

# PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES E EFEITOS COLATERAIS PÓS-TRANSPLANTE RENAL

## MAIN COMPLICATIONS AND SIDE EFFECTS POST - KIDNEY TRANSPLANTATION

JULIANA MOURA TIZO<sup>1</sup>; LUCIANA CONCI MACEDO<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Doutora em Biociência e Fisiopatologia pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), Docente da Faculdade Ingá

\* Rodovia PR 317, 6114, Parque Industrial 200. Maringá, Paraná. Brasil. CEP: 87035-510. [lucianaconci@gmail.com](mailto:lucianaconci@gmail.com)

Recebido em 24/05/2015. Aceito para publicação em 01/09/2015

### RESUMO

A Insuficiência Renal Crônica ocorre pela perda progressiva dos rins, quase sempre irreversível, e a melhor alternativa é a Terapia Renal substitutiva, que requer por meio de diálise, hemodiálise ou transplante renal. O transplante renal constitui o melhor tratamento, permitindo maior sobrevida do paciente. Apesar de inúmeros benefícios, apresenta várias complicações relacionada a cirurgia, a patologias entre doador e receptor e aos imunossuppressores que são administrados por toda a vida para minimizar as chances de rejeição. A mortalidade ainda é relevante no primeiro ano após o transplante, decorrente de complicações cardiovasculares e infecções, no qual as bacterianas constituem a principal causa de infecção no primeiro mês, após surgem as infecções virais e fúngicas, entre as mais acometidas infecções respiratórias e urinárias, e em seguida ocorrem as infecções virais, em especial por Citomegalovirus. Os imunossuppressores frequentemente são utilizados para doenças auto-imunes e transplante, beneficiando ainda a sobrevida do enxerto a curto prazo e diminuindo os efeitos secundários. Mas apesar de apresentar grandes benefícios, possui muitos efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, entre outros. Através de uma revisão bibliográfica, apresentamos as principais complicações em pacientes submetidos ao transplante renal e os efeitos colaterais provenientes de medicamentos imunossuppressores.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transplante renal, imunossupressão, complicações pós-transplante, efeitos colaterais.

### ABSTRACT

Diabetes Chronic Renal failure occurs by the progressive loss of kidney function, often irreversible, and the best alternative is the replacement Renal Therapy, which requires dialysis, by means of hemodialysis or kidney transplant. Renal transplantation is the best treatment, greater patient survival. Despite numerous benefits, presents several complications related to surgery, diseases among donor and recipient and the immunosuppressants that are administered for life to minimize the chances of rejection. Mortality is still relevant in the first year after the

transplant, due to cardiovascular complications and infections in which bacterial constitute the main cause of infection in the first month after the viral and fungal infections, among the most suffering respiratory infections and urinary tract, and then occurring viral infections, especially by Cytomegalovirus. Immunosuppressants are often used for autoimmune diseases and transplant, benefiting also the survival short-term graft and decreasing side effects. But despite present great benefits, has many side effects such as Nephrotoxicity, hypertension, Hyperlipidemia, diabetes mellitus, among others. This review, we analyze the main complications in patients undergoing kidney transplant and side effects from medicines immunosuppressants.

**KEYWORDS:** Kidney transplantation, immunosuppression, post-transplant complications, side effects.

### 1. INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos é uma possibilidade de melhorar a qualidade de vida de pessoas no tratamento de várias doenças. A sua incidência tem aumentando gradativamente associado ao envelhecimento da população, retratando a melhor alternativa para o tratamento de doenças crônicas<sup>1</sup>.

A Lei dos Transplantes foi criada em 1997, com objetivo de remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para transplante. Em 30 de junho de 1997, através do Decreto nº 2.268, ocorreu à regulamentação na tentativa de minimizar as injustiças e distorções na destinação destes órgãos. Nesta mesma data e mesmo decreto, foi criado o Sistema Nacional de Transplantes – SNT, com finalidade de aprimorar o processo de captação e disposição de tecidos, órgãos e partes retrogradadas do corpo humano para fins terapêuticos e transplantes<sup>2</sup>.

Segundo o Registro Nacional de Transplantes (RNT) neste primeiro trimestre de 2015 em comparação com os dados de 2014, houve uma redução do número de transplantes, registrando queda de 1,4% de doadores potenci-

ais e 0,8% de doadores efetivos. O transplante renal caiu 7,6%, tendo uma queda de 20,3% de doadores vivos, e 3,4% de doadores falecidos. Cerca de 40% das famílias se recusam a serem doadores de órgãos<sup>3</sup>.

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é caracterizada pela perda progressiva das funções dos rins, que quase sempre é irreversível, e requer a terapia renal substitutiva (TRS) para sobrevida do paciente<sup>4</sup>. A TRS pode ser de três formas, hemodiálise, diálise e transplante renal<sup>5</sup>. Conforme o tipo de transplante e o período de aparecimento, as rejeições podem ser hiperagudas, agudas e crônicas, que levam a um declínio da sobrevida do enxerto.

No entanto, subsistem-se técnicas para compendiar a rejeição pós-operatória, os imunossupressores<sup>6</sup>, que tem a finalidade de modular a resposta imune frente à rejeição de receptores transplantados, tratar doenças inflamatórias e doenças relacionadas à imunossupressão. Eles podem ser usados para suprimir a rejeição de três maneiras, imunossupressão, tolerância e imunestimulação. Pacientes que são submetidos ao transplante de órgãos sólidos, comumente são administrados corticosteróides associado com inibidor de calcineurina (Ciclosporina ou Tacrolimus), ou fármacos antiproliferativos (Azatioprina ou Micofenolato de Mofetil) para tratamento. Existem quatro classes principais de fármacos imunossupressores: glicocorticoides, inibidores de calcineurina, fármacos antiproliferativos e antimetabólicos, e os anticorpos<sup>7</sup>.

