 13 (27,1%) pacientes, incluindo cinco (10,4%) complicações vasculares, seis (12,5%) complicações urológicas e duas (4,2%) complicações relacionadas à ferida. Houve três casos de PNF (*primary non-function*), todos devido a complicações vasculares cirúrgicas (um devido a choque hemorrágico da anastomose da artéria renal e dois secundários à trombose do enxerto - uma trombose arterial e uma venosa). Todos os casos de PNF ocorreram em receptores de DCE. Com relação às complicações médicas, 11 (22,9%) pacientes tiveram infecções bacterianas, sendo as infecções do trato urinário as mais comuns ($n = 9$, 18,8%). Eventos cardiovasculares ocorreram em sete (14,6%) pacientes, a saber, eventos isquêmicos e fibrilação auricular (Tabela 3). Durante o período de internação, 12 (25%) pacientes não diabéticos apresentaram hiperglicemia pós-transplante, sendo que dois deles desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante no primeiro ano após o TR.

Uma alta proporção de pacientes ($n = 27$, 56,3%) tinha FTE (Tabela 3). Ao analisar os fatores associados, o tempo isquêmico frio foi significativamente maior em pacientes com FTE em comparação com aqueles sem FTE (16 [IQR 12-19] vs. 11 [IQR 10-19], $p = 0,031$). Além disso, a proporção de doadores de alto risco (DCE e DMC) foi maior em pacientes com FTE (24 de 27 [88,9%] vs. 11 de 18 [61,1%], $p = 0,034$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com e sem FTE com relação à idade do doador (59 ± 10 vs. 63 ± 9 ; $p = 0,285$), tempo de diálise (50 [IQR 34-66] meses vs. 52 [IQR 37-81] meses, $p = 0,750$), ICC do receptor (3 ± 1 vs. 3 ± 1 ; $p = 0,165$) ou o número mediano de HLA ABDR MM (4 [IQR 3-5] vs. 4 [IQR 3-5], $p = 0,420$).

Com relação à duração da hospitalização inicial após o TR, o tempo mediano foi de 13 dias (IQR 9-25) (Tabela 3), sendo que os pacientes com FTE tiveram uma permanência hospitalar significativamente mais longa do que os pacientes sem FTE (22 [IQR 13-33] dias vs. 9 [IQR 7-10] dias, $p < 0,001$).

Tabela 3. Complicações durante o primeiro ano após o TR e complicações de curto prazo.

Complicações	
Pacientes, n	48
Durante a hospitalização inicial	
Complicações cirúrgicas, n (%)	13 (27,1)
Vascular	5 (10,4)
Estenose da artéria renal	2 (4,2)
Trombose da artéria renal	1 (2,1)
Trombose da veia renal	1 (2,1)
Choque hemorrágico (anastomose arterial)	1 (2,1)
Urológica	6 (12,5)
Escape urinário	2 (4,2)
Linfocele	2 (4,2)
Uropatia obstrutiva	2 (4,2)
Complicações relacionadas à ferida	2 (4,2)
Infecção da ferida cirúrgica	1 (2,1)
Deiscência da ferida	1 (2,1)
Complicações não cirúrgicas, n (%)	
Hiperglicemia pós- transplante	12 (25)
Infecções	11 (22,9)
Infecção do trato urinário	9 (18,8)
Outras infecções	2 (4,2)
Eventos cardiovasculares	7 (14,6)
Citopenias relacionadas à imunossupressão	3 (6,3)
Função Tardia do enxerto, n (%)	27 (56,3)
PNF, n (%)	3 (6,3)
Duração da hospitalização inicial (dias), mediana (IQR)	13 (9-25)
Rejeição aguda, n (%)	5 (10,4)
RMA	3 (6,3)
Limítrofe	2 (4,2)
RMA IA	1 (2,1)
ABMR	1 (2,1)
Rejeição mista	1 (2,1)
Infecções, n (%)	
Infecções bacterianas	24 (50,0)
Infecção por CMV	15 (31,2)
Readmissão, n (%)	18 (37,5)
Duração total das hospitalizações (dias), mediana (IQR)	17 (10-50)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Rejeição e infecções durante o primeiro ano após o TR

