

## Introdução

Hoje, diabetes mellitus e hipertensão arterial são duas das principais causas de doença renal estágio final. Há um número crescente de receptores de transplante renal com mais de 65 anos, nos últimos 15 anos, devido ao aumento da expectativa de vida. Existe benefício na qualidade de vida e sobrevida comparado com a diálise, bem como redução dos custos. Entretanto estes pacientes são sub-representados nos estudos com imunossupressores. Alguns imunossupressores são neurotóxicos e a demência é uma complicação bem conhecida da doença renal estágio final.

## Objetivo

Comparar o efeito de dois esquemas de imunossupressão na cognição de idosos durante cinco anos após transplante renal.

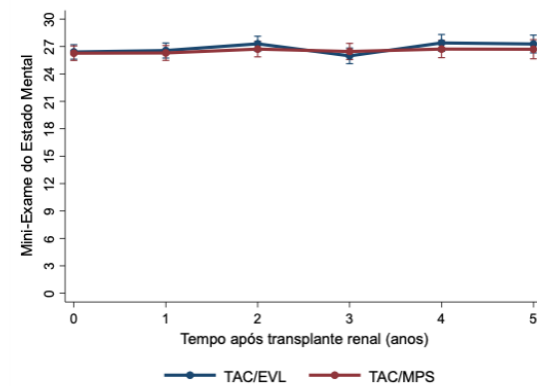
## Métodos

Os dados foram coletados a partir da coorte de pacientes com 60 anos ou mais inscritos no ensaio clínico randomizado denominado nEverOld, aberto e pragmático. Foram incluídos pacientes submetidos à transplante renal entre 2012 e 2017 em um hospital universitário de São Paulo. Os participantes foram randomizados em 2 grupos distintos quanto ao esquema imunossupressor: micofenolato sódico + tacrolimo (MPS+TAC: esquema padrão) vs. everolimo + tacrolimo baixa dose (EV+TAC: esquema alternativo). O desempenho cognitivo foi avaliado pelos escores do Miniexame do Estado Mental MEEM, 10-point Cognitive Screener (10-CS) e fluência verbal semântica que foram avaliados anualmente durante cinco anos após transplante.

## Resultados

Os participantes tinham média de 65 anos, sendo 69% homens. No total, 49 foram randomizados para EV+TAC e 47 para MPS+TAC. As características dos dois grupos foram semelhantes entre si. Não houve diferenças entre os grupos MPS+TAC vs. EV+TAC na evolução da cognição para os escores do MEEM, 10-CS e fluência verbal semântica.

Também não houve diferenças entre os dois grupos para os desfechos acidente vascular cerebral, infecções, rejeição ao transplante e morte.



## Discussão

Estudos em modelos in vitro de amostras post-mortem de pacientes com doença de Alzheimer e em animais evidenciaram acúmulo aberrante de proteína mTOR nos neurônios e seu papel na formação da proteína tau anormalmente hiperfosforilada. A inibição do mTOR pelo uso de everolimo reduziu os níveis de proteína precursora de amilóide/  $\beta$  amilóide e de tau, com melhora da função cognitiva em camundongos. A rapamicina restaura a função endotelial microvascular e a integridade da barreira hematoencefálica tanto em modelos de ratos com DA quanto em comprometimento cognitivo vascular.

Baseado nesses dados da literatura, nossa hipótese era que o grupo inibidor mTOR, ou seja, everolimo, apresentasse melhor desempenho cognitivo após transplante renal e, neste estudo não houve diferença entre os grupos everolimo e micofenolato. Alguns fatores podem ter contribuído para esse resultado: tamanho amostral pequeno, dose diferente de tacrolimo entre os grupos e porcentagem significativa de óbitos tendo em vista o tempo de seguimento.

## Conclusão

O tratamento imunossupressor com Everolimo não mostrou diferenças em relação ao esquema de imunossupressão padrão no que diz respeito ao desempenho cognitivo de idosos durante cinco anos após transplante renal. Futuros estudos devem avaliar outros desfechos, como qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

LEMOINE, Mathilde et al. Transplantation rénale et sujet âgé : mise au point. *Néphrologie & Thérapeutique*. France.v.14.p.71-80, 2018.//CHEUNG PASITPORN, Wisit et al. Immunosuppression Considerations for Older Kidney Transplant Recipients. *Curr Transplant Rep*. EUA.v8.p100-110,2021.//SAXENA, Ramesh et al. Renal transplantation in the elderly. *Int Urol Nephrol*. EUA. v.41.p.195-210, 2009.//SANDWIJK, Marit S. Van et al. Cognitive Changes in Chronic Kidney Disease and After Transplantation. *Transplantation*. EUA. v. 100.p.734-742, 2016.// CHU, Nadia M et al. Frailty and Changes in Cognitive Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. EUA. v.30.p.336-345, 2019.// TANG, Zhi et al. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Mediates Tau Protein Dyshomeostasis. *The journal of biological chemistry*. China. v. 288. p. 15556 -15570, 2013.// KEITH, Douglas Scott. Transplantation in the Elderly Patient. *Clinics in Geriatric Medicine*. EUA. v.29.p.707-719, 2013.//MONTERO, Nuria et al. Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: a systematic review. *Espanha*.v.30.p144-153, 2016.