



**U.PORTO**

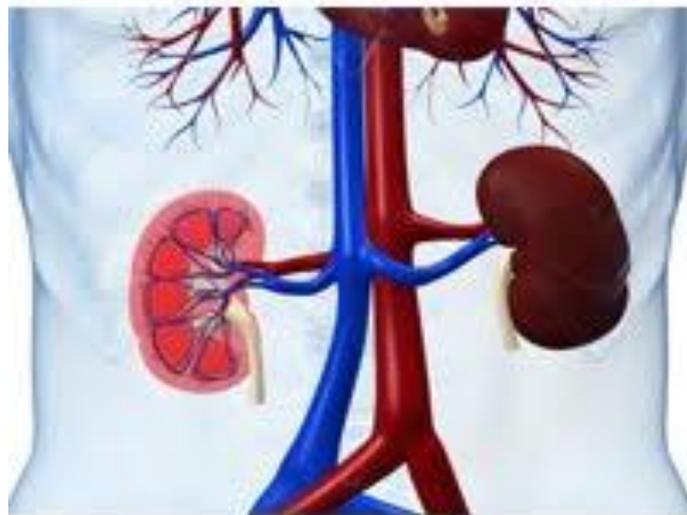
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do  
Porto

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano profissionalizante

2013/2014

**Sobrevida do enxerto renal a longo prazo:  
Factores envolvidos e estratégias terapêuticas**

Artigo de revisão bibliográfica



Autora: Raquel Brígida Heleno Pinheiro

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Maria Manuela Barbosa de Almeida

Junho 2014

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

**Autora:** Raquel Brígida Heleno Pinheiro

**Categoria:** 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

**Endereço:** Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

**Orientadora:** Dr.<sup>a</sup> Maria Manuela Barbosa de Almeida

**Categoria:** Professora afiliada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e Assistente hospitalar graduada de Nefrologia.

## Índice

Lista de abreviaturas	5
Resumo	7
Abstract	8
Introdução	9
Factores envolvidos na falência do enxerto renal a longo prazo	10
Lesão crónica do enxerto renal	10
Factores implicados	10
Diagnóstico	21
Diagnóstico diferencial	23
Morte do receptor com enxerto funcionante	24
Doença cardiovascular	24
Infecções	25
Neoplasias	26
Estratégias terapêuticas para aumentar a sobrevida do enxerto a longo prazo	27
Estratégias gerais	27
Optimização da escolha do dador	27
Minimização do tempo de isquemia	27
Verificação e incentivo da compliance	28
Minimização da nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina	29
Controlo de factores de risco cardiovasculares	30
Prevenção da infecção	32
Estratégias inovadoras	32
Intervenções sobre a rejeição mediada por anticorpos	32
Indução de tolerância	34

Conclusão	39
Bibliografia	40
Agradecimentos	46

## **Lista de abreviaturas**

AECD: anticorpos específicos contra o dador

AFE: atraso na função do enxerto

CDC: crossmatch da citotoxicidade dependente do complemento

CMV: citomegalovírus

CrP: creatinina plasmática

DCE: disfunção crónica do enxerto

DCV: doença cardiovascular

DM: diabetes mellitus

ER: enxerto renal

FI/AT: fibrose intersticial e atrofia tubular

FR: função renal

HDL: high density lipoprotein

HLA: human leukocyte antigen

HTA: hipertensão arterial

IC: inibidores da calcineurina

I/R: isquemia/reperfusão

IT: indução de tolerância

LCER: lesão crónica do enxerto renal

MREF: morte do receptor com enxerto funcionante

mTOR: mammalian target of rapamycin

NCE: nefropatia crónica do enxerto

PRA: panel reactive antibody

RA: rejeição aguda

RANTES: Normal T cell expressed and secreted

RC: rejeição crónica

RCMA: rejeição crónica mediada por anticorpos

RMA: rejeição mediada por anticorpos

TA: tensão arterial

TFG: taxa de filtração glomerular

TGF- $\beta$ : factor de crescimento tumoral beta

TR: transplante renal

## Resumo

O transplante renal é o melhor tratamento de substituição renal para os doentes com doença renal terminal, possibilitando-lhes uma maior longevidade e qualidade de vida. Ao longo dos anos ocorreu um aumento da sobrevida a curto prazo do enxerto renal. Contudo, não ocorreram mudanças significativas na sobrevida do enxerto a longo prazo. O objectivo deste trabalho é demonstrar os factores envolvidos na perda do enxerto renal a longo prazo e as estratégias terapêuticas para a prevenir. As principais causas de perda do enxerto a longo termo são a morte do receptor com enxerto funcionante e a lesão crónica do enxerto. A morte do receptor com enxerto funcionante deve-se, principalmente, à doença cardiovascular, mas também às infecções e neoplasias. A etiologia da lesão crónica do enxerto envolve factores imunológicos [baixa compatibilidade HLA (human leukocyte antigen), rejeição crónica mediada por anticorpos] e não imunológicos (nefrototoxicidade dos inibidores de calcineurina, hipertensão arterial, infecções).