Durante o primeiro ano de acompanhamento, cinco (10,4%) pacientes foram diagnosticados com RACB, com base nos critérios de Banff. No grupo de pacientes mais jovens, 36 (17,1%) foram diagnosticados com RACB, mas não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,648$). A maioria ($n = 4$; 80%) dos casos de RACB em pacientes idosos ocorreu nos primeiros 3 meses após o TR. Três pacientes apresentaram rejeição mediada por células T (RMA), incluindo duas rejeições limítrofes e uma TCMR IA, todas tratadas com pulsos de metilprednisolona. Um paciente foi diagnosticado com rejeição ativa mediada por anticorpos (ABMR) e um foi diagnosticado com rejeição mista (RMA IA e ABMR). Ambos foram tratados com pulsos de metilprednisolona, imunoglobulina intravenosa e troca de plasma. Em todos os casos, o tratamento foi bem-sucedido, com melhora da função renal (Tabela 3).

Ao analisar as variáveis relacionadas à rejeição, não foram observadas diferenças significativas na proporção de pacientes com indução de ATG (3 de 5 [60%] vs. 14 de 40 [35%], $p = 0,34$), doadores de alto risco (DMC e DCE) (3 de 5 [60%] vs. 30 de 40 [75%], $p = 0,28$) ou no número mediano de HLA ABDR MM (5 [IQR 3-6] vs. 4 [IQR 3-5], $p = 0,74$) quando os pacientes com RA foram

comparados com os sem RA, respectivamente, 4 [IQR 3-5], $p = 0,74$). No entanto, uma proporção maior de pacientes com RA apresentou FTE quando comparados com aqueles sem RA (4 de 5 [80%] vs. 23 de 43 [53,4%], $p = 0,56$), embora não tenha sido encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa.

Após a hospitalização inicial, 24 (50%) pacientes foram diagnosticados com infecções bacterianas, 15 (62,5%) das quais eram infecções do trato urinário. A maioria dessas infecções ($n = 14$, 58,3%) exigiu hospitalização. De fato, 25 (52%) pacientes tiveram infecções bacterianas, inclusive durante a hospitalização inicial e no acompanhamento de um ano. A infecção por CMV foi diagnosticada em 15 (31,2%) pacientes (Tabela 3). Ao comparar as infecções bacterianas nesses pacientes com o grupo mais jovem, foi detectada uma diferença estatisticamente significativa, pois os pacientes idosos tiveram uma proporção maior de eventos (24 de 48 [50%] vs. 50 de 246 [20,3%], $p < 0,001$).

Quando os pacientes idosos com infecções bacterianas foram comparados com os pacientes idosos sem infecções bacterianas, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na proporção de diabetes pré-transplante (12 de 24 [50%] vs. 6 de 21 [28,5%], $p = 0,21$), indução de ATG (12 de 24 [50%] vs. 6 de 21 [28,6%], $p = 0,12$) ou ocorrência de RACB (4 de 24 [16,7%] vs. 1 de 21 [4,8%], $p = 0,22$), respectivamente.

Durante o primeiro ano após o TR, 18 (37,5%) pacientes foram readmitidos, na maioria deles ($n = 12$; 66,7%) devido a complicações infecciosas, e a duração total mediana da hospitalização (incluindo a inicial) foi de 17 dias (IQR 10-50) (Tabela 3).

Maligância e doença cardiovascular durante o acompanhamento

Durante o acompanhamento e após a hospitalização inicial, 12 pacientes (25%) sofreram um evento cardiovascular e nenhum paciente apresentou eventos cerebrovasculares. Com relação à maligância, sete pacientes (14,6%) foram diagnosticados com neoplasias (Tabela 4).

Tabela 4. Complicações durante todo o acompanhamento.

