

Fragilidade no contexto do transplante renal

Frailty in the context of kidney transplantation

Autores

Tainá Veras de Sandes-Freitas^{1,2} 
Raoni de Oliveira Domingues-da-Silva¹ 
Helady Sanders-Pinheiro^{3,4} 

¹Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil.

²Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

³Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIE-PEN), Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁴Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital Universitário, Serviço de Transplante Renal, Juiz de Fora, MG, Brasil.

RESUMO

A fragilidade, conceituada como a resposta inadequada a situações de estresse devido à perda da reserva fisiológica, foi descrita inicialmente na população idosa, mas atualmente vem sendo identificada em populações mais jovens com doenças crônicas, como a doença renal crônica. Estima-se que cerca de 20% dos pacientes sejam frágeis no momento do transplante renal (TR), e há grande interesse pelo seu potencial valor preditor de desfechos desfavoráveis. Um número expressivo de evidências tem sido gerado, entretanto, ainda persistem várias áreas a serem mais exploradas. A patogênese é pouco conhecida e limitada à extrapolação dos achados de outras populações. A maioria dos estudos é observacional, envolvendo pacientes em lista ou após o TR, e há escassez de dados sobre a evolução em longo prazo e possíveis intervenções. Revisamos os estudos, incluindo aqueles com populações brasileiras, de avaliação de fragilidade nas fases pré e pós-TR, explorando a fisiopatologia, os fatores associados, os desafios do diagnóstico e os desfechos associados, na tentativa de fornecer embasamento para futuras intervenções.

Descritores: Fragilidade; Transplante Renal; Doença Renal Crônica; Incidência; Fatores de Risco; Acesso aos Serviços de Saúde.

ABSTRACT

Frailty, defined as an inappropriate response to stressful situations due to the loss of physiological reserve, was initially described in the elderly population, but is currently being identified in younger populations with chronic diseases, such as chronic kidney disease. It is estimated that about 20% of patients are frail at the time of kidney transplantation (KT), and there is great interest in its potential predictive value for unfavorable outcomes. A significant body of evidence has been generated; however, several areas still remain to be further explored. The pathogenesis is poorly understood and limited to the extrapolation of findings from other populations. Most studies are observational, involving patients on the waiting list or post-KT, and there is a scarcity of data on long-term evolution and possible interventions. We reviewed studies, including those with Brazilian populations, assessing frailty in the pre- and post-KT phases, exploring pathophysiology, associated factors, diagnostic challenges, and associated outcomes, in an attempt to provide a basis for future interventions.

Keywords: Frailty; Kidney Transplant; Chronic Kidney Disease; Incidence; Risk Factors; Access to Health Services.

INTRODUÇÃO

Com os avanços na eficiência dos imunossuppressores, na seleção de receptores (técnicas de tipagem HLA e identificação de anticorpos específicos contra o doador) e melhor manuseio de infecções, a sobrevida em longo prazo dos enxertos renais tem melhorado significativamente. Essa melhora, no

entanto, não é uniforme para todos os grupos de pacientes¹. Entre as potenciais explicações está a mudança do perfil epidemiológico dos candidatos ao transplante renal (TR). Mesmo que os pacientes em lista para TR sejam os mais saudáveis, a média de idade dos pacientes aumentou, assim como as comorbidades^{2,3}. Uma maneira de

Data de submissão: 17/03/2024.

Data de aprovação: 07/07/2024.

Data de publicação: 27/09/2024.

Correspondência para:

Helady Sanders-Pinheiro.

E-mail: heladysanders@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0048pt>



avaliar de forma mais fidedigna as condições clínicas no momento do TR é identificando a presença de fragilidade⁴. Inicialmente desenvolvido como um instrumento para apropriadamente se distinguir a idade fisiológica da cronológica em indivíduos mais velhos, o diagnóstico da síndrome de fragilidade tem sido utilizado para identificar mais acuradamente a vulnerabilidade a desfechos indesejados para além da idade ou presença de morbidades. Mais recentemente, tem sido identificada e estudada em populações não idosas, como em pacientes com doença renal crônica (DRC) e TR^{4,5}.

Fragilidade é uma entidade que se caracteriza pela resposta inadequada às situações de estresse pela perda da reserva fisiológica⁶. Embora se sobreponha à presença de morbidades e limitação física, é fator de risco independente para piores desfechos em pacientes com DRC e TR^{7,8}. Sua identificação e de fatores associados potenciais pode promover abordagem precoce tanto para o desenvolvimento de medidas preventivas no manuseio de candidatos quanto após o TR^{4,9}.

Realizamos revisão nas bases SciELO, PubMed e LILACS usando os seguintes termos: “frailty” e “kidney transplantation”, no período de 2012 a 2024. Foi feita também busca secundária a partir de artigos selecionados pela busca principal que se adequavam aos objetivos do artigo.

DEFINIÇÃO, PATOGENIA, FATORES DE RISCO E CONDIÇÕES ASSOCIADAS

A fragilidade é uma condição de etiologia multifatorial resultante da desregulação ou deterioração da homeostase e das reservas fisiológicas e maior vulnerabilidade aos estressores ambientais e internos. A síndrome de fragilidade pode ser entendida como uma condição puramente física (fenótipo de fragilidade física) ou como uma síndrome multidimensional de vulnerabilidade (acúmulo de déficits)⁶.

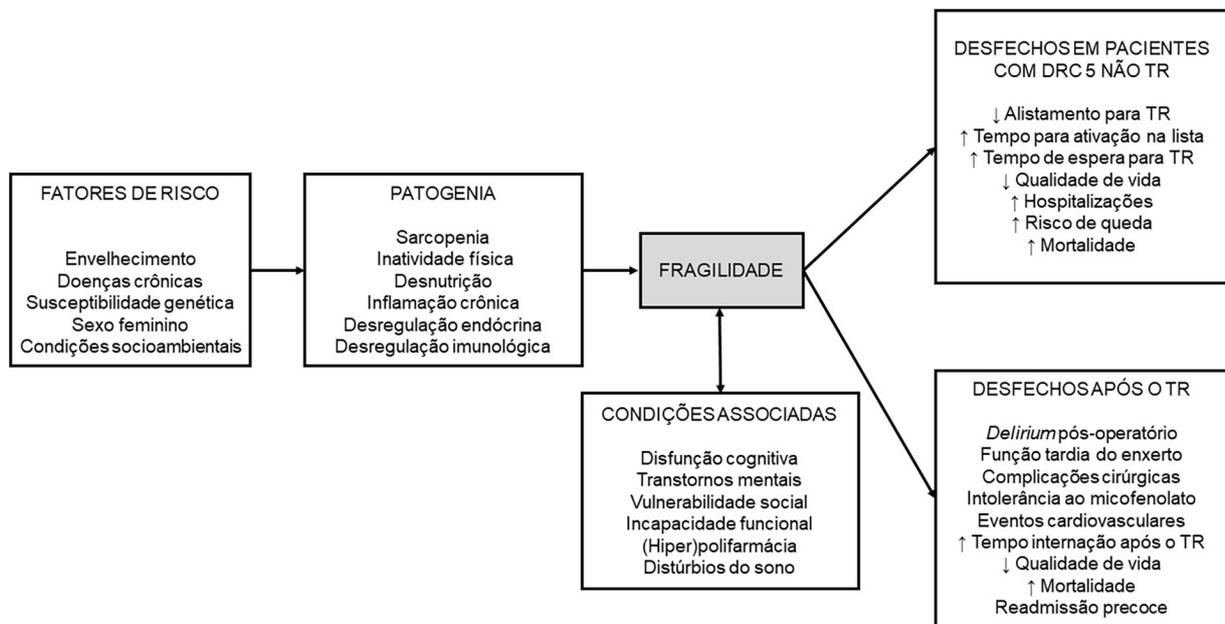
Entre os componentes fundamentais do fenótipo de fragilidade física, destaca-se a sarcopenia, que se caracteriza pela redução da massa, força e função muscular, comumente associada ao envelhecimento. No entanto, a sarcopenia isoladamente não explica a fragilidade, e essas condições não devem ser entendidas como sinônimos, apesar de frequentemente estarem associadas. Outros fatores além da sarcopenia compõem a patogenia da síndrome de fragilidade física, como inatividade, desnutrição, estados

inflamatórios crônicos, desregulação hormonal e do sistema imunológico, entre outras condições clínicas¹⁰. Para além do componente físico, um indivíduo pode ser compreendido como frágil por apresentar outras vulnerabilidades, como deterioração cognitiva e comprometimento de componentes do domínio psicológico, como depressão, e do domínio social, como baixa escolaridade, baixa renda e falta de rede de apoio¹¹.

A síndrome de fragilidade foi descrita inicialmente no contexto do envelhecimento e do consequente comprometimento das funções sistêmicas. De fato, essa é uma condição mais prevalente entre idosos, entretanto, pode ser observada também em indivíduos não idosos portadores de determinadas condições clínicas, notadamente doenças crônico-degenerativas, como a DRC. O mecanismo pelo qual a DRC está associada à fragilidade, independentemente da idade, não está completamente esclarecido, mas é provável que inflamação crônica, anemia, desnutrição, sarcopenia e inatividade estejam implicados na patogênese¹².