As intervenções terapêuticas que poderão aumentar a sobrevida do enxerto renal a longo termo incluem: minimização da lesão por isquemia/reperfusão, melhor compatibilidade HLA, vigilância imunológica do receptor, desenvolvimento de imunossuppressores não nefrotóxicos, controlo e tratamento dos factores de risco cardiovascular, profilaxia da infecção e incentivo da compliance. O desenvolvimento de estratégias terapêuticas para prevenir ou tratar a rejeição mediada por anticorpos é premente. O desenvolvimento de técnicas de dessensibilização e a emergência de métodos sensíveis para detectar anticorpos específicos contra o dador (como o *Luminex*) permitiu a transplantação de doentes com elevada sensibilização HLA. A indução da tolerância ao enxerto é uma estratégia terapêutica inovadora, estando ainda em investigação.

**Palavras-chave:** transplante renal, lesão crónica do enxerto, fibrose intersticial e atrofia tubular, rejeição do enxerto, anticorpos anti - dador, imunossupressão, inibidores da calcineurina, compatibilidade HLA, factores de risco cardiovasculares, indução de tolerância.

## **Abstract**

Renal transplantation is the best renal replacement therapy to patients with end-stage renal disease and is associated with improved survival and better quality of life. During the past years there has been an improvement in the short term renal graft survival. Despite this, long term graft loss remains substantial.

The aim of this review is to demonstrate the factors that are involved in long term allograft loss and what can be done to prevent that. The major causes of long term graft loss are death with functioning graft and chronic graft injury. Death with functioning graft is mainly due to cardiovascular disease, but also to infection and malignancy. The factors contributing to chronic graft injury can be immunological (low HLA compatibility, chronic antibody mediated rejection) and non-immunological (calcineurin inhibitors toxicity, arterial hypertension, infections).

Therapeutic interventions to improve long term graft survival may include: minimization of ischemia-reperfusion injury, HLA compatibility optimization, immunological vigilance of the receptor, development of non nephrotoxic immunosuppressive agents, treatment of cardiovascular risk factors and prophylaxis of infection and improvement of compliance. The enhancement of therapeutic strategies to prevent or treat antibody mediated rejection is also very important. The development of desensitization techniques and the emergence of sensitive techniques to detect donor specific antibodies (such as Luminex) has enabled transplantation to be performed in HLA sensitized patients. The induction of allograft tolerance is an innovative therapy, which is under investigation.

**Keywords:** Renal transplantation, chronic allograft injury, interstitial fibrosis and tubular atrophy, allograft rejection, antidonor antibodies, immunosuppression, calcineurin inhibitors, HLA compatibility, cardiovascular risk factors, tolerance induction.

## Introdução

O transplante renal (TR) é a melhor terapêutica para os doentes com insuficiência renal crónica terminal, possibilitando uma melhor qualidade de vida e sobrevida, comparativamente à terapêutica dialítica.<sup>(1)</sup> Ao longo dos anos ocorreu um aumento da sobrevida do enxerto renal (ER) a curto prazo, devido à melhoria das técnicas cirúrgicas e da imunossupressão. Contudo, não se verificaram alterações significativas na sobrevida deste a longo prazo. Isto deve-se, principalmente, à morte do receptor com enxerto funcionante (MREF) e à lesão crónica do enxerto renal (LCER).<sup>(2)</sup> A principal causa de MREF é a doença cardiovascular (DCV), seguida pela infecção e neoplasia. Os factores associados à LCER podem ser imunológicos e não imunológicos.<sup>(3)</sup>