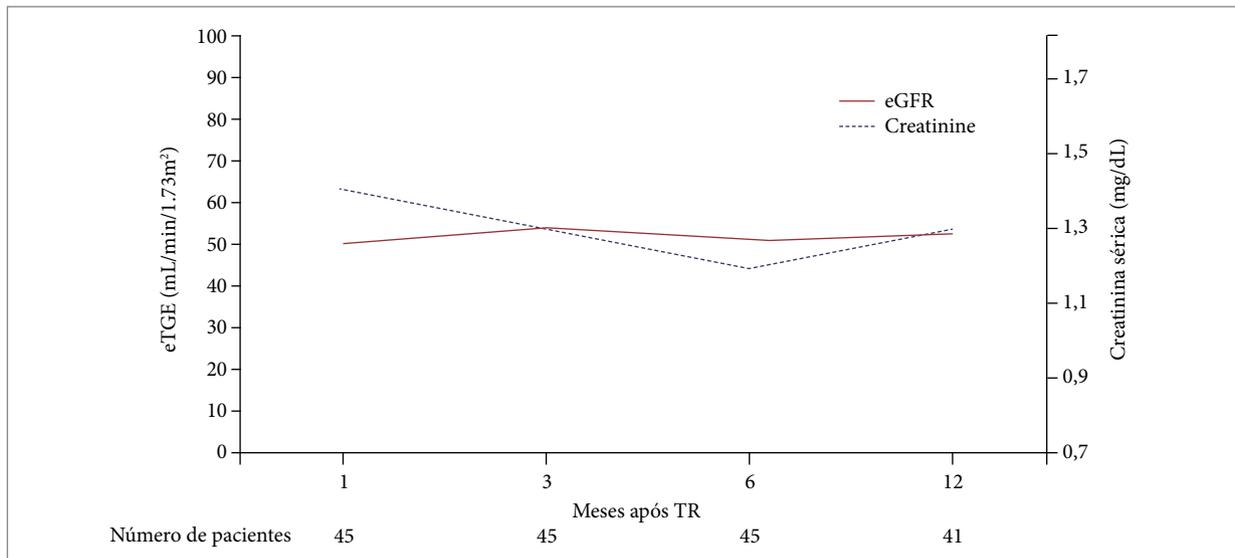
Complicações	
Pacientes, n	48
Maligância, n (%)	7 (14,6)
Carcinoma de células renais	2 (4,2)
Carcinoma basocelular	1 (2,1)
Carcinoma de células escamosas	1 (2,1)
Adenocarcinoma de pulmão	1 (2,1)
Sarcoma de Kaposi	1 (2,1)
Câncer folicular de tireoide	1 (2,1)
Doença cardiovascular, n (%)	12 (25,0)
Infarto do miocárdio	5 (10,4)
Insuficiência cardíaca	4 (8,3)
Fibrilação auricular	3 (6,3)
Perda do enxerto, n (%)	9 (18,8)
Perda do enxerto censurado para a morte, n (%)	6 (12,5)
Não função primária	3 (6,3)
Disfunção crônica do aloenxerto	2 (4,2)
Rejeição	1 (2,1)
Morte, n (%)	5 (10,4)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Resultados do paciente e do aloenxerto

No primeiro ano após o TR e após a exclusão da PNF e da perda do enxerto, a creatinina sérica mediana e a eTGE após um mês permaneceram relativamente estáveis e, aos 12 meses, eram de 1,3 (IQR 1,0-1,8) mg/dL e 53 (IQR 42-71) mL/min/1,73 m², respectivamente (Fig. 1). Embora não tenha sido encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa na creatinina sérica mediana quando comparada com o grupo mais jovem (1,3 mg/dL [IQR 1,0-1,8] mg/dL vs. 1,2 [IQR 1,0-1,6] mg/dL, $p = 0,960$), a eTGE foi estatisticamente maior no grupo mais jovem (53 [IQR 42-71] mL/min/1,73 m² vs. 62 [IQR 45-78] mL/min/1,73 m², $p = 0,035$).

Em 6 meses após o TR, 20% ($n = 9$) dos pacientes idosos tinham TGF ≤ 30 mL/min/1,73 m², incluindo pacientes com perda do enxerto e PNF. Para a interpretação da creatinina e da TGF, devem ser levadas em conta as desistências devido à PNF ($n = 3$), perda do enxerto ($n = 1$) e pacientes com menos de 1 ano de acompanhamento ($n = 3$).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Evolução da função renal durante o primeiro ano após o TR.