Porém, os imunossupressores podem causar vários efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, entre outros<sup>8</sup>. Nesta revisão apresentamos as principais complicações em pacientes submetidos ao transplante renal e os efeitos colaterais provenientes de medicamentos imunossupressores.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado a partir de revisão de literatura nas bases de dados, Medline, Lilacs, Pubmed, *Scientific Electronic Library Online* e livros da área. Foram selecionados 80 artigos em que 39 foram utilizados para realização do trabalho com as palavras-chave: *kidney transplantation*, transplante renal, imunossupressor, complicações pós-transplante renal.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Histórico

Em 1954 Joseph Murray realizou o primeiro transplante renal em humanos com sucesso entre dois irmãos univitelinos. Murray ganhou o prêmio Nobel de Medicina em 1991<sup>9</sup>. No Brasil esta atividade iniciou-se em 1960 na cidade de Rio de Janeiro e São Paulo, como os dois transplantes renais realizados no país. Nesta época

não havia uma legislação que regulamentasse a retirada de órgãos com finalidade terapêutica e científica. Foi em agosto de 1968, que vigorou a lei nº 5.479 (lei atual nº 8.489 de 1992) e regulamentou esta atividade.

Em 4 de fevereiro de 1997 foi vigorada a Lei do Transplante nº 9.434, com intuito de remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano, com propósito de transplante. E em junho do mesmo ano, o Ministério da Saúde regulamento e fundou o Sistema Nacional de Transplante (SNT) pelo Decreto nº 2.268<sup>10</sup>.

A imunossupressão foi descoberta em 1959, por Schwartz e Damscheck das propriedades da 6-mercaptopurina. Mas foi Sir Roy Caune que utilizou-a pela primeira vez, e desenvolveu um análogo, a Azatioprina. Willard Goodwin *et al.* em 1960, demonstrou a eficácia dos corticosteróides em uma rejeição aguda de transplante renal, que estava sendo tratado com metotrexato e ciclofosfamida. Após, começaram a surgir os anticorpos policlonais, mais tarde os anticorpos monoclonais (OKT3)<sup>9</sup>.

Em 1978, após a descoberta da Ciclosporina, a introdução de novas técnicas operatórias e de medicamentos imunossupressores, teve uma melhora significativa na sobrevida de pacientes transplantados a partir de 1980. Após essa data, a maior parte dos centros de transplantes adotou como método a imunossupressão tripla, associando a ciclosporina com a azatioprina e prednisona. Em 1993, teve a introdução de Tacrolimus, e em 1995 de Micofenolato de Mofetil e mais recentemente de basiliximab, daclizumab, sirolimus, everolimus e FTY720<sup>11</sup>.

### Doença renal crônica (Drc) e transplante renal

O aumento da perspectiva de vida associada ao envelhecimento da população tem contribuído para predominância de morbidades e doenças crônicas, em especial Doença Renal Crônica (DRC)<sup>12</sup>.

A DRC pode ser observada pela queda da filtração glomerular, relacionadas com as funções regulatórias, excretórias e endócrina<sup>13</sup>, sucedendo ao comprometimento de todos órgãos. Quando a filtração glomerular chega a valores extremamente baixos é denominado a falência funcional renal, no qual é o estágio mais avançado de perda funcional progressiva do rins<sup>14</sup> nominado de Insuficiência Renal Crônica Terminal (IRCT), onde a melhor opção é a Terapia Renal Substitutiva TRS para sobrevida do paciente. Os principais fatores que contribuem para esta patologia incluem a hipertensão arterial e o diabetes.

Hoje em dia, o doador do enxerto renal é dividido em três tipos, vivo relacionado (parente), vivo não relacionado (esposo, cunhado, amigo), e cadáver. As vantagens do transplante de um doador vivo são: que ao realizar o transplante leve menor tempo, baixo índice de morbidade e melhora da qualidade de vida do receptor. As desvantagens são relacionadas ao doador, visto que este

encontra-se saudável e sem agravantes, e o emocional para doação<sup>12</sup>.

### Complicações pós – transplante renal

Ao realizar assistência ao paciente transplantado verifica-se que alguns indivíduos progridem com sucesso e celeridade e outras manifestam complicações<sup>12</sup>. Existem diversos tipos de complicações, entre as mais comuns: disfunção inicial do enxerto, rejeições, infecções bacterianas, virais e fúngicas; as metabólicas (dislipidemias, diabetes mellitus) as cardiovasculares (hipertensão arterial) e as ósseas<sup>15</sup>.

Os imunossuppressores são essenciais para tratamento efetivo pós-transplante ou em caso de rejeições, geralmente em maior dose, vencida a crise, a dose é reduzida em conjunto com efeitos colaterais manifestados<sup>16</sup>.

### Tipos de Rejeição

Em transplantes alogênicos (doador e receptor geneticamente distintos), pode ocorrer complicações como a rejeição dos órgãos sólidos, sendo classificado em hiperagudas, agudas e crônicas (Tabela I).

**Tabela 1.** Classificação dos tipos de Rejeição de Transplante Renal

Tipo	Tempo de Ocorrência após Transplante	Manifestações Clínicas
Hiperaguda	Minutos ou horas após o transplante	Anúria, oligúria, febre e dor sobre o enxerto
Aguda	Após 1 semana	Febre, hipertensão, dor sobre enxerto, edema, redução do volume urinário, aumento da creatinina
Crônica	2 semanas à anos	Aumento da creatinemia, hipertensão arterial e proteinúria

A rejeição hiperaguda relaciona-se com o desenvolvimento de anticorpos anti-Antígenos Leucocitário Humano (HLA) e a aguda e crônica implica-se em mecanismos humoral e celular. Com a descoberta da imunogenética houve um progresso no transplante. Em 1940 foram descobertos os grupos sanguíneos ABO incompatíveis através de transfusões, e os anticorpos naturais. Na década de 50, observou-se a presença de antígenos específicos na superfície das células denominado complexo principal da histocompatibilidade (MHC), e HLA<sup>17</sup>.