A identificação das vias patológicas responsáveis pela perda do ER a longo prazo e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que aumentem a duração e qualidade do mesmo é um objectivo prioritário na medicina do TR. A rapidez de crescimento da lista de TR e a escassez de dadores tornam crucial o desenvolvimento de estratégias que aumentem a sobrevida e funcionalidade do enxerto.<sup>(1)</sup> Neste sentido, é importante a adopção de medidas como minimização do dano associado à isquemia/reperfusão (I/R), melhor compatibilidade HLA dador - receptor, vigilância imunológica do receptor, desenvolvimento de imunossuppressores não nefrotóxicos, controlo de factores de risco cardiovasculares, screening da infecção, incentivo da compliance, entre outras.<sup>(3)</sup> O desenvolvimento de métodos mais sensíveis para detecção de anticorpos específicos contra o dador (AECD) bem como de estratégias de dessensibilização são importantes para o tratamento da rejeição mediada por anticorpos (RMA), que se tem revelado um mecanismo importante de perda do enxerto. A indução da tolerância (IT) ao enxerto é uma estratégia terapêutica inovadora, ainda em investigação.

## Factores envolvidos na falência do enxerto renal a longo prazo

### 1) Lesão crónica do enxerto

#### Factores implicados

A LCER é uma entidade multifactorial, caracterizada por declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG), normalmente associada a proteinúria e hipertensão arterial (HTA).<sup>(4)</sup> As alterações crónicas do enxerto representam os efeitos do dano cumulativo causado por um conjunto de mecanismos imunológicos e não imunológicos dependentes do tempo, combinados com uma capacidade de resposta deficitária pelo enxerto.<sup>(5)</sup>

As alterações patológicas características da LCER envolvem todas as partes do parênquima renal e incluem fibrose intersticial crónica, atrofia tubular, glomeruloesclerose e espessamento fibroso da íntima das artérias de grande e médio calibre.<sup>(3)</sup> A classificação de *Banff*, representada no quadro 1, é uma classificação das alterações patológicas do ER, permitindo uma análise histológica estandardizada da patologia do ER. Esta classificação inclui várias causas de LCER.<sup>(3)</sup>

#### Classificação de *Banff* da patologia do enxerto renal

##### 1- Normal

##### 2- Rejeição mediada por anticorpos

Documentação de anticorpos circulantes contra o dador e Cd4 ou patologia do enxerto.

Deposição de Cd4 sem evidência morfológica de rejeição activa (Cd4+)

Anticorpos circulantes anti-dador, sem sinais de rejeição aguda ou crónica mediada por células T ou rejeição mediada por anticorpos.

##### Rejeição aguda mediada por anticorpos

Cd4+, presença de anticorpos circulantes contra o dador, evidência morfológica de lesão aguda do enxerto, tal como:

I-Inflamação mínima tipo NTA \*

II-Inflamação capilar e glomerular e/ou trombose

III-Inflamação arterial

### **Rejeição crónica mediada por anticorpos**

Cd4+, presença de anticorpos circulantes contra o dador, evidência morfológica de lesão do enxerto, tal como:

Duplo contorno da membrana basal glomerular e/ou múltiplas camadas da membrana basal dos capilares peritubulares e/ou fibrose intersticial e atrofia tubular e/ou espessamento fibroso da íntima.

### **3- Alterações borderline**

Suspeita de rejeição aguda mediada por células T;

Tubulite focal sem arterite da íntima.

### **4- Rejeição mediada por células T**

#### **Rejeição aguda mediada por células T (Tipo):**

IA- Infiltração intersticial e tubulite moderada

IB- Infiltração intersticial e tubulite severa

IIA- Arterite da íntima leve a moderada

IIB- Arterite da íntima severa

III- Arterite transmural e/ou alteração fibrinóide e/ou necrose do músculo liso

#### **Rejeição crónica mediada por células T**

Arteriopatia crónica do enxerto

Fibrose arterial com infiltração celular mononuclear na fibrose

### **5- Fibrose intersticial e atrofia tubular, sem etiologia específica (conhecida previamente como Nefropatia crónica do enxerto)**

I-Fibrose intersticial e atrofia tubular leve (<25% da área cortical)

II-Fibrose intersticial e atrofia tubular moderada (26-50% da área cortical)

III-Fibrose intersticial e atrofia tubular severa (>50% da área cortical)

### **6- Alterações que não são devidas à rejeição aguda ou crónica**

Quadro 1- Adaptado da classificação de *Banff* da patologia do enxerto renal. (2007 update da classificação de 1997.)<sup>(3)</sup> NTA \*: necrose tubular aguda.