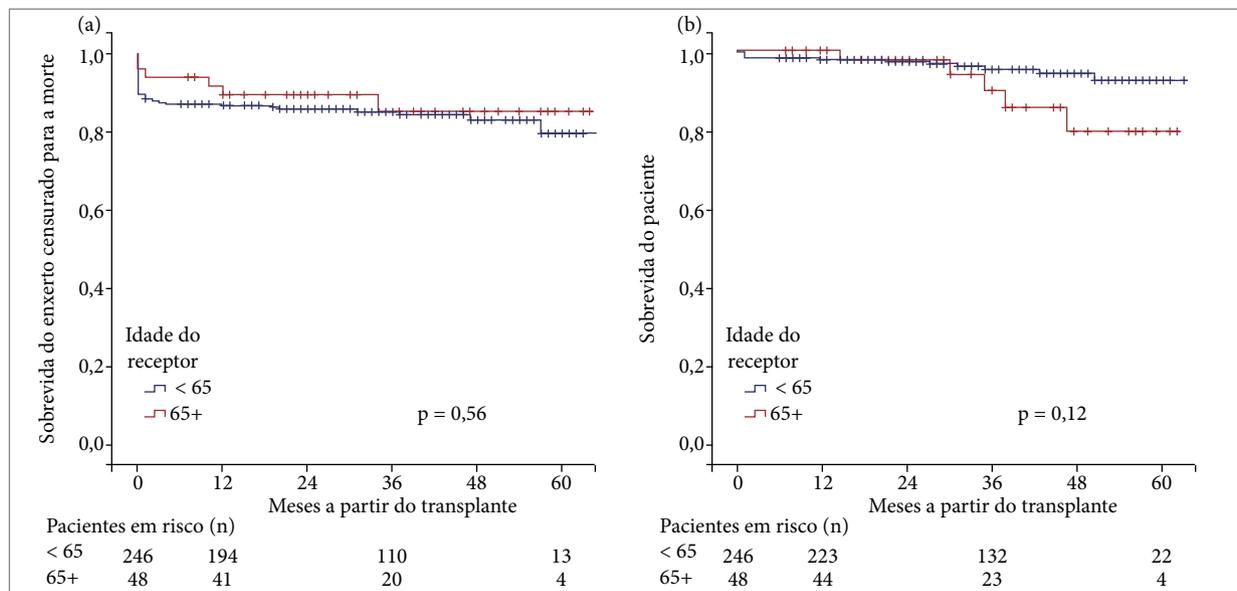
Durante o acompanhamento, cinco (10,4%) pacientes faleceram (Tabela 4) após um tempo mediano de 33 meses (IQR 22-49; variação de 15-39 meses) do TR, três (60%) dos quais tinham um aloenxerto funcional.

A perda do enxerto foi observada em nove (18,8%) pacientes. Em três (6,3%) pacientes, isso ocorreu devido à morte com um enxerto em funcionamento. A DCGL foi a principal causa de falha do enxerto e foi observada em seis (12,5%) pacientes. Um paciente sofreu rejeição crônica e dois desenvolveram disfunção crônica do aloenxerto sem evidência de uma etiologia específica (Tabela 4). Excluindo a PNF, três dos 45 pacientes restantes perderam a função do enxerto entre 10 e 34 meses após o TR.

Sobrevida do aloenxerto e do paciente censurado para a morte

No grupo de pacientes com idade ≥ 65 anos, a sobrevida do paciente e do aloenxerto censurada para a morte em 1; 3 e 5 anos foi de 89,1; 89,1 e 84,6%, respectivamente. Quando comparada com a sobrevida do aloenxerto censurado para a morte em receptores mais jovens (86,6; 85,6 e 79,4%, respectivamente), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, HR 0,77 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,33-1,83), $p = 0,56$ (Fig. 2a).

No grupo com idade ≥ 65 anos, a sobrevida dos pacientes em 1; 3 e 5 anos foi de 100; 97,6 e 79,2%, respectivamente. Da mesma forma, não houve diferenças estatísticas quando comparadas com a sobrevida dos pacientes em receptores com idade < 65 anos (97,5; 96,5 e 92,3%, respectivamente), HR 2,29 (IC95% 0,81-6,5), $p = 0,12$ (Fig. 2b).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 2. (a) Sobrevida do enxerto censurado para a morte após o TR em receptores com idade ≥ 65 anos vs. < 65 anos. (b) Sobrevida do paciente em receptores com idade ≥ 65 anos vs. < 65 anos.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, tem havido um aumento no número de pacientes idosos com DRT em todo o mundo, com um número crescente de pacientes idosos recebendo TR.^{1,2} Em Portugal, o número de receptores de transplante com idade ≥ 65 anos aumentou substancialmente durante a última década. Enquanto em 2013 8% (n = 36) do total de receptores de transplante renal eram pacientes com idade ≥ 65 anos, a porcentagem subiu para 17,2% (n = 84) em 2022.¹⁴