### Rejeição Hiperaguda

A rejeição hiperaguda, também conhecida como humoral, inicia-se minutos ou horas após o transplante<sup>18</sup>, assiduamente observada em pacientes que receberam o enxerto com incompatibilidade ABO, ou em casos de prova cruzada<sup>11</sup> – exame que determina a pré-existência de anticorpos do receptor contra as células do doador. A prova cruzada (*crossmatch*) positiva interpreta que o receptor poderá atacar as células do doador, ou seja, o órgão

transplantado<sup>19</sup>.

Antes do transplante é comum encontrar aloanticorpos imunoglobulina M (IgM) que é mediada após os primeiros dias de transplante na rejeição hiperaguda. Esses aloanticorpos são chamados de “anticorpos naturais”, pois acredita-se que eles apareçam contra antígenos bacterianos que habitualmente residem no intestino<sup>18</sup>.

As transfusões sanguíneas, transplantes antecipado, gestações e em algumas situações de infecções, podem desenvolver anticorpos Anti-HLA. Esse anticorpo é origem da rejeição hiperaguda<sup>17</sup>. A sintomatologia ocorre oligúria/anúria, febre e dor sob enxerto<sup>20</sup>. Geralmente não possui tratamento efetivo e frequentemente ocorre perda do órgão transplantado<sup>11</sup>.

### Rejeição aguda

A rejeição celular aguda – RCA ocorre geralmente uma semana após o transplante<sup>18</sup>, é a mais acometida, de 20% a 80% dos receptores pode adquirir esta rejeição. Em casos de transplante renal, ocorre maior risco de perda do enxerto<sup>11</sup>. A sintomatologia é variável, e inclui: febre, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dor sobre o enxerto e edema, redução do volume urinário, e aumento da creatinina sérica. Entre vários fatores que contribuem para este tipo de rejeição, a imunossupressão é um fator crucial para sobrevida do enxerto<sup>21</sup>.

Os tratamentos comumente são em altas doses de glicocorticoides ou aumento da dose, ou modificação do esquema imunossupressor<sup>11</sup>.

### Rejeição Crônica

A rejeição crônica é a principal causa de perda de enxerto, podendo ocorrer entre duas semanas à anos<sup>11</sup>, caracteriza-se por anormalidades vasculares e fibrose, podendo ocorrer à perda da função do órgão em longo prazo, sendo necessário o retransplante<sup>18</sup>. Relaciona-se a fatores imunológicos e não imunológicos que podem existir antes do transplante ou se propagar após. Em alguns meses ou anos, podem ocorrer manifestações clínicas, como aumento gradativo de creatinemia, hipertensão arterial e proteinúria, que ocorre isolado ou concomitantemente<sup>22</sup>.

### Complicações infecciosas e imunológicas

O uso de imunossuppressores pode ter uma alta incidência em relação à morbimortalidade devido às complicações infecciosas, principalmente nas primeiras semanas pós- transplante<sup>23</sup>. A adesão incorreta aos medicamentos, à compatibilidade dos antígenos HLA e as rejeições mediadas por anticorpos e celular são grandes fatores de risco para patogênese da Doença Renal de Enxerto<sup>22</sup>.

Após o transplante renal, nos primeiros meses pode ocorrer à predominância de infecções hospitalares prin-

principalmente na incisão da cirurgia, no trato urinário e vias aéreas, são responsáveis pelo predomínio de infecções graves neste período<sup>24</sup>. Após o transplante é comum a manifestação de infecções, que são classificadas como do primeiro mês, do primeiro ao sexto mês e do sexto mês. As infecções do primeiro mês geralmente são bacterianas, fúngicas e virais. Dificilmente são ocasionadas por transmissão do enxerto. Grande parte desta fase é ocasionada por infecções bacterianas provenientes do ambiente hospitalar.

Do primeiro ao sexto mês as infecções virais prevalecem sobre as bacterianas. O citomegalovírus, vírus epstein-barr, herpes vírus, vírus da hepatite B e C. Se o receptor for soropositivo para o vírus da imunodeficiência adquirida, as manifestações começarão a ocorrer neste período. Nesta fase que o receptor é imunossuprimido, acompanhado do vírus imunomodulador, surgem as infecções bacterianas e fúngicas<sup>20</sup>.

**Tabela 2.** Infecções Pós-Operatório

<b>Tipos</b>	<b>Espécies</b>	
<b>Primeiro mês</b>	Bacteriana	<i>Nocardia</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Clostridium difficile</i>
<b>Primeiro ao sexto mês</b>	Viral	<i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes vírus</i> , <i>Hepatite B e C</i> , <i>Citomegalovírus</i> , <i>Varicela zoster</i> , <i>Parvovirus B19</i> , <i>Epstein-barr</i> ;
<b>Sexto mês</b>	Infecções Respiratórias	<i>Staphylococcus hemolyticus</i> , <i>Pneumonicytis carinni e Aspergillus</i>

Após o sexto mês, no receptor que está estabilizado, ocorrem as infecções resultantes da população em geral que não é transplantada, principalmente do sistema respiratório, como demonstrado na tabela II. Estes que apresentam infecções virais crônicas e progressivas sofrem modificações orgânicas providas do vírus ou poderá ocasionar neoplasias oriundas do mesmo. Pode ocorrer também em pacientes com rejeição crônica infecções oportunistas relevantes<sup>20</sup>. A Lesão Renal Aguda (LRA) de origem isquêmica, possui elevadas taxas de mortalidade, com incidência de 2 a 7%. Comumente relacionada a doença renal intrínseca em adultos, e sua prevalência pode chegar até 50% em rins nativos. Nos últimos dez anos, houve uma abrangência aos estudos relacionado à Lesão Isquêmica e Reperusão (LIR) conhecendo melhor sua fisiopatogenia e os componentes do sistema imunológico mediados por esta lesão. Assim, após análise, observaram que LIR está fortemente associado a LRA. Descobriu-se então, que a lesão está envolvida com células do sistema imune (células T) e adesão celular.