Além do envelhecimento e de doenças crônicas, a suscetibilidade genética e as condições socioambientais desempenham um papel significativo na determinação da fragilidade. Entre os fatores genéticos, destacam-se o reparo do DNA e a redução da velocidade de erosão do telômero, funções fundamentais desempenhadas pelos complexos de proteínas p53 e p16. Estudos indicam que a proteína p53 está associada à idade, como evidenciado por pesquisas de polimorfismo em homens e mulheres¹³. Além disso, a superexpressão da proteína p16 em ratos demonstrou ter um efeito antienvhecimento, sugerindo uma associação entre os genes de proteção e reparo do DNA e a fragilidade¹³. Por outro lado, Kumar e cols.¹⁴ identificaram uma associação significativa entre baixos níveis de sirtuínas, uma família de proteínas com atividade enzimática de desacetilação, e fragilidade.

Quanto às condições socioambientais, o acesso limitado a recursos de saúde e suporte social inadequado podem aumentar a vulnerabilidade à fragilidade, independentemente da faixa etária. Em um estudo transversal com 727 mulheres, observou-se que mulheres com nível educacional até o ensino fundamental tinham probabilidade até três vezes maior de serem frágeis do que indivíduos com mais educação, independentemente de idade, raça ou seguro de saúde¹⁵.



Abreviação: TR: transplante renal.

Figura 1. Fatores de risco, patogênica, condições associadas e desfechos da síndrome de fragilidade no contexto do transplante renal.

Outras condições comumente associadas à síndrome de fragilidade são transtornos mentais, como depressão, disfunção cognitiva, distúrbios do sono e perda da capacidade funcional para execução das atividades básicas e instrumentais de vida diária¹⁶⁻¹⁹. Além disso, polifarmácia (uso regular de ≥ 5 medicações) e hiperpolifarmácia (≥ 10 medicações) têm sido descritas nesse grupo de pacientes frágeis, inclusive entre transplantados renais²⁰.

O sexo biológico também é um fator relevante na avaliação do fenótipo de fragilidade em candidatos a TR, sendo a prevalência dessa condição até duas vezes maior no sexo feminino²¹. Os mecanismos responsáveis pelo maior risco de fragilidade entre mulheres ainda precisam ser mais esclarecidos. Curiosamente, apesar de serem mais frequentemente diagnosticadas como frágeis, mulheres com DRC em tratamento conservador apresentam menor mortalidade que os homens, o que é conhecido como o “paradoxo dos sexos”, efeito não observado quando considerados os pacientes em diálise e após o TR^{22,23}.

A Figura 1 ilustra o aspecto multidimensional da síndrome de fragilidade e as condições a ela associadas.

DIAGNÓSTICO

Diversos instrumentos foram desenvolvidos com o intuito de diagnosticar a síndrome de fragilidade. Alguns avaliam exclusivamente domínios associados

à fragilidade física, outros estimam também domínios que compõem o estado de vulnerabilidade de forma mais abrangente. A Tabela 1 resume os instrumentos mais comumente descritos na literatura, a maioria dos quais já foi testada em receptores de TR^{11,24-43}.

Entre eles, o mais utilizado e validado no contexto da DRC e do TR é o Fenótipo de Fragilidade Física de Fried (*Physical Frailty Phenotype*), que avalia exclusivamente a reserva física²⁴. Esse instrumento consiste na avaliação de cinco domínios: fraqueza muscular, avaliada pela prensão palmar; lentidão de marcha, avaliada pela velocidade de caminhada; exaustão, autorreferida pelo paciente; perda de peso não intencional, perda de 4 kg/ano ou mais; e baixa atividade física, mensurado pelo questionário *Minnesota Leisure Time Activity*⁴⁴. A principal vantagem dessa ferramenta é a objetividade das medidas utilizadas na avaliação de cada domínio, o que minimiza vieses e variabilidades inter e intra-observador, favorecendo sua utilização como um instrumento para seguimento, além de diagnóstico inicial. Além disso, ele tem boa capacidade de prever desfechos e é bastante factível de ser implementado na prática clínica diária. As principais desvantagens, considerando a sua proposta de avaliação fenotípica exclusivamente, são a necessidade de dinamômetro e a impossibilidade de avaliar pacientes com déficits de membros inferiores que comprometam a deambulação (Tabela 2)^{24,44,45}.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DAS PRINCIPAIS FERRAMENTAS UTILIZADAS PARA O DIAGNÓSTICO DE FRAGILIDADE

Ferramenta	Autor(ES)	Domínios Avaliados	Vantagens	Desvantagens
Instrumentos Que Avaliam o Fenótipo Físico de Fragilidade				
<i>Fried Frailty Scale</i>	Fried et al. ²⁴ (<i>Cardiovascular Health Study</i> , Johns Hopkins Medical Institutions – EUA)	Fraqueza muscular (preensão de palmar) Exaustão Perda de peso não intencional Inatividade física Lentidão de marcha	Prático e de fácil aplicação. Extensamente validado em coortes de TR. Validada e/ou com adaptação transcultural ^{25,26} .	Necessidade de dinamômetro. Exaustão pode ser subjetiva (autorrelato). Inatividade física pode ser subjetiva (autorrelato). Limitado para pacientes com déficits motores.
<i>Short Physical Performance Battery (SPPB)</i>	Welch et al. ²⁷ (Vanderbilt University Medical Center – EUA)	Lentidão de marcha Equilíbrio Fraqueza muscular (membros inferiores)	Prático e de fácil aplicação Validado e/ou com adaptação transcultural ²⁸ .	Limitado para pacientes com condições que afetem membros inferiores apenas.
Instrumentos Que se Baseiam no Modelo de Acúmulo de Déficits				
<i>Edmonton Frail Scale</i>	Rolfson et al. ²⁹ (University of Alberta – Canadá)	Domínios relacionados a fatores como cognição, estado geral de saúde, independência funcional, suporte social.	Vem sendo utilizado cada vez mais na prática hospitalar, com adaptações para emergências em idosos ³⁰ . Validado e/ou com adaptação transcultural ³¹ .	Possui quesitos subjetivos. Avaliação de domínios complexos, como cognição, depressão e <i>performance</i> física em apenas uma pergunta pode não captar corretamente o estado do paciente.
<i>Groningen Frailty Index</i>	Steverink et al. ³² (University of Groningen – Holanda)	Domínios relacionados a mobilidade, visão, audição, nutrição, comorbidades, cognição, psicossocial e capacidade física.	Respostas binárias facilitam a aplicação do teste. Amplamente utilizado na Holanda, em conjunto com o <i>Frailty Index</i> . Validado e/ou com adaptação transcultural ³³ .	Respostas binárias podem não capturar de maneira adequada as condições. Mais longo e complexo, de difícil aplicação no contexto do TR.
<i>Tilburg Frailty Indicator</i>	Gobbens et al. ³⁴ (Tilburg University – Holanda)	Domínios físicos, psicológicos e sociais por meio de vários questionários, tais como: <i>LASA Physical Activity Questionnaire</i> , <i>Timed Up & Go test</i> , <i>Loneliness Scale</i> , e <i>Social Support List</i> , entre outras.	Componentes físicos com bom valor preditivo. Validado e/ou com adaptação transcultural ³⁵ .	Componentes sociais com baixo valor preditivo ³⁴ . Mais longo e complexo, de difícil aplicação no contexto do TR.
<i>Kihon Checklist</i>	Arai e Satake ³⁶ (<i>Care Prevention Programs</i> – Japão)	Domínios relacionados a AVD, funcionalidade física, peso, apetite, humor, memória e disposição para atividades por meio de um questionário com 25 questões binárias.	Respostas binárias facilitam a aplicação do teste. Amplamente utilizado no Japão. Validado e/ou com adaptação transcultural ³⁷ .	Respostas binárias podem não capturar de maneira adequada as condições.