A LCER parece ser o resultado de um conjunto de danos que levam à perda progressiva de nefrónios. A lesão do enxerto ocorre em duas fases distintas: uma precoce, envolvendo mecanismos de lesão por I/R, rejeição aguda e subclínica e uma tardia, na qual ocorre lesão nos compartimentos microvasculares, levando a fibrose intersticial progressiva, atrofia tubular e glomeruloesclerose.<sup>(3)</sup> Estas alterações são mediadas, principalmente, pelos efeitos da toxicidade dos inibidores da calcineurina (IC) e pela inflamação subclínica persistente e progressiva. A fibrose intersticial e atrofia tubular (FI/AT) representa a via final de um conjunto de lesões infligidas ao nefrónio.<sup>(3,6)</sup>

Múltiplos factores imunológicos e não imunológicos parecem contribuir para o desenvolvimento da LCER.

➤ Factores não imunológicos

Lesão por isquemia - reperfusão

A lesão causada pela I/R parece ser um factor de risco crítico para o atraso de função e disfunção crónica do enxerto (DCE). A sobrevida do enxerto é menor quanto maior for o tempo de isquemia e isto verifica-se, após ajuste para outros factores como o tipo de dador, idade do receptor e incompatibilidade HLA.<sup>(3)</sup> A lesão começa no órgão do dador como resultado da instabilidade hemodinâmica causada pela morte cerebral e continua a ocorrer, como resultado do armazenamento a frio e da isquemia quente durante a anastomose do enxerto.<sup>(7)</sup>

Este tipo de lesão pode ser um factor no dano mediado pelo sistema imune, uma vez que, a isquemia e o dano oxidativo resultante da reperfusão estão associados à activação da resposta imune inata (células apresentadoras de antígenos e receptores *Toll-like*) e adaptativa, com libertação de citocinas inflamatórias, que podem levar à rejeição aguda (RA) e à FI/AT.<sup>(3)</sup> A lesão por I/R pode resultar clinicamente no atraso de função do enxerto (AFE) e histologicamente na necrose tubular aguda.<sup>(7)</sup>

Características do dador

Os rins de dadores idosos ou muito jovens têm menor número de nefrónios funcionantes e sobrevivem menos quando transplantados.<sup>(8)</sup> Os transplantes com dadores vivos ou cadáveres com mais de 50 anos, particularmente mais de 65 anos, têm

piores resultados.<sup>(8)</sup> Nos últimos anos, tem aumentado a idade dos doadores e dos receptores de TR, o que pode ter um impacto negativo nos resultados do transplante.<sup>(8)</sup> Os factores associados à menor sobrevida do enxerto a longo prazo proveniente de doadores idosos incluem: menor capacidade de resposta à lesão, capacidade limitada para reparar o dano estrutural ou amplificação de lesão externa devido a anormalidades estruturais pré-existentes.<sup>(3)</sup> Os transplantes com doadores cadáveres com menos de 5 anos também estão associados a piores resultados, o que poderá reflectir, para além da menor quantidade de nefrónios, maiores taxas de complicações técnicas.<sup>(8)</sup>

O desequilíbrio entre as necessidades metabólicas/excretoras do receptor e do ER poderá ter um papel no desenvolvimento de DCE. A menor massa de nefrónios pode ser consequência do dano isquémico peri-operatório e de fármacos nefrotóxicos ou pode ser consequência da diferença de tamanho dador - receptor. Consequentemente, pode ocorrer hiperfiltração, glomerulosclerose progressiva e falência do enxerto.<sup>(8)</sup>

O tipo de dador é um dos factores preditivos mais importantes da sobrevida do enxerto a longo prazo.<sup>(8)</sup> Os receptores de rins provenientes de doadores vivos têm menor falência do enxerto a longo prazo e menor evidência histológica de LCER.<sup>(3)</sup> Os benefícios dos enxertos de doadores vivos verificam-se quer se trate de um dador relacionado ou não e parecem ser, em parte, não mediados imunologicamente. Os melhores resultados com rins de doadores vivos reflectem vários factores, nomeadamente: melhor qualidade do rim proveniente de um dador vivo saudável, ausência de morte cerebral, os benefícios de uma cirurgia electiva e não de urgência, ausência ou diminuição da lesão por I/R e maior massa renal transplantada.<sup>(8)</sup>