Apesar de haver relação com a perda da função do enxerto renal e a rejeição aguda, não se pode afirmar que apenas LIR cause mortalidade. Ela não é muito frequen-

te em rins nativos, porém é inevitável em transplantes de órgãos sólidos<sup>25</sup>.

### Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) pertencente à família dos Herpesviridae<sup>26</sup>, geralmente é uma das principais infecções ocorrida após o transplante renal<sup>27</sup>. Manifesta-se frequentemente em pacientes imunocomprometidos, por alguma doença infecciosa (HIV) ou pós-transplante<sup>28</sup>.

Entre o primeiro e o quinto mês após o transplante, pode ocorrer a infecção por citomegalovírus, que possui alto índice de morbidade e mortalidade aos pacientes transplantados<sup>24</sup>. O vírus propaga-se rapidamente na camada endotelial, geralmente do sistema do trato gastrointestinal, provocando vasculite e trombose seguido por processo inflamatório, causando isquemia<sup>28</sup>. A rejeição aguda pode estar associada à doença ou a infecção por CMV<sup>29</sup>. Em casos de uma rigorosa infecção, os sintomas podem apresentar como disfagia, odionofagia, náuseas, vômitos, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, perfuração e diarreia<sup>28</sup>. A anti-CMV ou agentes viroestáticos (aciclovir e ganciclovir) são eficazes para o tratamento desta patologia<sup>24</sup>.

### Complicações cirúrgicas

Apesar de elevados índices de sucesso do transplante renal e de outros órgãos sólidos, ainda possui alta probabilidade de ocorrer complicações, que são diversas, variando desde complicações do doador vivo como do receptor<sup>15</sup>.

### Complicações vasculares

#### Trombose da artéria renal

A principal origem está associada ao erro técnico, normalmente nas anastomoses de estreito calibre; problemas imunológicos que inclui rejeição hiperaguda e aguda acelerada, e lesão do endotélio mediada por anticorpo. Possui baixa prevalência, cerca de 1%<sup>30</sup>. É a menos comum, porém, manifestam-se com maior frequência em crianças devido ao calibre vascular<sup>31</sup>. A trombose arterial também pode estar relacionada com elevada dose de Ciclosporina, em torno de 7%<sup>30</sup>.

#### Trombose da veia renal

Comumente está relacionado a várias razões técnicas: torção, estenose da anastomose, compressão por hematoma e linfocele. Prevalência de 0.3% e 6%, em crianças de dois a cinco anos de idade chegando até 10%. Ocorre após o transplante em geral, do terceiro ao nono dia<sup>30</sup>.

#### Linfocele

Grande parte das linfoceles são pequenas, e a maioria aparece entre 15 a 180 dias após o transplante. Geralmente assintomática, desaparecendo progressivamente.

Está relacionada à compressão de estruturas adjuntas como ureter, bexiga e vasos ilíacos, como consequência pode causar disfunção do enxerto, massa palpável, hidronefrose e edema do membro inferior adjacente ao enxerto. Predomínio em cerca de 10%<sup>30</sup>.

### Estenose da artéria renal

Predomínio de 2% a 10%, com presença de insuficiência renal aguda e/ou relevante hipertensão arterial e disfunção renal<sup>30</sup>. Sua origem pode estar relacionada ao erro técnico da anastomose, trauma durante a perfusão, dano vascular, rejeição aguda ou crônica, seguida por fibrose<sup>31</sup>. As manifestações geralmente acontecem com seis meses após o transplante, porém pode ocorrer em dias após o transplante ou anos<sup>30</sup>.

### Complicações urológicas

As complicações urológicas geralmente são mais frequentes após o transplante renal, no qual a fístula urinária é mais frequente e precoce, seguido por obstrução, e mais tardiamente aestenose (Tabela III). Em estudo, foi observado que indivíduos que tiveram este tipo de lesão houve maior mortalidade e menor sobrevida do enxerto<sup>32</sup>.

Tabela 3. Principais complicações Urológicas após transplante renal.

TIPOS	MANIFESTAÇÕES	ETIOLOGIA
<i>Obstrução urinária</i>	Pode ocorrer precocemente logo após o transplante, em até um mês	Erros técnicos como torção e hematona; edema e coágula intraureteral.
<i>Fístula vesical</i>	Duas primeiras semanas	Reimplante do ureter não tenha realizado via extravesical
<i>Fístula urinária por necrose do ureter</i>	Segunda ou terceira semana pós – transplante	Isquemia
<i>Estenose</i>	Aparecimento mais tardio	Causas intraluminiais e extraluminiais, pressão do sangue ou linfa, estenose da anastomose e isquemia

### Cardiovasculares

#### Hipertensão arterial

A doença cardiovascular é de grande importância, em razão do número crescente de morte após o primeiro ano do transplante. A hipertensão arterial aparece pós-transplante em pacientes normotensos, cerca de 50-60% e pode-se correlacionar aestenose da artéria transplantada, à rejeição crônica, à glomerulonefrite recorrente, e ao uso de corticosteroide<sup>24</sup>. A insuficiência renal crônica está associada a hipertensão arterial com relevância ao risco cardiovascular, podendo ocasionar lesão renal grave, e se o tratamento não ocorrer pode

chegar ao estágio de IRC terminal<sup>33</sup>.