(Continuação)

TABELA 1 CONTINUAÇÃO

Ferramenta	Autor(ES)	Domínios Avaliados	Vantagens	Desvantagens
<i>Clinical Frailty Scale</i>	Rockwood et al. ¹¹ (<i>Geriatric Medicine Dalhousie University</i> – Canada)	Avalia domínios cognitivos e físicos, dependência em AVD e AIVD e <i>CSHA Frailty Index</i>	Bom preditor de desfechos em idosos hospitalizados ³⁸ . Validado e/ou com adaptação transcultural ³⁹ .	Por ser baseado no julgamento clínico, está sujeito à subjetividade do avaliador. Mais longo e complexo, de difícil aplicação no contexto do TR.
<i>Easycare Two-step Older Persons Screening</i> (Easycare-TOS)	Van Kempen et al. ⁴⁰ (Radboud University Nijmegen Medical Centre – Holanda)	14 domínios: multimorbidade, polifarmácia, déficit cognitivo, escuta e visão, AVD, mobilidade, quedas, autocuidado, suporte social, depressão, ansiedade, queixas somáticas, queixas psiquiátricas.	Utilizado na atenção primária como ferramenta prática de avaliação.	Subjetividade do avaliador ao invés de uma pontuação numérica para atestar fragilidade aumenta a variabilidade. Avaliação em duas etapas aumenta necessidade de tempo e equipe. Não validado e/ou sem adaptação transcultural no Brasil. Até o momento, não há estudos que utilizaram esta ferramenta em receptores de TR.
<i>Clinical-Functional Vulnerability Index-20</i> (IVCF-20)	de Moraes et al. ⁴¹ (Universidade Federal de Minas Gerais – Brasil)	8 domínios: idade, autopercepção da saúde, incapacidades funcionais, cognição, humor, mobilidade, comunicação e múltiplas comorbidades.	Proposto para ser um instrumento de triagem rápida de vulnerabilidade em idosos brasileiros.	Aplicado e validado em população idosa e em atendimento hospitalar especializado. Até o momento, não há estudos que utilizaram esta ferramenta em receptores de TR.
<i>Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Frailty Index</i>	Mitnitski et al. ⁴² (Ecole Polytechnique – Canadá)	Domínios relacionados a 70 déficits de saúde, incluindo comorbidades, dependência em AVD e AIVD, comprometimento cognitivo, lentidão de marcha, depressão, etc.	Flexível, pela possibilidade de adaptar o instrumento a partir da população estudada. Bom preditor de desfechos ⁴³ .	Longo e complexo, de difícil aplicação no contexto do TR. Necessidade de cálculos. Não validado e/ou sem adaptação transcultural no Brasil. Até o momento, não há estudos que utilizaram esta ferramenta em receptores de TR.

Abreviações: TR: Transplante Renal; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; CSHA: *Canadian Study of Health and Aging*; AVD: Atividade de vida diária; AIVD: Atividade instrumental de vida diária.

Recentemente, um grupo de pesquisadores de universidades americanas e de Groningen propuseram a *Abridge Physical Frailty*, uma simplificação da *Physical Frailty Phenotype* proposta por Fried e colaboradores, mantendo os cinco domínios, mas testando-os de forma mais otimizada, facilitando sua implementação na rotina diária. O estudo de validação

demonstrou que essa nova ferramenta tem boa capacidade discriminante e associação com desfechos similar à da ferramenta original, com um tempo de aplicação reduzido para em torno de 10 minutos⁴⁶.

Outro ponto interessante seria a incorporação ao instrumento diagnóstico de parâmetro objetivo da avaliação de sarcopenia, como, por exemplo, avaliação

TABELA 2 FENÓTIPO DE FRAGILIDADE DE FRIED

Perda de peso	O paciente ganha 1 ponto caso apresente perda de peso não intencional de > 4,5 kg ou > 5% de massa corporal nos últimos 12 meses (autorreferida)	
Fraqueza muscular	Utilizando um dinamômetro, são realizadas 3 medidas consecutivas da FPM. O paciente ganha 1 ponto se a média dos 3 valores for abaixo de 20% do esperado para o sexo e IMC, de acordo com os valores abaixo:	
	Homens	Mulheres
	IMC ≤ 24 Kg/m ² : FPM ≤ 29kg	IMC ≤ 23 Kg/m ² : FPM ≤ 17kg
	IMC 24,1–26 Kg/m ² : FPM ≤ 30kg	IMC 23,1–26,0Kg/m ² : FPM ≤ 17,3kg
	IMC 26,1–28 Kg/m ² : FPM ≤ 30kg	IMC 26,1–29 Kg/m ² : FPM ≤ 18kg
	IMC ≥ 28 Kg/m ² : FPM ≤ 32kg	IMC ≥ 29 Kg/m ² : FPM ≤ 21kg
Exaustão	São feitas ao paciente as perguntas 7 e 20 do questionário <i>Center for Epidemiological Studies Depression</i> (CES-D):	
	“Com que frequência na última semana sentiu que tudo o que fez exigiu um grande esforço?”	
	“Com que frequência na última semana sentiu que não conseguiria levar suas coisas adiante?”	
	As alternativas são as que seguem:	
	(0) Raramente/1 dia	
	(1) Poucas vezes/1–2 dias	
	(2) Muitas vezes/3–4 dias	
	(3) Na maior parte do tempo/sempre	
	O paciente ganha 1 ponto caso responda 2 ou 3 em uma das duas questões	
Lentidão	É realizado o teste da caminhada, sendo obtida a média de 3 medidas consecutivas do tempo gasto para percorrer uma distância de 4,6 metros. O paciente pontua (1 ponto) caso não tenha o desempenho mínimo esperado para o sexo e a altura, conforme abaixo:	
	Homens	Mulheres
	Altura ≤ 173cm: Tempo ≥ 7 seg	Altura ≤ 159cm: Tempo ≥ 7 seg
	Altura ≥ 173cm: Tempo ≥ 6 seg	Altura ≥ 159cm: Tempo ≥ 7 seg
Baixa atividade física	O paciente ganha 1 ponto caso tenha um gasto calórico semanal inferior a 383 kcal para homens e 270 kcal para mulheres nas duas últimas semanas, com base na versão curta do <i>Minnesota Leisure Time Activity</i> ⁴⁴	
Após a somatória dos pontos, o resultado segue conforme abaixo*:		
	0–1 ponto = não frágil	
	2 pontos: pré-frágil	
	3–5 pontos = frágil	

Abreviações: FPM: força de prensão manual; IMC: índice de massa corporal.

Nota: *A classificação original de Fried e colaboradores²⁴ considera 1 como pré-frágil. Entretanto, McAdams-DeMarco e colaboradores propuseram em 2013 uma adaptação para a população com DRC, considerando 1 como não frágil⁴⁵.

tomográfica de grupos musculares abdominais ou da idade morfométrica, acessada por calcificação aórtica e características do músculo psoas. A sarcopenia é fator de risco de mortalidade para pacientes em lista de espera para TR⁴⁷ e está diretamente envolvida na patogenia da fragilidade¹⁰. A idade morfométrica tem se mostrado preditora de sobrevida do paciente e enxerto em curto e longo prazo⁴⁸. Entretanto, estudos adicionais para avaliação desse instrumento são necessários e sua implementação requer tecnologias que limitam seu uso na prática rotineira.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de fragilidade varia consideravelmente entre estudos devido à diversidade de instrumentos utilizados e às características demográficas e clínicas de cada população analisada. Na população de idosos, essa variação fica entre 4% a 59,1%, a depender do instrumento utilizado para a avaliação e da localização do estudo⁴⁹. Considerando-se o instrumento mais utilizado, proposto por Fried et al.²⁴, a prevalência de fragilidade em idosos é estimada entre 4 a 17%⁴⁹. Entre os pacientes com

TABELA 3 ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE FRAGILIDADE EM LISTA DE ESPERA E NO MOMENTO DO TRANSPLANTE RENAL

Primeiro autor	Ano	País	Tamanho da amostra	Ferramenta de avaliação	Idade (anos, média ± DP ou mediana, mín.-máx.)	Feminino (%)	Fragilidade (%)
Avaliação foi Realizada em Pacientes em Lista de Espera Para TR							
Chen X ⁴⁶	2024	EUA	220	FFP	–	–	23,8
Xu EJ ⁶³	2024	EUA	101	SPPB e GRI	53,3 ± 12,0	35,6	39,6
Thind AK ⁶⁴	2023	Inglaterra	186	EFS	66,0/65,1/64,6 ^a	33,9/27,8/46,9 ^b	17,2
Schaenman J ⁶⁵	2023	EUA	514	SPPB/FFP	64 (55–84)	37,0	23,0/8,0 ^c
			1408	SPPB/FFP	64 (55–84)	37,0	18,0/6,0 ^c
Pérez-Sáez MJ ⁶⁶	2022	Espanha	296	FFP	62,6 ± 12,3	29,4	26,7
Pérez-Sáez MJ ⁶⁷	2022	Espanha	451	FFP	60,9 ± 12,2	31,7	10,4
Chen X ⁶⁸	2022	EUA	1113	FFP	52,9 ± 13,8	38,6	18,6
Pérez-Sáez MJ ²¹	2021	Espanha	455	FFP	60,6 ± 12,4	31,6	10,3
Haugen CE ⁶⁹	2021	EUA	1154	FFP	54,0 ± 13,0	34,3	19,0
Worthen G ⁷⁰	2021	EUA	542	FFP	54,0 ± 14,0	36,0	16,2
Chu NM ⁷¹	2020	EUA	4304	FFP	55,3 ± 14,8	40,8	12,3
Chu NM ⁷²	2020	EUA	3666	FFP	54,0 ± 14,0	38,1	20,9
Haugen CE ⁷³	2020	EUA	3143	FFP	54,0 ± 14,0	40,0	57,9
Pérez Fernández M ⁵³	2019	EUA	2086	FFP	53,8 ± 13,5	40,1	18,1
Haugen CE ⁵⁴	2019	EUA	4552	FFP	52,0 ± 13,0	61,0	12,3
Lorenz EC ⁷⁴	2019	EUA	272	FFP	61,8 ± 9,3	37,9	14,3
Shrestha P ⁷⁵	2019	EUA	1003	FFP	55,0 ± 13,0	40,0	19,1
Vera Casanova ⁷⁶	2017	Espanha	177	FFP	62,1 ± 10,4	40,1	31,1 ^d
Avaliação foi Realizada no Momento da Admissão Para OTR							
Parajuli S ⁷⁷	2022	EUA	825	FFP	55,3 ^e	40,0	11,5
Haugen CE ⁶⁹	2021	EUA	378	FFP	54,0 ± 13,0	34,3	19,0
Dos Santos Mantovani M ⁵⁷	2020	Brasil	87	FFP	44,0 ± 12,0/	41,4	16,1
					46,0 ± 13,0 ^f		
Haugen CE ⁷⁸	2020	EUA	4616	FFP	52,2 ± 13,4	45,7	13,3
Kosoku A ⁷⁹	2020	Japão	205	KCL	55,0 (45,0–65,0)	43,0	11,2
Thomas AG ⁸⁰	2020	EUA	465	FFP	52,6 ± 15,6	37,2	13,3
Chu NM ⁵⁵	2019	EUA	569	FFP	51,7 ± 14,0	39,2	16,0
Chu NM ⁸¹	2019	EUA	665	FFP	52,0 ± 14,2	38,8	15,0
Schopmeyer L ⁸²	2019	Holanda	139	GFI	51,8 ± 14,5	37,4	16,5
Thomas AG ⁸³	2019	EUA	864	FFP	53,0 ± 3,3	38,4	16,7
Haugen CE ⁸⁴	2018	EUA	893	FFP	52,5 ± 14,2	39,0	16,4