O transplante renal é considerado o melhor tratamento para a DRT em todas as idades.³⁻⁶ De fato, Wolfe et al.⁷ demonstraram redução do risco de mortalidade a longo prazo em pacientes com idade entre 60 e 74 anos transplantados em comparação com aqueles que permaneceram na lista de espera. Em nosso estudo de receptores de transplante renal idosos, observamos uma boa sobrevida dos pacientes até 5 anos após o TR, apesar de uma proporção significativa de DCE. De fato, vários estudos demonstraram que, em pacientes idosos, o transplante renal de DCE melhora a sobrevida do receptor,^{4,11,15} apesar de ser menor quando comparado a rins de doadores mais jovens.^{16,17}

Uma carga maior de comorbidades em pacientes mais velhos aumenta o risco de complicações pós-operatórias.¹⁸ O aumento da idade, a FTE e o tempo em diálise foram identificados como fatores de risco para complicações cirúrgicas em receptores de transplante renal mais velhos.¹⁹ Em nosso estudo, uma proporção significativa de pacientes (31,2%) sofreu complicações cirúrgicas. Da mesma forma, outros estudos em receptores de transplante renal mais velhos também relataram taxas significativas de complicações cirúrgicas,^{15,19} embora as diferentes características do pool de doadores e a definição de complicações cirúrgicas limitem a comparação entre os estudos. Vale ressaltar que todos os casos de PNF em nosso estudo foram causados por complicações vasculares cirúrgicas, o que provavelmente reflete o impacto da idade do doador e do receptor nos resultados cirúrgicos devido à doença vascular periférica.²⁰

A FTE é comum no transplante de doadores falecidos e está associada a resultados piores, ou seja, hospitalização prolongada, maior morbidade, pior função do enxerto e perda do enxerto.^{21,22} Além disso, o impacto da FTE na falha do enxerto pode ser mais pronunciado em enxertos abaixo do ideal, provavelmente relacionado à sua menor reserva funcional e capacidade de recuperação de danos.²⁰ Variáveis relacionadas ao doador, como idade do doador, DCE e DMC, são fatores de risco reconhecidos para a FTE.^{22,23} Além disso, fatores relacionados ao transplante, como o tempo de isquemia fria, também promovem taxas mais altas de FTE.^{22,23} A prevalência de FTE em pacientes mais velhos varia conforme os estudos. Estudos recentes relataram taxas entre 27,6 e 60%,^{1,15,19} provavelmente refletindo, pelo menos em parte, diferenças no CIT e variáveis relacionadas ao doador, como idade e tipo de doador. Em nossa coorte mais velha, a proporção de FTE foi de 56,3%. O CIT prolongado e uma proporção considerável de doadores de alto risco, incluindo doadores de DMC não controlados, podem ter contribuído para a proporção de pacientes com FTE, uma vez que esses pacientes tinham CIT mais alto e uma proporção maior de doadores de alto risco quando comparados aos pacientes sem FTE. É importante ressaltar que a FTE foi associada à duração prolongada da hospitalização, demonstrando seu impacto na morbidade do paciente e nos custos do transplante. Portanto, a redução da CIT deve ser uma prioridade nesses pacientes idosos, que mais frequentemente recebem rins de DCE para diminuir a taxa de FTE. Acredita-se que vários mecanismos estejam envolvidos no impacto da FTE na perda do enxerto, incluindo taxas mais altas de rejeição aguda e lesão de isquemia-reperusão.^{23,24} No entanto, o número limitado de casos nos impediu de avaliar a associação entre FTE e rejeição aguda.

As infecções bacterianas foram particularmente comuns, ocorrendo em 52% dos pacientes no primeiro ano após o TR. Além disso, elas motivaram a readmissão hospitalar na maioria dos pacientes. No estudo de Lemoine et al.¹ sobre receptores de transplante renal com mais de 70 anos, uma proporção ainda maior de pacientes apresentou infecções bacterianas no primeiro ano após o transplante renal. Essa alta incidência de complicações infecciosas destaca o impacto da imunossupressão nessa população idosa.