Em especial, a doença cardiovascular associada aos imunossuppressores pode ter um grande fator de risco relacionada a diabetes mellitus<sup>34</sup>.

### Metabólicas

#### Dislipidemia

A dislipidemia é outro fator preponderante que sucede a 60% dos pacientes pós-transplante no transcorrer do primeiro ano. Esta patogenia é multifatorial, incluindo a dislipidemia pré-transplante, ganho de peso, proteinúria, perda de função do enxerto, uso de corticosteróides como a ciclosporina e o sirolimo<sup>22</sup>.

#### Obesidade

Nos primeiros 1 a 2 anos, grande parte dos pacientes vem apresentando relativo ganho de peso após o transplante renal. Vários fatores interferir como os glicocorticóides, a volta do quadro urêmico que aumenta o apetite e o consumo de alimentos. Portanto, as resistências insulínicas hepáticas e periféricas aumentam a síntese e secreção de insulina para homeostasia glicogênica<sup>34</sup>.

#### Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus tem uma grande incidência pós-transplante, também chamado de "diabetes esteróide" ocorre após o sexto mês, com índice de 10%<sup>24</sup> e geralmente associado ao uso de IC, como o tacrolimo<sup>22</sup>. Os glicocorticóides e sirolimo provocam uma resistência insulínica, os inibidores de calcineurina inibem a síntese de insulina e reduz a sua excreção.

A diabetes mellitus pós-transplante pode acometer dois tipos de populações, as que adquirem diabetes logo após o transplante, e as que desenvolvem diabetes seis meses pós-transplante. Entre os fatores que podem desencadeá-la são, idade do receptor, uma vez que pacientes com idade superior à 45 anos possuem maior risco; gênero do receptor, dado que em estudo homens possuem maior chance; Raça do receptor, em razão de que pacientes da raça negra tem incidência de 32 a 68% em relação aos de raça branca com 35% prevalência; histórico familiar, uso de esteróides e obesidade pode desencadear Diabetes Mellitus Pós-Transplante (DMPT).

Os pacientes transplantados que desenvolvem diabetes mellitus possuem uma relevância ao adquirir em conjunto várias complicações, como retinopatia, neuropatia e problemas cardiovasculares<sup>34</sup>.

#### Disfunção óssea

Grande parte dos pacientes pré-transplante renal já possui uma patogenia óssea grave conceituada como osteodistrofia renal.

Nos primeiros seis meses pós-transplante, a terapia

imunossupressora geralmente é mais agressiva para evitar complicações. O uso de glicocorticóides e inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) são de grande importância para a sobrevida do receptor, porém promovem a diminuição da massa óssea.

As fraturas e perda de massa óssea possuem menos relevância aos transplantados renais do que após transplante de fígado e coração. A complicação óssea que ocorre com maior frequência é a necrose do osso trabecular, geralmente após o sexto mês de transplante entre 3 – 7%<sup>35</sup>.

## Outros

Os Inibidores de Calcineurina são os mais potentes imunossupressores administrados aos pacientes transplantados, porém ele causa nefrotoxicidade, adquirindo como maior problema a disfunção dos enxertos renais. A Proteinúria está relacionada à redução da sobrevida do enxerto com risco maior em receptores com episódios cardiovasculares. E a anemia está presente em média de 20% dos transplantes renais (Tabela 4), e muitas vezes é necessário a substituição da terapia imunossupressora ou a suspensão deste, avaliando sempre o risco X benefício do enxerto<sup>22</sup>.

**Tabela 4.** Outros Tipos de Complicações Comuns

Tipos	Etiologia
<b>Nefrotoxicidade</b>	Geralmente ocorre por Inibidores de Calcineurina Frequentemente associado á nefropatia crônica, glomerulopatia e rejeição aguda. Acomete cerca de 45% dos transplantados
<b>PROTEINÚRIA</b>	Função do enxerto, produção de eritropoietina, deficiência de ferro, perda sanguínea, presença de neoplasias, infecções e alguns imunossupressores que inclui azatioprina, derivados de ácido micofenólico, sirolimo e everolimo. Incidência de 20 - 40%.
<b>ANEMIA</b>	

## Imunossupressores

Os imunossupressores frequentemente são utilizados para doenças autoimunes e transplante<sup>36</sup>, eles reduzem ou impedem reações imunológicas e manifestações ocorridas após o transplante de órgãos, permitindo que o transplante seja realizado com sucesso.

Os fármacos imunossupressores suspendem todas as respostas imunológicas, as infecções provocadas por vírus, bactérias e fungos, que são as principais causas de óbitos pós-transplante.

Os receptores devem receber tratamento imunossupressor pós-transplante ou quando hover rejeição sobre uma dose mais intensa para evitar complicações. Passado este período, a dose pode ser reduzida, visto que diminui a incidência de efeitos colaterais<sup>16</sup>.

## Glicocorticóides

O glicocorticóide é um esteróide descoberto há mais de 50 anos por Hechs, após analisarem a doença artrite reumatóide (AR) e a icterícia, constataram que houve aumento de esteróides circulantes. Logo após, os glicocorticóides foram extensamente utilizados como antiinflamatório e para patogenias imunológicas<sup>37</sup>.