(Continuação)

TABELA 3 CONTINUAÇÃO

Primeiro autor	Ano	País	Tamanho da amostra	Ferramenta de avaliação	Idade (anos, média ± DP ou mediana, mín.-máx.)	Feminino (%)	Fragilidade (%)
Konel JM ⁸⁵	2018	EUA	773	FFP	54,0 ± 14,0	37,8	16,3
McAdams-DeMarco MA ⁸⁶	2018	EUA	443	FFP	52,0 ± 14,1	37,3	37,0 ^d
Nastasi AJ ⁸⁷	2018	EUA	719	FFP	51,6 ± 14,2	37,7	15,7
McAdams-DeMarco MA ⁸⁸	2017	EUA	663	FFP	53,0 ± 13,9	38,0	19,5
McAdams-DeMarco MA ⁸⁹	2015	EUA	537	FFP	53,0 ± 14,0	39,9	19,9
McAdams-DeMarco MA ⁶²	2015	EUA	525	FFP	53,0 ± 14,0	39,8	19,5
McAdams-DeMarco MA ⁵⁸	2015	EUA	349	FFP	53,3 ± 14,2	38,1	19,8
McAdams-DeMarco MA ⁹⁰	2013	EUA	383	FFP	53,5 ± 13,9	39,7	18,8
Garonzik-Wang JM ⁹¹	2012	EUA	183	FFP	53,0 ± 14,0	36,0	25,1

Abreviações: EFS: Edmonton Frail Scale; TR: transplante renal; FFP: Fenótipo de Fragilidade de Fried; KCL: Escala de Kihon; GFI: Indicador de fragilidade de Groningen; SPPB: *Short Physical Performance Battery*.

Notas: a. Reportado como média – não frágeis/vulneráveis/frágeis, b. Reportado como percentual de não frágeis/vulneráveis/frágeis, c. SPPB/FFP, d. Incluídos pacientes intermediários e frágeis, e. Reportado como média, f. Reportado como pacientes não frágeis/frágeis.

DRC nos estágios 1 a 4, a prevalência observada varia entre 7 e 42,6%, aumentando à medida que a taxa de filtração glomerular diminui¹². O único estudo brasileiro na população com DRC pré-diálise, de Mansur e cols., relata prevalência de 42,6%, utilizando o instrumento de Fried et al.⁵⁰.

Pacientes em diálise apresentam prevalência ainda maior de fragilidade, variando entre 14% e 73%, e são afetados de forma mais precoce, com uma prevalência de até 63% em pacientes com menos de 40 anos^{12,51}. Na população brasileira, Gesualdo e cols. observaram, em uma amostra de 107 pacientes em hemodiálise, prevalência de 47,7% de pacientes frágeis e 44,9% de pré-frágeis ou intermediários. Além disso, nessa coorte, a chance de os pacientes apresentarem fragilidade aumentou em 3% a cada ano de vida⁵². Prevalência mais elevada, de 73,8%, foi encontrada em outro estudo brasileiro de centro único¹⁶.

Candidatos a transplante renal representam uma parcela relativamente mais saudável da população com DRC estágio 5, pois pacientes com doenças descompensadas e condições que comprometam de forma significativa a expectativa de vida são contraindicados para o TR. Ainda assim, a

síndrome de fragilidade é prevalente entre pacientes em lista de espera, sendo reportada em 13 a 18% dos indivíduos⁵³⁻⁵⁵, bem semelhante em pacientes incidentes em TR, que varia de 16 a 25%⁵⁶. O único estudo brasileiro encontrou prevalência de 36,7%, em amostra de 87 pacientes avaliados no momento do TR, com média de idade inferior a 50 anos⁵⁷.

Após o TR, o *status* de fragilidade varia consideravelmente devido à interação complexa entre a supressão imunológica e a melhora da função renal, sendo a recuperação da reserva fisiológica fundamental tanto para a melhora da fragilidade quanto para a sobrevivência do paciente e do enxerto. Em uma coorte de pacientes americanos, os pacientes tornam-se mais frágeis na avaliação realizada 1 mês após o procedimento, uma consequência esperada da cirurgia e hospitalização. Entretanto, uma melhora progressiva ocorre subsequentemente e, em meses, já pode ser observada melhora do *status* de fragilidade em relação à situação pré-transplante. Neste estudo, 3 meses após o transplante renal, apenas 25,9% dos pacientes frágeis no momento do transplante permaneceram com o mesmo diagnóstico, 40,7% tornaram-se pré-frágeis e 33,4% tornaram-se não frágeis⁵⁸.

Não obstante essa melhora observada nos 3 primeiros meses pós-transplante, o *status* de fragilidade varia consideravelmente entre as diferentes coortes em longo prazo. Em estudo de coorte prospectiva com observação de 5 anos, numa amostra de 1336 receptores de TR, foi observada melhora significativa em todos os domínios do Fenótipo de Fragilidade de Fried nos 2,5 primeiros anos pós-TR, exceto lentidão de marcha, efetivamente reduzindo a probabilidade de ser frágil naquela amostra. Esse resultado, entretanto, não se sustentou entre 2,5 e 5 anos pós-TR, observando-se uma estabilização e até piora em alguns domínios (preensão palmar), o que sugere aumento na probabilidade de ser frágil em longo prazo⁵⁹.

Por outro lado, Quint e colaboradores não observaram a mesma melhora em sua amostra 3 anos pós-TR: aproximadamente 20% dos pacientes não frágeis se tornaram frágeis nesse período em uma coorte de 233 pacientes na Holanda, utilizando a ferramenta *Groningen Frailty Index*³². Essa ferramenta capta efeitos não observados pela ferramenta de Fried, tais como os escores de cognição e psicossocial, que, caso estejam presentes no momento do transplante, aumentam a probabilidade de o indivíduo tornar-se frágil pós-TR⁶⁰.

Em uma coorte unicêntrica brasileira incluindo 64 receptores de TR, os pacientes tornaram-se menos frágeis um ano após o TR, com redução de 69,9% (15,6% para 4,7%) no número de indivíduos frágeis da amostra. Dentre os domínios do Fenótipo de Fragilidade de Fried, houve redução significativa do número de pacientes com perda de peso, de 34,4% no momento do TR para 6,3% um ano pós-TR⁶¹.

Essas variações na evolução de longo prazo da fragilidade nos pacientes transplantados renais devem-se ao caráter multifacetado da condição de fragilidade, às múltiplas ferramentas disponíveis para sua caracterização, bem como às diferenças socioeconômicas das amostras analisadas. Além disso, fatores associados à população de TR podem impactar essa evolução, tais como: o impacto do uso crônico de medicações imunossupressoras⁶², o aumento da carga de comorbidades crônicas e o próprio envelhecimento do paciente.

A Tabela 3 resume os principais estudos que avaliaram a prevalência de fragilidade em pacientes com DRC em lista de espera e na admissão para o TR^{21,46,53-55,57,63-91}.

IMPACTO NOS DESFECHOS

A síndrome de fragilidade tem sido consistentemente associada a maior risco de mortalidade e comprometimento da qualidade de vida em todas as cenários da DRC (pré-diálise, em diálise fora de lista, pacientes em lista de espera para o TR e transplantados renais)^{8,12,45,86,89}. Naqueles em pré-diálise, a fragilidade está associada também a maior risco de incapacidade para as atividades diárias, dependência, hospitalização e quedas^{45,92}. Pacientes frágeis com DRC têm de 30% a 38% menos chance de ser alistados para o TR e, uma vez listados, apresentam 30% mais chance de ser inativados e retirados da lista. Uma vez em lista, é reportado risco 70% maior de óbito e 32% a 38% menos chance de serem transplantados, comparados com os pacientes não frágeis^{54,56,93} (Figura 1).