Nos Estados Unidos, a sobrevivência de enxertos provenientes de doadores cadáveres afro-americanos é pior, comparativamente à dos enxertos de doadores caucasianos, o que poderá estar relacionado com uma menor quantidade de nefrónios dos primeiros.<sup>(8)</sup> Os enxertos provenientes de doadores cadáveres femininos parecem ter sobrevida ligeiramente pior, particularmente em homens.<sup>(8)</sup> Isto reflecte, possivelmente, uma menor quantidade de nefrónios.<sup>(8)</sup>

O aumento do número de doentes à espera de TR e a diminuição do número de doadores nos últimos anos, levou a uma maior utilização de rins de doadores com critérios expandidos (mais de 60 anos ou entre 50 e 59 anos com 2 ou mais factores de risco:

acidente cerebrovascular como causa de morte, história de hipertensão e nível de creatinina superior a 1,5mg/dL). Os enxertos provenientes destes doadores têm menor sobrevida.<sup>(9)</sup> Isto poderá dever-se a menor TFG destes rins e ao seu uso preferencial em receptores idosos, que têm maior taxa de mortalidade pós-transplante.<sup>(8)</sup>

### Características do receptor

A sobrevida do ER é geralmente pior nos doentes com menos de 17 anos e nos com mais de 65 anos.<sup>(8)</sup> Nos mais jovens isto deve-se, principalmente, à trombose de vasos, RA e falta de compliance. Por outro lado, a RA é menos frequente nos idosos. A MREF é mais comum com o aumento da idade do receptor. A idade avançada do doador e do receptor são factores de risco independentes para a sobrevida do enxerto.<sup>(8)</sup>

Os doentes afro-americanos sobrevivem menos e têm menor sobrevida do enxerto. Isto poderá dever-se ao maior risco de rejeição, a polimorfismos HLA diferentes dos caucasianos, à diferente farmacocinética dos imunossuppressores, hipertensão e à falta de compliance. Para além disso, o transplante com enxertos de doadores vivos é menos comum nos afro-americanos, sendo este um aspecto potencial de intervenção para melhorar os resultados do TR nestes indivíduos.<sup>(8)</sup>

A sobrevida de enxertos de doadores vivos parece ser superior nos receptores masculinos do que nos receptores femininos. As mulheres têm um maior grau de sensibilização aos antigénios HLA e possivelmente não-HLA (devido à gravidez e transfusões) e um maior risco de RA, ambos associados à falência do enxerto.<sup>(8)</sup>

### Compliance

A falta de compliance tem sido reconhecida como uma causa major de rejeição e perda do enxerto. A adesão pode ser quantificada de várias formas: como percentagem de toma dos fármacos prescritos, *timing* adequado da toma ou o número de vezes que o fármaco não foi tomado num período de tempo. As taxas de adesão à terapêutica diminuem dramaticamente seis meses após o transplante.<sup>(10)</sup>

A RMA é comum entre os doentes não aderentes, e uma vez que, os AECD são marcadores de mau prognóstico, parece provável que o desenvolvimento de anticorpos possa estabelecer a ligação entre falta de compliance e falência tardia do enxerto.<sup>(10)</sup>

A compreensão dos comportamentos dos doentes, percepções, experiências e respostas ao tratamento imunossupressor poderá ajudar a criar estratégias que resolvam a falta de adesão.<sup>(10)</sup> No quadro 2 estão mencionadas variáveis importantes de adesão e falta desta.

<b>Factores de risco associados à adesão e falta de adesão com a imunossupressão</b>	
<b>Adesão</b>	<b>Não adesão</b>
Doente mais velho (mais de 40 anos); sexo feminino; raça caucasiana; bom suporte social.	Doente mais novo (menos de 25 anos); sexo masculino; não caucasiano; pouco suporte social.
Bom <i>insight</i> da sua doença; percepção positiva dos benefícios do tratamento; educação relativamente à doença e ao tratamento; ausência de doença psicológica ou psiquiátrica.	Fraco <i>insight</i> da doença; má percepção dos benefícios do tratamento; falta de educação sobre a doença e tratamento; presença de doença psicológica ou psiquiátrica.
Boa relação médico-doente; regimes de tratamento mais simples; menor toxicidade medicamentosa e menos efeitos secundários;	Má relação médico-doente; regimes de tratamento complexos; maior toxicidade medicamentosa e mais efeitos secundários.
Cobertura pelos cuidados de saúde; acesso a cuidados de saúde; transporte disponível.	Falta de cobertura pelos cuidados de saúde; impedimentos relativos ao custo da medicação (desemprego, maior distância geográfica); fraca acessibilidade a transporte.
Doente com diabetes mellitus	Doente sem diabetes mellitus
Menor tempo decorrido desde o transplante	Maior período de tempo decorrido desde o transplante