O cortisol é fundamental a vida, em razão da sua repercussão sobre o metabolismo dos carboidratos e proteínas. Ele possui como finalidade perdurar síntese de glicose a partir das proteínas, auxiliar no metabolismo lipídico, conservar a vasculatura e articular a função do sistema nervoso central, porém, prejudica intensamente os sistema imunológico, além de lesionar a renovação óssea, função muscular e renal<sup>38</sup>, (Tabela V).

**Tabela 5.** Efeitos sobre o organismo provocado pelos Glicocorticóides após transplante renal

Localização	Efeitos
<b>Metabolismo</b>	O cortisol aumenta a mobilização da proteína muscular em direção à glicogênese, elevando a deterioração protéica impedindo a produção de proteínas
<b>Músculo</b>	Quando em excesso, diminui a produção de proteína muscular, eleva o catabolismo do músculo, e diminui a força e massa muscular
<b>Ossos</b>	Em excesso, o cortisol diminui a massa óssea causando osteoporose
<b>Tecido conjuntivo</b>	O cortisol impede a produção de colágeno, ocasionando fragilidade capilar podendo ocorrer ruptura e hemorragia intracutânea
<b>Rim</b>	O cortisol eleva a filtração glomerular, reduzindo a resistência pré-glomerular.
<b>Resposta inflamatória e imune</b>	Os glicocorticóides sintéticos e o cortisol impedem reações intervindas por prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, óxido nítrico e fator ativador de plaquetas

## Inibidores de calcineurina

### Ciclosporina

A ciclosporina (Cya) é uma oligopeptídio cíclica apolar, sintetizada pelo fungo *Tolypocladium inflatum Gams*<sup>16</sup>, e foi descoberta na década de 70 em uso para transplante de órgãos sólidos. Mas só foi a partir da década de 80 que a CyA foi usada como o principal fármaco imunossupressor em associação com azatioprina e prednisona<sup>39</sup>.

Segundo MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010) a ciclosporina é indicada para o tratamento e profilaxia de rejeição de órgão e tecidos; prevenção da doença de enxerto *versus* hospedeiro; anemia aplásica, síndrome nefrótica, entre outros<sup>7</sup>.

A Cya e Fk 506 atuam inibindo a fosfatase ativada pela calcineurina, por esta razão são denominados Inibidores de Calcineurina (IC). A ciclosporina liga-se a

ciclosporina, ao cálcio intracelular e à calmodulina formando um complexo que inibe a calcineurina, impedindo transcrições para ativação da IL-2, bloqueando células T e impedindo respostas aos aloantígenos<sup>11</sup>.

A CyA é uma droga que possui certa seletividade e não é citotóxica, porquanto exerce seu efeito em algumas células linfóides poupando as células mioelóides<sup>39</sup>.

Seus efeitos colaterais podem ser observados no Figura I.

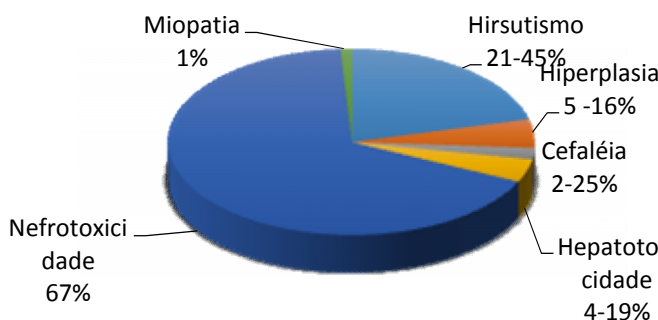


Figura I. Principais Efeitos Colaterais da CyA

### Tacrolimo

Tacrolimos (FK 506) é sintetizado pela família *Streptomyces tsukubaensis*, ele é um antibiótico macrolídico, e possui potência de 10 a 100 vezes maior que Ciclosporina no impedimento contra respostas imunes<sup>36</sup>. Atua inibindo calcineurina fosfatase, e esta inibe IL-2 que é um catalisador no processo de rejeição, bloqueando células T<sup>1</sup>. Pode ser usado na imunossupressão primária como para tratamento de rejeição celular aguda resistente a esteróides e rejeição crônica<sup>11</sup>.

O tacrolimo pode gerar efeitos tóxicos, já que seu mecanismo de ação não é específico para as células imunológicas. Os principais efeitos relacionados a toxicidades são a nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia e doenças infecciosas<sup>1</sup>.

### Fármacos antiproliferativos e antimetabólicos

#### Azatioprina

A azatioprina é um pró-fármaco derivado nitroimidazólico da mercaptopurina<sup>16</sup> atuando como um antimetabólito<sup>36</sup>. É semelhante as purinas, impedindo a produção de nucleotídeos de purina e consequentemente a mitose e proliferação celular.

Este imunossupressor é usado para prevenção da rejeição em transplante de órgãos sólidos, frequentemente em esquemas de tríplexes com glicocorticóides e inibidores de calcineurina<sup>11</sup>. Atua antagonizando metabólitos, impedindo a síntese de DNA, RNA e proteínas<sup>16</sup>.

Por mais que a azatioprina comumente seja bem tolerada, apresenta vários efeitos colaterais. O mais relevante e comum é a mielossupressão, que pode ter incidência de mais de 50% nos transplantados<sup>11</sup>. Outros efeitos incluem náuseas, vômitos, diarreia, hipotensão, bradicardia, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade, infecções, pancreatite, entre outros<sup>2</sup>.

### Micofenolato de Mofetil

O ácido micofenólico (MPA) é um pró fármaco oriundo de várias fermentações do fungo *Penicillium*<sup>16</sup>. Pacientes com transplante de órgãos sólidos utilizam MPA para tratamento de rejeição resistente associado a prednisona, e também em conjunto com tacrolimos e outros imunossupressores para impedir doença do enxerto *versus* hospedeiro<sup>36</sup>.