No contexto do TR, as evidências são mais heterogêneas, pois os estudos são geralmente unicêntricos, o que impacta a demografia estudada, a ferramenta utilizada para o diagnóstico e a política do centro de transplantar ou não pacientes com elevados escores de fragilidade. Considerando algumas das principais evidências disponíveis na literatura, foi relatada associação de fragilidade com os seguintes desfechos precoces após o TR: *delirium* (OR 2,05)⁸⁴, função tardia do enxerto (RR 1,78 a 1,80)^{8,56}, complicações cirúrgicas (RR 1,88)⁸, prolongamento da internação (RR 1,55)⁸ e readmissão precoce após a alta (RR 1,61)^{77,90}.

Entre os desfechos tardios relevantes, pacientes com *status* de fragilidade na admissão do TR apresentam quase o dobro do risco de óbito por todas as causas (RR 1,97), risco que persiste elevado independentemente do tipo de instrumento diagnóstico ou com períodos menores ou maiores de 5 anos de seguimento⁸. Vale ressaltar que, mesmo em pacientes pré-frágeis, há risco 1,5 vez maior de óbito pós-TR⁸⁹. Por outro lado, um estudo americano de coorte retrospectiva com 19.242 pacientes em diálise, que avaliou fragilidade pelo componente físico do SF-36 (SF-12), também observou sobrevida do paciente reduzida (84 vs. 94%) comparando o quartil de valores mais baixos com o mais alto após o TR. Porém, para todos os quatro quartis de SF-12, o benefício de melhor sobrevida foi observado a partir do 9º mês após o TR quando comparado com a persistência em diálise, sugerindo que o benefício de sobrevida após o TR existe nos vários estágios de fragilidade⁹³.

Foram relatados também maior intolerância aos imunossuppressores, notadamente ao micofenolato⁶², eventos cardiovasculares mais frequentes⁷⁷ e comprometimento da qualidade de vida⁸⁶ (Figura 1).

INTERVENÇÕES

As intervenções para redução da fragilidade em populações com DRC, pré e pós-TR ainda não foram adequadamente estudadas. As experiências aplicadas à população geral podem, entretanto, sinalizar direções a seguir. Devido à natureza multifatorial, estima-se que ações múltiplas poderão atingir melhores resultados. A mensuração dos resultados pode ser avaliada precocemente através das mudanças nos domínios que fazem parte do diagnóstico (como fraqueza muscular, lentidão e exaustão) e, em longo prazo, evitando o declínio e comprometimento funcionais⁹. Para os pacientes em lista, o hiato até o TR representa uma oportunidade de intervenção preventiva, uma vez que o *status* de fragilidade é dinâmico⁵⁵. Por outro lado, após o TR, as medidas poderão modificar os desfechos indesejáveis associados à fragilidade em médio e longo prazos. As medidas propostas incluem reabilitação física, suplementação nutricional, manejo de comorbidades, suporte psicológico e o TR propriamente dito^{9,94-97}.

Publicações prévias reportaram a segurança e viabilidade de intervenções de pré-reabilitação para pacientes em lista para transplante de órgãos sólidos, os quais tiveram como benefício melhora na função cardiorrespiratória, capacidade de exercício, força muscular e qualidade de vida^{98,99}. Não há, entretanto, evidências sobre qual seria o melhor conjunto de medidas a ser instituído⁹⁷, exceto duas recomendações institucionais^{97,100}. Em relação à atividade física, os estudos são limitados a apenas três publicações que utilizaram diferentes tipos de exercícios (ioga, treinamento de resistência, força e flexibilidade), num período de treinamento de 8 semanas, em amostras pequenas. Entretanto, houve melhora nos componentes de fragilidade, componentes mentais de qualidade de vida e tempo de internação pós-TR¹⁰¹⁻¹⁰³.

O suporte nutricional, para atingir o melhor estado nutricional com recomendações dietéticas por profissional especializado, faz parte do tratamento dos pacientes com DRC, independentemente da inscrição em lista. Entretanto, em pacientes frágeis, uma maior atenção deve ser dada à presença de desnutrição. Intervenções com aumento do aporte calórico e

acompanhamento mais amíúde foram utilizadas em transplantes de outros órgãos⁹⁷. Sob o mesmo racional, a otimização dos níveis de hemoglobina seria fundamentada pelo fato de estar associada a inflamação e fragilidade em pacientes incidentes em TR¹⁰⁴, assim como o melhor controle clínico das comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, seriam mais relevantes nessa população^{95,96}.

As medidas de pré-reabilitação requerem, portanto, estruturação adicional dos serviços e, mesmo na escassez de evidências, estima-se que aumentem a motivação dos pacientes para o TR e que, portanto, funcionem como uma medida de suporte emocional⁹⁵.

O próprio TR é provavelmente a melhor estratégia para melhora do estado de fragilidade. Mesmo nos pacientes mais frágeis é observado o benefício de redução da mortalidade após o TR⁹³. Após o estresse cirúrgico, há aumento do risco do surgimento de fragilidade no primeiro mês. Entretanto, a partir do terceiro mês, observa-se melhora dos domínios que compõem a fragilidade e redução acentuada do número de pacientes frágeis^{58,60}. Especificamente, há melhora nos domínios de ganho de peso, da força muscular e atividade física⁵⁹. A melhora da uremia é provavelmente o fator modificador pivotal. A prevalência e o risco de tornar-se frágil, no geral, se mantêm menor no primeiro ano⁶⁰, como reportado em estudo brasileiro de Dos Santos Mantovani et al.⁶¹ e, em longo prazo, após 2,5 anos⁵⁹. Entretanto, por sua natureza multifatorial, o *status* de fragilidade é dinâmico após o TR e em longo prazo, especialmente após 2,5-3 anos há tendência de declínio nos componentes de força e atividade, merecendo maior atenção^{59,60}. Considerando as evidências disponíveis, podemos considerar que o status de fragilidade isoladamente não deva ser considerado uma contraindicação para o TR^{4,9,93}. Pelo contrário, a inclusão como parte da avaliação pré-TR possibilitará melhor abordagem em lista e após o TR com o objetivo de reduzir os eventos que aumentam a morbidade, uma vez que a avaliação subjetiva sem instrumentos específicos é inacurada em até 37% dos casos¹⁰⁵.

Os mesmos princípios das medidas de reabilitação são aplicáveis após o TR. Programas visando ao aumento da atividade física, apesar de não avaliarem especificamente o impacto sobre a fragilidade, mostraram eficiência em melhorar a função e o desempenho físico, componentes do fenótipo de

fragilidade, assim como melhora na qualidade de vida e de alguns marcadores de doença cardiovascular. Pela falta de evidências robustas, persiste a discussão sobre qual tipo de exercício, intensidade, frequência e duração teria maior benefício¹⁰⁶. Recomenda-se que se incluam exercícios aeróbicos, combinados ou não com exercícios de resistência, de intensidade moderada a intensa, 3–5 vezes por semana, por, no mínimo, 8 semanas¹⁰⁰.

MENSAGENS FINAIS

A síndrome de fragilidade é uma condição frequente e subdiagnosticada em pacientes com DRC estágio 5 candidatos ao TR. O subdiagnóstico é consequência da indefinição da ferramenta ideal para o seu diagnóstico e, notadamente, da dificuldade de operacionalizar tal avaliação de forma rotineira e periódica. A fragilidade, cuja etiologia é multifatorial, tem componentes multidimensionais que vão além do fenótipo físico e implicam uma situação de vulnerabilidade mais ampla, com impactos negativos no acesso à lista e ao TR, bem como nos desfechos precoces e tardios após o TR. A necessidade de se estabelecer uma rotina de diagnóstico, manejo e seguimento da fragilidade antes e após o TR é premente, com vistas a melhorar os desfechos desses pacientes⁴.

AGRADECIMENTOS

Raoni de Oliveira Domingues-da-Silva recebeu bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Programa Institucional de Iniciação Científica da Universidade Federal do Ceará, por projeto relacionado ao tema desta revisão.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

TVSF, RODS e HSP participaram da concepção do manuscrito, da revisão da literatura, da interpretação das informações, da redação das versões preliminares do manuscrito e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao tema.