Por outro lado, a incidência de RACB foi de apenas 10,4%. Isso é apoiado pela literatura, que demonstra que a imunossenescência em pacientes idosos reduz a prevalência de rejeição aguda, enquanto aumenta o risco de complicações infecciosas. Com o envelhecimento, o sistema imunológico inato e adaptativo sofre alterações que incluem vias de sinalização e liberação de citocinas, paralelamente a modificações no metabolismo de medicamentos, ou seja, alterações na depuração renal e hepática de medicamentos.^{2,25} Consequentemente, o uso de imunossupressão de indução menos agressiva nesse grupo frágil de pacientes poderia ser considerado para reduzir o risco de infecções. Em nosso estudo, a proporção de RACB foi maior no grupo mais jovem, embora não tenha alcançado significância estatística, o que pode ser explicado pelo número reduzido de eventos. Entretanto, com relação às infecções bacterianas, houve uma proporção estatisticamente maior de eventos em receptores mais velhos. Metade dos pacientes idosos com infecções bacterianas durante o primeiro ano recebeu imunossupressão de indução com ATG, mas não foi possível estabelecer uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de imunossupressão de indução e as infecções bacterianas. Além disso, a prevenção de complicações infecciosas deve ser uma prioridade, incluindo a identificação pré-transplante de pacientes com maior risco de complicações infecciosas, vacinação oportuna e medidas profiláticas pós-transplante, ou seja, o uso prolongado de antibióticos profiláticos sempre que justificado.

Para exacerbar ainda mais essa complexa interação, embora seja mais rara, a rejeição aguda parece induzir consequências mais deletérias em pacientes mais velhos.²⁵ Além disso, o uso de rins de DCE ou DMC e com tempo de isquemia fria mais longo impõe maior imunogenicidade e, conseqüentemente, maior risco de rejeição.^{2,25,26} Em nossa população, embora todos os pacientes com rejeição aguda tenham recebido rins de doadores de alto risco, não foi possível estabelecer uma associação devido ao número limitado de eventos.

Os autores estão reconhecendo cada vez mais a necessidade de individualizar a imunossupressão em pacientes idosos, conforme as características do receptor e do doador. No entanto, há dados limitados sobre o manejo da imunossupressão nessa população.^{25,27} Como muitos pacientes idosos morrem com um enxerto funcional, os regimes imunossupressores menos intensivos, nomeadamente, com poupadores de esteroides, parecem ser benéficos.²⁷ No entanto, dados os efeitos deletérios da rejeição nesse grupo de pacientes, em receptores de alto risco imunológico, o uso de agentes depletors de linfócitos, como ATG, pode ser mais apropriado, mas são necessários mais estudos.²⁵

Em nossa população, durante o acompanhamento, 12 pacientes (25%) tiveram eventos cardiovasculares e sete (14,6%) foram diagnosticados com neoplasia. Da mesma forma, o estudo de Cabrera et al.¹⁵ em receptores de transplante renal com idade ≥ 75 anos encontrou proporções semelhantes dessas complicações. Os receptores de TR mais velhos têm maior probabilidade de morrer de eventos cardiovasculares, infecções e neoplasias, o que torna a triagem de doenças cardiovasculares antes do transplante extremamente importante nesse grupo de pacientes.^{9,18}

Apesar das limitações inerentes ao número restrito de pacientes e ao tempo de acompanhamento, em nosso estudo, a sobrevida dos pacientes não diferiu significativamente entre os receptores com idade ≥ 65 anos em comparação com os receptores mais jovens. Para avaliar as comorbidades de nossa coorte mais idosa, usamos o ICC, que pode identificar pacientes com maior risco de morte.^{2,12,28} Erlandsson et al.¹² estudaram pacientes com mais de 60 anos com um ICC mediano de 3 que foram acompanhados por até 10 anos e descobriram que um ICC alto identificou pacientes com maior risco de morte após o TR. Em nosso estudo, o ICC médio foi de 3 e nenhum paciente tinha um ICC alto. No entanto, a mediana do tempo de diálise, que também demonstrou ser um fator de risco para mortalidade,²⁷ foi de 52 meses, maior do que em outras séries.^{1,16,20,29} Ao comparar com outros estudos que analisaram pacientes com idade ≥ 65 anos, nossa sobrevida de 1 e 5 anos foi semelhante à do estudo de So et al.,³⁰ e a sobrevida de 5 anos foi melhor do que a do estudo de Faravardeh et al.,²⁰ embora essa comparação tenha suas limitações. A sobrevida do paciente em adultos mais velhos tem melhorado ao longo do tempo,⁸ e as diferenças observadas entre nosso estudo e o estudo de Faravardeh et al.²⁰ podem ser explicadas pelo período de transplante, pois em seu estudo o ano mediano de transplante em pacientes com idade ≥ 65 anos foi 2004. Dado o aumento da idade dos receptores de transplante renal, uma ferramenta para avaliar melhor as comorbidades dos pacientes poderia ajudar na seleção de pacientes idosos que mais beneficiariam do TR.