O ácido micofenólico é convertido pelas esterases hepáticas<sup>11</sup> inibindo reversivelmente e não competitivo a inosina monofosfato desidrogenase, a síntese de guanina que não é incorporada ao DNA<sup>17</sup>. Se não houver quantidade suficiente de inosina monofosfato desidrogenase, não terão capacidade de produzir guanina e adenina, consequentemente, reduz a proliferação de células B e T<sup>11</sup>. Os nucleotídeos guanosina ativam a produção de DNA linfocitário que é alterado com efeito antiproliferativo.

Os efeitos colaterais mais comuns são infecções oportunistas: herpes simples e candidíase; leucopenia, anemia trombocitopenia; cefaleia, febre, fadiga; diarreia, náuseas, vômitos, gastrite, entre outros<sup>16</sup>.

### Anticorpos

#### Anticorpos Policlonais

As globulinas antilinfocitária (ATL) e antitimocítica (ATG) são anticorpos de primeira geração produzidos em coelhos ou cavalos. São menos puros que os monoclonais, por isso utilizam-os como segunda opção, quando não possui disponível ou quando pacientes não podem usar anticorpos monoclonais pela presença de anticorpos neutralizantes. Em torno de 10% dos pacientes em tratamento com anticorpos policlonais apresentam febre, calafrios, trombocitopenia e hipersensibilidade à dose administrada intravenosa<sup>11</sup>.

#### Anticorpos Monoclonais Murinos

MUROMONABE CD-3 (OKT3), é uma imunoglobulina IgG, específico para anticorpo CD3 de células T humanas<sup>16</sup>, e para tratamento de rejeição aguda resistente à esteróides pós-transplante renal<sup>11</sup>. Possui especificidade do anticorpo e não causa mielossupressão<sup>16</sup>. Apresenta efeitos adversos relacionados à liberação de TNF alfa, IL-2 e INTERFERON gama, como febre, taquicardia, diarreia, náuseas, mialgias, e com menor frequência edema pulmonar e cerebral. Sua maior vantagem é que

não causa nefrotoxicidade<sup>11</sup>.

### Anticorpos monoclonais quiméricos e humanizados

Basiliximabe é um imunossupressor obtido através do DNA recombinante humano e murino. Liga-se a IL-2 inibindo-a, impedindo a ativação linfocitária mediada por este receptor, conseqüente ao sistema imunológico<sup>16</sup>. É utilizado para profilaxia da rejeição aguda pós-transplante renal, associado à glicocorticoide e ciclosporina A<sup>36</sup>.

O Basiliximabe é um anticorpo que possui 10 vezes mais afinidade pelo receptor IL-2 do que o daclizumabe<sup>11</sup>.

Os efeitos adversos incluem reações de hipersensibilidade, anafilaxia, astenia, tontura, tremor das mãos e dos pés, dor abdominal, hematoma, hiperplasia gengival, retenção urinária, entre outros.

Daclizumabe foi desenvolvido pela recombinação de DNA 90% humano e 10% murino<sup>16</sup>, essa é a principal vantagem em relação ao Basiliximabe<sup>11</sup>. Este anticorpo antagoniza o receptor IL-2 reduzindo o estímulo de respostas do sistema imuni frente aos linfócitos T. Geralmente associado a ciclosporina e a prednisona, reduzindo o risco de rejeição aguda<sup>16</sup>. A principal diferença do basiliximabe e daclizumabe é a administração<sup>36</sup>.

Seus efeitos colaterais são febre, fraqueza, cefaleia, insônia, dispnéia, taquicardia, edema pulmonar e periférico, infecções, entre outros<sup>16</sup>.

## 4. CONCLUSÃO

O transplante renal atualmente é a melhor alternativa para DRC, resultando em uma melhora na sobrevida do paciente. Apesar de apresentar inúmeros benefícios, ocorre diversas complicações, que pode estar relacionada a cirurgia, a patologias entre doador e receptor e aos imunossupressores.

A RCA, é a mais acometida, de 20% a 80% dos receptores pode adquirir esta rejeição. Os tratamentos comumente são em altas doses de glicocorticoides ou aumento da dose, ou modificação do esquema imunossupressor, no qual aumenta significativamente a probabilidade de intensificar os efeitos colaterais, principalmente nefrotoxicidade e hepatotoxicidade provenientes dos imunossupressores e aos glicocorticoides, estão relacionados ao bloqueio de reações do sistema imunológico, além de lesionar a renovação óssea, função muscular e renal.

As complicações infecciosas podem ocorrer no primeiro mês após o transplante, por infecções bacterianas; do primeiro ao sexto mês, por infecções virais, em especial por Citomegalovírus, e a partir do sexto mês, são infecções respiratórias acometidas na população em geral.

As complicações cirúrgicas muitas vezes estão asso-

ciadas ao erro técnico, porém com o aperfeiçoamento das equipes e a melhora nos esquemas de imunossupressão, tem contribuído para que esta incidência diminua, reduzindo os casos de complicações vasculares e urológicas.