REFERÊNCIAS

- Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2021;385(8):729–43. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMra2014530>. PubMed PMID: 34407344.
- Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, Israni AK, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4, Suppl 1):A8–12. doi: <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.02.001>. PubMed PMID: 35331382.
- Fleetwood VA, Caliskan Y, Al Rub FA, Axelrod D, Lentine KL. Maximizing opportunities for kidney transplantation in older adults. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32(2):204–11. doi: <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000871>. PubMed PMID: 36633323.
- Kobashigawa J, Dadhania D, Bhorade S, Adey D, Berger J, Bhat G, et al. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(4):984–94. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.15198>. PubMed PMID: 30506632.
- Walston J, Robinson TN, Ziemann S, McFarland F, Carpenter CR, Althoff KN, et al. Integrating Frailty Research into the Medical Specialties-Report from a U13 Conference. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(10):2134–9. doi: <http://doi.org/10.1111/jgs.14902>. PubMed PMID: 28422280.
- Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392–7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>. PubMed PMID: 23764209.
- Lorenz EC, Kennedy CC, Rule AD, LeBrasseur NK, Kirkland JL, Hickson LTJ. Frailty in CKD and Transplantation. *Kidney Int Rep*. 2021;6(9):2270–80. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.025>. PubMed PMID: 34514190.
- Zheng J, Cao Y, Wang Z, Nian Y, Guo L, Song W. Frailty and prognosis of patients with kidney transplantation: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):303. doi: <http://doi.org/10.1186/s12882-023-03358-0>. PubMed PMID: 37833650.
- Harhay MN, Rao MK, Woodside KJ, Johansen KL, Lentine KL, Tullius SG, et al. An overview of frailty in kidney transplantation: measurement, management and future considerations. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(7):1099–112. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfaa016>. PubMed PMID: 32191296.
- Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):43–8. doi: <http://doi.org/10.1007/s40520-016-0709-0>. PubMed PMID: 28155181.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489–95. doi: <http://doi.org/10.1503/cmaj.050051>. PubMed PMID: 16129869.
- Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:135–42. doi: <http://doi.org/10.1016/j.archger.2016.10.007>. PubMed PMID: 27810661.
- Matheu A, Maraver A, Collado M, Garcia-Cao I, Cañamero M, Borrás C, et al. Anti-aging activity of the Ink4/Arf locus. *Aging Cell*. 2009;8(2):152–61. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00458.x>. PubMed PMID: 19239418.
- Kumar R, Mohan N, Upadhyay AD, Singh AP, Sahu V, Dwivedi S, et al. Identification of serum sirtuins as novel noninvasive protein markers for frailty. *Aging Cell*. 2014;13(6):975–80. doi: <http://doi.org/10.1111/acel.12260>. PubMed PMID: 25100619.
- Szanton SL, Seplaki CL, Thorpe Jr RJ, Allen JK, Fried LP. Socioeconomic status is associated with frailty: the Women's Health and Aging Studies. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(1):63–7. PubMed PMID: 19692719.
- Dos Santos DGM, Ferreira LGS, Pallone JM, Ottaviani AC, Santos-Orlandi AA, Pavarini SCI, et al. Association between frailty and depression among hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2022;140(3):406–11. doi: <http://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0556.r1.14092021>. PubMed PMID: 35507995.
- Kallenberg MH, Kleinveld HA, Dekker FW, van Munster BC, Rabelink TJ, van Buren M, et al. Functional and cognitive

- impairment, frailty, and adverse health outcomes in older patients reaching ESRD-A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1624–39. doi: <http://doi.org/10.2215/CJN.13611215>. PubMed PMID: 27342598.
18. Tang KF, Teh PL, Lee SWH. Cognitive frailty and functional disability among community-dwelling older adults: a systematic review. *Innov Aging.* 2023;7(1):igad005. doi: <http://doi.org/10.1093/geroni/igad005>. PubMed PMID: 36908650.
 19. Wai JLT, Yu DSF. The relationship between sleep-wake disturbances and frailty among older adults: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2020;76(1):96–108. doi: <http://doi.org/10.1111/jan.14231>. PubMed PMID: 31588595.
 20. Kosoku A, Iwai T, Kabei K, Nishide S, Maeda K, Kumada N, et al. Hyperpolypharmacy and Frailty in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2022;54(2):367–73. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.11.026>. PubMed PMID: 35033367.
 21. Pérez-Sáez MJ, Arias-Cabrales CE, Dávalos-Yerovi V, Redondo D, Faura A, Vera M, et al. Frailty among chronic kidney disease patients on the kidney transplant waiting list: the sex-frailty paradox. *Clin Kidney J.* 2021;15(1):109–18. doi: <http://doi.org/10.1093/ckj/sfab133>. PubMed PMID: 35035941.
 22. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(3):151–64. doi: <http://doi.org/10.1038/nrneph.2017.181>. PubMed PMID: 29355169.
 23. Wetzels JFM, Kiemeny LALM, Swinkels DW, Willems HL, Den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int.* 2007;72(5):632–7. doi: <http://doi.org/10.1038/sj.ki.5002374>. PubMed PMID: 17568781.
 24. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):56. doi: <http://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>. PubMed PMID: 11253156.
 25. Lustosa LP, Pereira DS, Dias RC, Britto RR, Parentoni AN, Pereira LSM. Translation and cultural adaptation of the Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire in community-dwelling older people. *Geriatr Gerontol Aging.* 2011;5(2):57–65.
 26. Tavares Batistoni SS, Neri AL, Bretas Cupertino APF. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos brasileiros. *Rev Saude Publica.* 2007;41(4):598–605. doi: <http://doi.org/10.1590/S0034-89102007000400014>.
 27. Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, Leveille SG, Trivison T, Bean JF. The Short Physical Performance Battery (SPPB): A Quick and Useful Tool for Fall Risk Stratification Among Older Primary Care Patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(8):1646–51. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.09.038>. PubMed PMID: 33191134.
 28. Rocco LLG, Fernandes TG. Validity of the short physical performance battery for screening for frailty syndrome among older people in the Brazilian Amazon region. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2020;138(6):537–44. doi: <http://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0264.r1.14092020>. PubMed PMID: 33263707.
 29. Rolfsen D, Majumdar SR, Taher A, Tsuyuki R. Development and validation of a new instrument for frailty. *Clin Invest Med.* 2000;23.
 30. Hilmer SN, Perera V, Mitchell S, Murnion BP, Dent J, Bajorek B, et al. The assessment of frailty in older people in acute care. *Australas J Ageing.* 2009;28(4):182–8. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2009.00367.x>. PubMed PMID: 19951339.
 31. Fabrício-Wehbe SCC, Schiaveto FV, Vendrusculo TRP, Haas VJ, Dantas RAS, Rodrigues RAP. Cross-cultural adaptation and validity of the «Edmonton Frail Scale – EFS» in a Brazilian elderly sample. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17(6):1043–9. doi: <http://doi.org/10.1590/S0104-11692009000600018>. PubMed PMID: 20126949.
 32. Steverink N, Slaets J, Schuurmans H, Lis M. Measuring frailty: developing and testing the GFI (Groningen Frailty Indicator). *Gerontologist.* 2001;41:236–7.
 33. Lira Borges C, Karen B, Fernandes C, Wilker J, Clares B, Lígia M, et al. Tradução e adaptação transcultural do Groningen Frailty Indicator para idosos brasileiros. *J Health Biol Sci.* 2019;7(3):242–7. doi: <http://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v7i3.2230.p242-247.2019>.
 34. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. The tilburg frailty indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(5):344–55. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2009.11.003>. PubMed PMID: 20511102.
 35. Santiago LM, Luz LL, Mattos IE, Gobbens RJJ. Adaptação transcultural do instrumento Tilburg Frailty Indicator (TFI) para a população brasileira. *Cad Saude Publica.* 2012;28(9):1795–801. doi: <http://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000900018>. PubMed PMID: 23033194.
 36. Arai H, Satake S. English translation of the Kihon Checklist. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(4):518–9. doi: <http://doi.org/10.1111/ggi.12397>. PubMed PMID: 25828791.
 37. Sewo Sampaio PY, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H. Validation and translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(3):561–9. doi: <http://doi.org/10.1111/ggi.12134>. PubMed PMID: 23992357.
 38. Basic D, Shanley C. Frailty in an older inpatient population: using the clinical frailty scale to predict patient outcomes. *J Aging Health.* 2015;27(4):670–85. doi: <http://doi.org/10.1177/0898264314558202>. PubMed PMID: 25414168.
 39. Rodrigues MK, Nunes Rodrigues I, Vasconcelos Gomes da Silva DJ, De JM, Oliveira MF. Clinical Frailty Scale: Translation and Cultural Adaptation Into the Brazilian Portuguese Language. *J Frailty Aging.* 2021;10(1):38–43. PubMed PMID: 33331620.
 40. Van Kempen JAL, Schers HJ, Jacobs A, Zuidema SU, Ruikes F, Robben SHM, et al. Development of an instrument for the identification of frail older people as a target population for integrated care. *Br J Gen Pract.* 2013;63(608):e225–31. doi: <http://doi.org/10.3399/bjgp13X664289>. PubMed PMID: 23561790.
 41. de Moraes EN, do Carmo JA, de Moraes FL, Azevedo RS, Machado CJ, Montilla DER. Clinical-Functional Vulnerability Index-20 (IVCF-20): rapid recognition of frail older adults. *Rev Saude Publica.* 2016;50:81. doi: <http://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006963>. PubMed PMID: 28099667.
 42. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal.* 2001;1:323–36. doi: <http://doi.org/10.1100/tsw.2001.58>. PubMed PMID: 12806071.
 43. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(9):1537–51. doi: <http://doi.org/10.1111/jgs.12420>. PubMed PMID: 24028357.
 44. Taylor HL, Jacobs Jr DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis.* 1978;31(12):741–55. doi: [http://doi.org/10.1016/0021-9681\(78\)90058-9](http://doi.org/10.1016/0021-9681(78)90058-9). PubMed PMID: 748370.
 45. McAdams-Demarco MA, Law A, Salter ML, Boyarsky B, Gimenez L, Jaar BG, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc.*