Conforme mencionado anteriormente, os receptores mais velhos têm uma carga cardiovascular, infecciosa e neoplásica significativa e, na maioria dos casos, morrem dessas complicações com um aloenxerto em funcionamento.^{26,29} Achados comparáveis foram observados em nossa população, pois cinco (10,4%) pacientes morreram durante o acompanhamento e a maioria (60%) tinha um aloenxerto em funcionamento. A DCGL, incluindo PNF, ocorreu em 12,5% dos pacientes mais velhos e, ao contrário de outros estudos,^{1,15} a DCGL foi a principal causa de perda do enxerto. No entanto, a sobrevida do enxerto censurada para a morte em 5 anos foi mais de 80% e se compara bem a outros estudos em pacientes com idade ≥ 65 anos,^{19,20,31} embora as diferentes características do doador e do transplante, bem como a era do transplante, limitem a comparação entre os estudos. Embora a eTFG e após 12 meses de acompanhamento tenha sido estatisticamente menor no grupo mais velho, não encontramos diferenças significativas quando a sobrevida do enxerto censurada para a morte de nossa coorte mais velha foi comparada ao grupo mais jovem.

O presente estudo tem limitações inerentes à sua natureza retrospectiva. Além disso, o número restrito de pacientes pode ter limitado a análise. No entanto, ele descreve as características e os resultados do transplante de rim em receptores idosos, que têm especificidades particulares e exigem gerenciamento e terapia individualizados e que, apesar de cada vez mais transplantados, frequentemente não são incluídos em uma investigação científica.

Em conclusão, o transplante de rim é a melhor opção de tratamento para a DRT, independentemente da idade do receptor. Os receptores mais velhos têm características específicas, o que deve promover uma abordagem individualizada e uma seleção cuidadosa do candidato apropriado para o TR, incluindo triagem de doenças cardiovasculares, vacinação oportuna e ajuste da imunossupressão. É importante ressaltar que, em nosso estudo, não foram encontradas diferenças em relação à sobrevida do enxerto censurada para a morte em 1, 3 e 5 anos ou à sobrevida do paciente em 1, 3 e 5 anos, quando comparados com receptores mais jovens transplantados durante o mesmo período. Portanto, defendemos que pacientes idosos selecionados sejam incluídos na lista de espera para o TR.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Paulo N, Fernandes V, Cerqueira A, Bustorff M, Sampaio S, Pestana M; **Concepção e projeto:** Paulo N, Cerqueira A; **Análise e interpretação de dados:** Paulo N, Pinho A; **Escrita do manuscrito:** Paulo N; **Revisão crítica:** Fernandes V, Cerqueira A, Bustorff M, Sampaio S, Pestana M; **Aprovação final:** Cerqueira A, Bustorff M, Sampaio S, Pestana M.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERENCES

1. Lemoine M, Beauport DT, Lobbedez T, Choukroun G, Ligny BH, Hazzan M, et al. Risk factors for early graft failure and death after kidney transplantation in recipients older than 70 years. *Kidney Int Rep* 2019;4(5):656-66. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.01.014>
2. Singh P, Ng YH, Unruh M. Kidney Transplantation among the elderly: challenges and opportunities to improve outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23(1):44-50. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.11.002>
3. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badia X, Alvarez-Ude F, Diaz-Corte C, et al. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. *Clin Transplant* 2000;14(3):199-207. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0012.2000.140304.x>
4. 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. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000259621.56861.31>
5. Jassal SV, Krahn MD, Naglie G, Zaltzman JS, Roscoe JM, Cole EH, et al. Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):187-96. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000042166.70351.57>
6. Huang E, Poommipanit N, Sampaio MS, Kuo HT, Reddy P, Gritsch HA, et al. Intermediate-term outcomes associated with kidney transplantation in recipients 80 years and older: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation* 2010;90(9):974-9. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f5c3bf>
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
8. McAdams-DeMarco MA, James N, Salter ML, Walston J, Segev DL. Trends in kidney transplant outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(12):2235-42. <https://doi.org/10.1111/jgs.13130>
9. Hernandez D, Alonso-Titos J, Armas-Padron AM, Ruiz-Esteban P, Cabello M, Lopez V, et al. Mortality in elderly waiting-list patients versus age-matched kidney transplant recipients: where is the risk? *Kidney Blood Press Res* 2018;43(1):256-75. <https://doi.org/10.1159/000487684>
10. Schold J, Srinivas TR, Sehgal AR, Meier-Kriesche HU. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(7):1239-45. <https://doi.org/10.2215/CJN.01280209>
11. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.294.21.2726>
12. Erlandsson H, Qureshi AR, Scholz T, Lundgren T, Bruchfeld A, Stenvinkel P, et al. Observational study of risk factors associated with clinical outcome among elderly kidney transplant recipients in Sweden – A decade of follow-up. *Transpl Int* 2021;34(11):2363-70. <https://doi.org/10.1111/tri.14004>

13. Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, Ruthazer R, Rule A, Lieske JC, et al. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid-organ transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2014;63(6):1007-18. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.436>
14. Galvão A, Filipe R, Carvalho MJ, Leal R, Neves M, Amoedo M, et al. Portuguese Registry of Kidney Replacement Therapy 2022: Sociedade Portuguesa de Nefrologia; 2023 [cited 2024 Jan 14] Available from: https://www.spnephro.pt/assets/relatorios/tratamento_doenca_terminal/er2023_registo.pdf
15. Cabrera J, Fernandez-Ruiz M, Trujillo H, Gonzalez E, Molina M, Polanco N, et al. Kidney transplantation in the extremely elderly from extremely aged deceased donors: a kidney for each age. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(4):687-96. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz293>
16. Hellemans R, Kramer A, De Meester J, Collart F, Kuypers D, Jadoul M, et al. Does kidney transplantation with a standard or expanded criteria donor improve patient survival? Results from a Belgian cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(5):918-26. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz293>
17. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MB, Al Arashi D, Homan van der Heide JJ, Hemke AC, et al. Stretching the limits of renal transplantation in elderly recipients of grafts from elderly deceased donors. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):621-31. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015080879>
18. Segall L, Nistor I, Pascual J, Mucsi I, Guirado L, Higgins R, et al. Criteria for and appropriateness of renal transplantation in elderly patients with end-stage renal disease. A literature review and position statement on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice. *Transplantation* 2016;100(10):e55-65. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001367>
19. Zompolas I, Peters R, Liefeldt L, Lehner LJ, Budde K, Ralla B, et al. Outcomes of deceased donor kidney transplantation in the Eurotransplant Senior Program with a focus on recipients \pm 75 Years. *J Clin Med* 2021;10(23). <https://doi.org/10.3390/jcm10235633>
20. 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. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182a688e5>
21. Lim WH, McDonald SP, Russ GR, Chapman JR, Ma MK, Pleass H, et al. Association between delayed graft function and graft loss in donation after cardiac death kidney transplants – A paired kidney registry analysis. *Transplantation* 2017;101(6):1139-43. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001323>
22. Han F, Lin MZ, Zhou HL, Li H, Sun QP, Huang ZY, et al. Delayed graft function is correlated with graft loss in recipients of expanded-criteria rather than standard-criteria donor kidneys: a retrospective, multicenter, observation cohort study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(5):561-70. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000666>
23. Helfer MS, Pompeo JC, Costa ORS, Vicari AR, Ribeiro AR, Manfro RC. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. *J Bras Nefrol* 2019;41(2):231-41. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0065>
24. Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association between duration of delayed graft function, acute rejection, and allograft outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2019;103(2):412-9. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002275>
25. Montero N, Perez-Saez MJ, Pascual J, Group DW, Board DE-E, Abramowicz D, et al. Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: a systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 2016;30(3):144-53. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.05.001>
26. Dreyer GJ, de Fijter JW. Transplanting the elderly: mandatory age- and minimal histocompatibility matching. *Front Immunol* 2020;11:359. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00359>
27. Wyld MLR, De La Mata NL, Masson P, O'Lone E, Kelly PJ, Webster AC. Cardiac mortality in kidney transplant patients: a population-based cohort study 1988-2013 in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2021;105(2):413-22. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003224>
28. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, et al. Predictive value of the Charlson comorbidity index in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(7):1859-63. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.06.042>
29. Lai X, Chen G, Qiu J, Wang C, Chen L. Recipient-related risk factors for graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *PLoS One* 2014;9(11):e112938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112938>
30. So S, Au EHK, Lim WH, Lee VWS, Wong G. Factors influencing long-term patient and allograft outcomes in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int Rep* 2021;6(3):727-36. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.11.035>
31. Bahde R, Vowinkel T, Unser J, Anthoni C, Holzen JP, Suwelack B, et al. Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Ann Transplant* 2014;19:201-9. <https://doi.org/10.12659/aot.890125>