## REFERÊNCIAS

- [1] Costa RDF. A influência do uso de medicamentos no monitoramento terapêutico de Tacrolimus em pacientes transplantados renais. Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 06/2012.
- [2] Portal da Saúde: DHAU Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes. 2015. [Acesso 21 Jan 2015] Disponível em [Http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=13280&Itemid=746](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=13280&Itemid=746)
- [3] Pacheco L, Garcia DV, Camara TQ. Registro Brasileiro de Transplantes: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Ano XXI nº1. 2015
- [4] Fontoura FAPA. Compreensão de vida de pacientes submetidos ao transplante renal: significados, vivências e qualidade de vida. Mato Grosso do Sul: Campo Grande. 2012.
- [5] Almeida D.E.S, Ceccato M.G.B, Júnior A.A.G, Acúrcio F.A. Avaliação normativa do processo de prescrição e dispensação de imunossupressores para pacientes transplantados renais no estado de Minas Gerais, Brasil. 2008.
- [6] Martins FPP, Gonçalves RT, Fonseca LMB, Gutfilem B. Correlação do esquema de imunossupressão com complicações pós-operatórias em transplantes renais através do uso da cintiologia renal dinâmica. 2001.
- [7] Pereira JG. Ministério da Saúde: Formulário Terapêutico Nacional: RENAME. 2010.
- [8] Halloran PF, MD, Ph D. The new england journal of medicine. Review: article drug: Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. 2004.
- [9] Mota F. Transplantação Renal: Uma história de Sucesso. 2003.
- [10] Portal DA Saúde: DHAU Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes. 2015 [Acesso 02 Jun 2015]. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sas/transplantes/sistema-nacional-de-transplantes>
- [11] Silva P, Bittencourt PL, Farías AQ, Dutra M.M., Bastos J. Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro, Brasil. Editora Guanabara Koogan. 2010
- [12] Corrêa APA. Complicações em pacientes transplantados renais internados em um hospital universitário do sul do Brasil. Rio Grande do Sul: Porto Alegre. 2011.
- [13] Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Minas Gerais: NIEPEN da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF e Fundação IMEPEN. 2010.
- [14] Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, Almeida EC., Mafra D, Costa DMN, Gonçalves J.A., et al. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. Minas Gerais: NIEPEN – Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora; e Fundação IMEPEN, Juiz de Fora. 2004.

- [15] Manfro RC, Carvalho GF. Simpósio sobre Transplantes: Transplante renal. Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2003.
- [16] Korolkovas A. Dicionário Terapêutico Guanabara DTG. Edição 2012/2013. Rio de Janeiro: RJ. Editora Guanabara Koogan. 2013.
- [17] Conrad AT. Análise do custo econômico do transplante renal. Rio Grande do Sul: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul: Faculdade de Medicina, Porto Alegre. 2014.
- [18] Abul K, Abbas AH. Imunologia Celular e Molecular. Editora Saunders. 2005
- [19] Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Prova Cruzada (Crossmatch) para transplante, 2015. [Acesso 23 Jun 2015]. Disponível em <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/u/Wn>
- [20] Costa YRF. A transplantação renal, O Pós-Transplante Imediato. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2009.
- [21] Brahm MMT. Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2012.
- [22] Manfro RC. Manejo da doença crônica do enxerto renal. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2011.
- [23] Lucena AF, Echer IC, Assis MCS, Ferreira SAL, Teixeira CC, Steinmetz LQ. Complicações infecciosas no transplante renal e suas implicações às intervenções de enfermagem: revisão integrativa. 2013.
- [24] Pestana JOM, Filho APS, Melaragno CS. Transplante renal. Ajzen, H, Schor N. Nefrologia-Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. Barueri: Editora Manole, 2005.
- [25] Moura LRR, Júnior MSD, Matos AC, Silva AP. Lesão de Isquemia e Reperusão no Transplante Renal: Paradigmas Hemodinâmico e Imunológico. 2015.
- [26] Sousa A, Magalhães MM, Samapio MJ, Correia AM, Costa AG, PENA JR. Unidade de Transplantação Renal da Cruz Vermelha Portuguesa e Centro de Virologia do Instituto Português de Oncologia. Lisboa. 1991.
- [27] Camargo LFA, Granato CFH, Tomyama HT, Cobo E, Ajzen H, Pestana JOM. Infecção pelo citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante renal: Estudo de 20 casos. 1996.
- [28] Hossne RS, Prado RG, Neto AB. Colite por Citomegalovírus em Paciente Transplantada Renal – Relato de Caso e Revisão da Literatura. 2007.
- [29] Noronha IL, Ferraz AS, Filho APS, Saitovich D, Carvalho DBM., Paula F J, Campos H, Ianhez LE. Diretrizes em Transplante Renal: Diretrizes para condutas médicas. Projeto Diretrizes, Conselho Federal de Medicina, Associação Médica Brasileira. 2002. [Acesso 23 Jun 2015]. Disponível em <http://www.jbn.org.br/img/tx.htm>
- [30] Noronha IL, Ferraz AS, Filho APS, Saitovich D, Carvalho DBM, Paula FJ, Campos H, et al. Diretrizes em foco: Transplante Renal: Complicações Cirúrgicas. 2007.
- [31] Fernandes RC. Urologia Fundamental: Transplante Renal. CAP 11, PÁG 112-117. São Paulo. Editora Planmark 2010.
- [32] Ribeiro IVSS. Complicações urológicas do transplante renal: factores de risco e influência na sobrevivência do enxerto. Faculdade de medicina da universidade de coimbra, 2010.
- [33] Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. 2008; 15(3):152-5.
- [34] Buarque MNAP. Diabetes mellitus após transplante renal e fatores associados ao seu desenvolvimento em um serviço de referência do estado do Ceará. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina. 2012.
- [35] Cipriani R, Farias MLFF. Osteoporose Após Transplante de Órgãos Sólidos. Rio de Janeiro: Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2004.
- [36] Katzung BGSB. Farmacologia Básica e Clínica. São Paulo: SP, Editora MCGRAW-HILLINTERAMERICANA. 2007.
- [37] Gallardo CD. Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores. Revista Chilena de Reumatología. 2008.
- [38] Berne RM, Levy MN. Fisiologia, 4ª ed. Rio de Janeiro: RJ. Editora Guanabara. 2000.
- [39] Garcia SC, Lopes LS, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. 2004.