- 2013;61(6):896–901. doi: <http://doi.org/10.1111/jgs.12266>. PubMed PMID: 23711111.
46. Chen X, Chu NM, Thompson V, Quint EE, Alasfar S, Xue QL, et al. Development and Validation of an Abridged Physical Frailty Phenotype for Clinical Use: A Cohort Study Among Kidney Transplant Candidates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024;79(1):79. doi: <http://doi.org/10.1093/geronol/glad173>. PubMed PMID: 37466327.
 47. Locke JE, Carr JJ, Nair S, Terry JG, Reed RD, Smith GD, et al. Abdominal lean muscle is associated with lower mortality among kidney waitlist candidates. *Clin Transplant.* 2017;31(3):e12911. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.12911>. PubMed PMID: 28075034.
 48. Terjimanian MN, Underwood PW, Cron DC, Augustine JJ, Noon KA, Cote DA, et al. Morphometric age and survival following kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2017;31(10):e13066. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.13066>. PubMed PMID: 28758236.
 49. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487–92. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>. PubMed PMID: 22881367.
 50. Mansur HN, Colugnati FAB, Grincenkov FRS, Bastos MG. Frailty and quality of life: a cross-sectional study of Brazilian patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:27. doi: <http://doi.org/10.1186/1477-7525-12-27>. PubMed PMID: 24580960.
 51. Kojima G. Prevalence of frailty in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(11):1989–97. doi: <http://doi.org/10.1007/s11255-017-1547-5>. PubMed PMID: 28229311.
 52. Gesualdo GD, Duarte JG, Zazzetta MS, Kusumota L, Orlandi FS. Fragilidade e fatores de risco associados em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *Cien Saude Colet.* 2020;25(11):4631–7. doi: <http://doi.org/10.1590/1413-812320202511.03482019>. PubMed PMID: 33175069.
 53. Pérez Fernández M, Martínez Miguel P, Ying H, Haugen CE, Chu NM, Rodríguez Puyol DM, et al. Comorbidity, frailty, and waitlist mortality among kidney transplant candidates of all ages. *Am J Nephrol.* 2019;49(2):103–10. doi: <http://doi.org/10.1159/000496061>. PubMed PMID: 30625489.
 54. Haugen CE, Chu NM, Ying H, Warsame F, Holscher CM, Desai NM, et al. Frailty and access to kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(4):576–82. doi: <http://doi.org/10.2215/CJN.12921118>. PubMed PMID: 30890577.
 55. Chu NM, Deng A, Ying H, Haugen CE, Garonzik Wang JM, Segev DL, et al. Dynamic frailty before kidney transplantation: time of measurement matters. *Transplantation.* 2019;103(8):1700–4. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000002563>. PubMed PMID: 31348438.
 56. Quint EE, Zogaj D, Banning LBD, Benjamins S, Annema C, Bakker SJL, et al. Frailty and kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Direct.* 2021;7(6):e701. doi: <http://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001156>. PubMed PMID: 34036171.
 57. dos Santos Mantovani M, de Carvalho NC, Archangelo TE, de Andrade LGM, Ferreira Fo SP, de Souza Cavalcante R, et al. Frailty predicts surgical complications after kidney transplantation. A propensity score matched study. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229531. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0229531>. PubMed PMID: 32102091.
 58. McAdams-DeMarco MA, Isaacs K, Darko L, Salter ML, Gupta N, King EA, et al. Changes in Frailty After Kidney Transplantation. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(10):2152–7. doi: <http://doi.org/10.1111/jgs.13657>. PubMed PMID: 26416770.
 59. Chu NM, Ruck J, Chen X, Xue QL, Norman SP, Segev DL, et al. Long-term trajectories of frailty and its components after kidney transplantation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77(12):2474–81. doi: <http://doi.org/10.1093/geronol/glac051>. PubMed PMID: 35184167.
 60. Quint EE, Schopmeyer L, Banning LBD, Moers C, El Moumni M, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, et al. Transitions in frailty state after kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405(6):843–50. doi: <http://doi.org/10.1007/s00423-020-01936-6>. PubMed PMID: 32691130.
 61. dos Santos Mantovani M, Coelho de Carvalho N, Ferreira Minicucci M, Gustavo Modelli de Andrade L, de Souza Cavalcante R, Berg de Almeida G, et al. Transitions in frailty state 12 months after kidney transplantation: a prospective cohort study. *J Nephrol.* 2022;35(9):2341–9. doi: <http://doi.org/10.1007/s40620-022-01436-4>. PubMed PMID: 36048368.
 62. McAdams-DeMarco MA, Law A, Tan J, Delp C, King EA, Orandi B, et al. Frailty, mycophenolate reduction, and graft loss in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2015;99(4):805–10. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000000444>. PubMed PMID: 25393156.
 63. Xu EJ, Kyriazis P, Pawar A, Pavlakis M, Aala A. Frailty and kidney transplant waitlisting: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2024;56(1):37–43. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.10.009>. PubMed PMID: 38195285.
 64. Thind AK, Levy S, Wellsted D, Willicombe M, Brown EA. Frailty and the psychosocial components of the edmonton frail scale are most associated with patient experience in older kidney transplant candidates – a secondary analysis within the kidney transplantation in older people (KTOP) study. *Front Neurol.* 2023;2:1058765. doi: <http://doi.org/10.3389/fneph.2022.1058765>. PubMed PMID: 37675015.
 65. Schaefferman J, Ahn R, Lee C, Hale-Durbin B, Abdalla B, Danovitch G, et al. Physical frailty predicts outcomes in patients undergoing evaluation for kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2023;55(10):2372–7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.09.033>. PubMed PMID: 37985351.
 66. Pérez-Sáez MJ, Arias-Cabrales CE, Redondo-Pachón D, Burballa C, Buxeda A, Bach A, et al. Increased mortality after kidney transplantation in mildly frail recipients. *Clin Kidney J.* 2022;15(11):2089–96. doi: <http://doi.org/10.1093/ckj/sfac159>. PubMed PMID: 36325004.
 67. Pérez-Sáez MJ, Dávalos-Yerovi V, Redondo-Pachón D, Arias-Cabrales CE, Faura A, Bach A, et al. Frailty in kidney transplant candidates: a comparison between physical frailty phenotype and FRAIL scales. *J Nephrol.* 2022;35(7):1841–9. doi: <http://doi.org/10.1007/s40620-021-01234-4>. PubMed PMID: 34978704.
 68. Chen X, Shafaat O, Liu Y, King EA, Weiss CR, Xue QL, et al. Revision of frailty assessment in kidney transplant recipients: replacing unintentional weight loss with CT-assessed sarcopenia in the physical frailty phenotype. *Am J Transplant.* 2022;22(4):1145–57. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.16934>. PubMed PMID: 34953170.
 69. Haugen CE, Gross A, Chu NM, Norman SP, Brennan DC, Xue QL, et al. Development and validation of an inflammatory-frailty index for kidney transplantation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(3):470–7. doi: <http://doi.org/10.1093/geronol/glaa167>. PubMed PMID: 32619229.
 70. Worthen G, Vinson A, Cardinal H, Doucette S, Gogan N, Gunaratnam L, et al. Prevalence of frailty in patients referred to the kidney transplant waitlist. *Kidney360.* 2021;2(8):1287–95. doi: <http://doi.org/10.34067/KID.0001892021>. PubMed PMID: 35369656.
 71. Chu NM, Chen X, Norman SP, Fitzpatrick J, Sozio SM, Jaar BG, et al. Frailty prevalence in younger end-stage kidney disease patients undergoing dialysis and transplantation. *Am J Nephrol.* 2020;51(7):501–10. doi: <http://doi.org/10.1159/000508576>. PubMed PMID: 32640462.
 72. Chu NM, Shi Z, Berkowitz R, Haugen CE, Garonzik-Wang J, Norman SP, et al. Poor outcomes in kidney transplant candidates and recipients with history of falls. *Transplantation.* 2020;104(8):1738–45. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000002563>.

- org/10.1097/TP.0000000000003057. PubMed PMID: 32732854.
73. Haugen CE, Agoons D, Chu NM, Liyanage L, Long J, Desai NM, et al. Physical impairment and access to kidney transplantation. *Transplantation*. 2020;104(2):367–73. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000002778>. PubMed PMID: 31033648.
 74. Lorenz EC, Cosio FG, Bernard SL, Bogard SD, Bjerke BR, Geissler EN, et al. The relationship between frailty and decreased physical performance with death on the kidney transplant waiting list. *Prog Transplant*. 2019;29(2):108–14. doi: <http://doi.org/10.1177/1526924819835803>. PubMed PMID: 30879429.
 75. Shrestha P, Haugen CE, Chu NM, Shaffer A, Garonzik-Wang J, Norman SP, et al. Racial differences in inflammation and outcomes of aging among kidney transplant candidates. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):176. doi: <http://doi.org/10.1186/s12882-019-1360-8>. PubMed PMID: 31101015.
 76. Vera Casanova M, Bach Pascual A, Martínez Sáez A, Castillo Piña Y, Faura Vendrell A, Redondo Pachón D. Fragilidad y estado nutricional en el periodo pre-trasplante. ¿Existe relación? *Enfermería Nefrológica*. 2017;20(3):227–32. doi: <http://doi.org/10.4321/S2254-28842017000300005>.
 77. Parajuli S, Astor BC, Lorden HM, O'Toole KA, Wallschlaeger RE, Breyer IC, et al. Analysis of individual components of frailty: pre-transplant grip strength is the strongest predictor of post kidney transplant outcomes. *Clin Transplant*. 2022;36(12):e14827. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.14827>. PubMed PMID: 36166355.
 78. Haugen CE, Thomas AG, Chu NM, Shaffer AA, Norman SP, Bingaman AW, et al. Prevalence of Frailty among Kidney Transplant Candidates and Recipients in the United States: Estimates from a National Registry and Multi-center Cohort Study. *Am J Transplant*. 2020;20(4):1170–80. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.15709>. PubMed PMID: 31733176.
 79. Kosoku A, Uchida J, Iwai T, Shimada H, Kabei K, Nishide S, et al. Frailty is associated with dialysis duration before transplantation in kidney transplant recipients: a Japanese single-center cross-sectional study. *Int J Urol*. 2020;27(5):408–14. doi: <http://doi.org/10.1111/iju.14208>. PubMed PMID: 32145708.
 80. Thomas AG, Ruck JM, Chu NM, Agoons D, Shaffer AA, Haugen CE, et al. Kidney transplant outcomes in recipients with visual, hearing, physical and walking impairments: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(7):1262–70. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfz164>. PubMed PMID: 31411724.
 81. Chu NM, Gross AL, Shaffer AA, Haugen CE, Norman SP, Xue QL, et al. Frailty and changes in cognitive function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(2):336–45. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.2018070726>. PubMed PMID: 30679381.
 82. Schopmeyer L, El Moumni M, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Berger SP, Bakker SJL, Pol RA. Frailty has a significant influence on postoperative complications after kidney transplantation: a prospective study on short-term outcomes. *Transpl Int*. 2019;32(1):66–74. doi: <http://doi.org/10.1111/tri.13330>. PubMed PMID: 30099780.
 83. Thomas AG, Ruck JM, Shaffer AA, Haugen CE, Ying H, Warsame F, et al. Kidney transplant outcomes in recipients with cognitive impairment: a national registry and prospective cohort study. *Transplantation*. 2019;103(7):1504–13. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000002431>. PubMed PMID: 30153224.
 84. Haugen CE, Mountford A, Warsame F, Berkowitz R, Bae S, Thomas AG, et al. Incidence, risk factors, and sequelae of post-kidney transplant delirium. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(6):1752–9. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.2018010064>. PubMed PMID: 29685884.
 85. Konel JM, Warsame F, Ying H, Haugen CE, Mountford A, Chu NM, et al. Depressive symptoms, frailty, and adverse outcomes among kidney transplant recipients HHS Public Access. *Clin Transplant*. 2018;32(10):e13391. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.13391>.
 86. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H, Warsame F, Haugen CE, Hall R, et al. Frailty and postkidney transplant health-related quality of life. *Transplantation*. 2018;102(2):291–9. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000001943>. PubMed PMID: 28885489.
 87. Nastasi AJ, McAdams-DeMarco MA, Schrack J, Ying H, Olorundare I, Warsame F, et al. Pre-kidney transplant lower extremity impairment and post-transplant mortality. *Am J Transplant*. 2018;18(1):189–96. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.14430>. PubMed PMID: 28710900.
 88. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, King EA, Haugen C, Buta B, et al. Individual frailty components and mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(9):2126–32. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000001546>. PubMed PMID: 27779573.
 89. McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, Orandi B, Salter M, Gupta N, et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15(1):149–54. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.12992>. PubMed PMID: 25359393.
 90. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Chow E, Grams M, Walston J, et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(8):2091–5. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.12300>. PubMed PMID: 23731461.
 91. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW, Liu M, Ali HM, Chakraborty A, et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg*. 2012;147(2):190–3. doi: <http://doi.org/10.1001/archsurg.2011.1229>. PubMed PMID: 22351919.
 92. McAdams-DeMarco MA, Suresh S, Law A, Salter ML, Gimenez LF, Jaar BG, et al. Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: A prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2013;14:224. doi: <http://doi.org/10.1186/1471-2369-14-224>. PubMed PMID: 24131569.
 93. Reese PP, Shults J, Bloom RD, Mussell A, Harhay MN, Abt P, et al. Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):837–45. doi: <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.015>. PubMed PMID: 26162652.
 94. Cheng XS, Myers JN, Chertow GM, Rabkin R, Chan KN, Chen Y, et al. Prehabilitation for kidney transplant candidates: is it time? *Clin Transplant*. 2017;31(8):31. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.13020>. PubMed PMID: 28564126.
 95. Pérez-Sáez MJ, Gutiérrez-Dalmau Á, Moreso F, Rodríguez-Mañas L, Pascual J. Frailty and kidney transplant candidates. *Nefrología*. 2021;41(3):237–43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.08.003>.
 96. Cao H, Zhang J, Sun Z, Wu J, Hao C, Wang W. Frailty in kidney transplant candidates and recipients: pathogenesis and intervention strategies. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(9):1026–36. doi: <http://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002312>. PubMed PMID: 37052144.
 97. Annema C, De Smet S, Castle EM, Overloop Y, Klaase JM, Janaudis-Ferreira T, et al. European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement on Prehabilitation for Solid Organ Transplantation Candidates. *Transpl Int*. 2023;36:11564. doi: <http://doi.org/10.3389/ti.2023.11564>. PubMed PMID: 37547750.
 98. Pesce de Souza F, Massier D, Anand Raje U, Tansey CM, Boruff J, Janaudis-Ferreira T. Exercise interventions in solid organ transplant candidates: a systematic review. *Clin Transplant*. 2020;34(9):e13900. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.13900>. PubMed PMID: 32391965.
 99. Wallen MP, Skinner TL, Pavey TG, Hall A, Macdonald GA, Coombes JS. Safety, adherence and efficacy of exercise training in solid-organ transplant candidates: a systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30(4):218–26. doi:

- <http://doi.org/10.1016/j.trre.2016.07.004>. PubMed PMID: 27496067.
100. Janaudis-Ferreira T, Mathur S, Deliva R, Howes N, Patterson C, R  kel A, et al. Exercise for solid organ transplant candidates and recipients: A Joint Position Statement of the Canadian Society of Transplantation and CAN-RESTORE. *Transplantation*. 2019;103(9):e220–38. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000002806>. PubMed PMID: 31461743.
 101. Gross CR, Reilly-Spong M, Park T, Zhao R, Gurvich OV, Ibrahim HN. Telephone-adapted Mindfulness-based Stress Reduction (tMBSR) for patients awaiting kidney transplantation. *Contemp Clin Trials*. 2017;57:37–43. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cct.2017.03.014>. PubMed PMID: 28342990.
 102. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Van Pilsom Rasmussen S, Schrack J, Haugen CE, Chu NM, et al. Prehabilitation prior to kidney transplantation: results from a pilot study. *Clin Transplant*. 2019;33(1):e13450. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.13450>. PubMed PMID: 30462375.
 103. Lorenz EC, Hickson LTJ, Weatherly RM, Thompson KL, Walker HA, Rasmussen JM, et al. Protocolized exercise improves frailty parameters and lower extremity impairment: a promising prehabilitation strategy for kidney transplant candidates. *Clin Transplant*. 2020;34(9):e14017. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.14017>. PubMed PMID: 32573816.
 104. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Thomas AG, Warsame F, Shaffer AA, Haugen CE, et al. Frailty, inflammatory markers, and waitlist mortality among patients with end-stage renal disease in a prospective cohort study. *Transplantation*. 2018;102(10):1740–6. doi: <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000002213>. PubMed PMID: 29677074.
 105. Salter ML, Gupta N, Massie AB, McAdams-DeMarco MA, Law AH, Jacob RL, et al. Perceived frailty and measured frailty among adults undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis. *BMC Geriatr*. 2015;15:52. doi: <http://doi.org/10.1186/s12877-015-0051-y>. PubMed PMID: 25903561.
 106. De Smet S, Van Craenenbroeck AH. Exercise training in patients after kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2021;14(Suppl 2):ii15–24. doi: <http://doi.org/10.1093/ckj/sfab022>. PubMed PMID: 33981416.