Quadro 2- Factores de risco associados à adesão e falta de adesão com a imunossupressão, adaptado do artigo «*Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney*

*transplantation».*<sup>(10)</sup>

### Toxicidade dos inibidores da calcineurina

A nefrotoxicidade dos IC contribui para o aparecimento e progressão da nefropatia crónica do enxerto (NCE), afectando todos os compartimentos histológicos do rim transplantado. A hialinose arteriolar é a característica diagnóstica mais sugestiva de nefrotoxicidade por IC, mas pode estar presente noutras situações.<sup>(3,11)</sup> O excesso de produção de TGF- $\beta$  (factor de crescimento tumoral beta) é considerado um factor etiológico relevante na toxicidade por estes fármacos, levando também a fibrose progressiva.<sup>(12)</sup>

### Nefropatia por poliomavírus

O vírus BK é um poliomavírus de elevada prevalência, baixa morbidade, latência longa e reactivação assintomática em indivíduos imunocompetentes.<sup>(13)</sup> A terapêutica imunossupressora (TI) potente, possibilita a reactivação assintomática da infecção primária.<sup>(3)</sup> O tacrolimus, especialmente em combinação com o micofenolato de mofetil tem sido associado à indução da nefropatia por BK.<sup>(14)</sup> A disfunção do enxerto ocorre em 1 a 10% dos casos de nefropatia do enxerto por poliomavírus.<sup>(13)</sup> A nefropatia por BK normalmente apresenta-se com disfunção do enxerto subaguda e progressiva. O diagnóstico é estabelecido por achados característicos na biópsia do enxerto, particularmente, pelos resultados imuno - histoquímicos.<sup>(15)</sup>

### Doença glomerular recorrente ou de novo

Apesar do TR poder restabelecer a função do rim ao receptor, não remove, necessariamente, a causa da doença renal inicial do doente. As glomerulopatias são as doenças que afectam a maior parte dos doentes candidatos a TR. Quanto mais tempo o enxerto sobreviver maior é a probabilidade de ser afectado pela recorrência. À medida que a sobrevida do enxerto tem aumentado, ao longo dos anos, devido a TI mais eficaz, a incidência de recorrência tem também aumentado.<sup>(16)</sup> A doença glomerular recorrente é diagnosticada após exclusão de doença transmitida pelo dador e de glomerulonefrite de novo. Tem um impacto negativo na sobrevida do enxerto e causa 8,4% das perdas do enxerto aos 10 anos, em doentes com insuficiência renal devido a glomerulonefrite.<sup>(13)</sup> A

glomerulonefrite de novo pode afectar o rim transplantado, embora isso seja incomum. Tal como a doença recorrente, a sua prevalência parece aumentar com o tempo após o transplante.<sup>(16)</sup>

### Atraso na função do enxerto

O AFE é definido como disfunção do ER, com necessidade de diálise na primeira semana após o transplante. Afecta aproximadamente 20% dos enxertos de dadores cadáveres.<sup>(8)</sup> Os principais factores de risco para AFE são: o aumento do tempo de isquemia quente e fria, co-morbilidades do dador e idade do dador superior a 50 anos.<sup>(3)</sup> A lesão por I/R pode levar à sobre regulação de antigénios HLA e citocinas pro-inflamatórias, que predis põem à RA.<sup>(3)</sup> De facto, o impacto negativo do AFE na sobrevida do mesmo pode ser explicado, em parte, pela elevada incidência de RA nestes casos.<sup>(8)</sup> A associação com idade avançada do dador pode ser explicada por um menor número de nefrónios funcionantes e pelo facto de os dadores idosos serem mais susceptíveis à lesão por I/R e aos efeitos vasoconstritores dos IC.<sup>(17)</sup>

### Proteinúria

A proteinúria é um factor de risco independente de perda do enxerto e sobrevivência do doente.<sup>(6)</sup> Mesmo baixos níveis de proteinúria (150-500mg/dia) estão associados a menor sobrevida do enxerto.<sup>(18)</sup> A proteinúria pode ser apenas um marcador de lesão renal, contudo, é possível que, por si só, possa acelerar a perda do enxerto, juntamente com outros factores patogénicos.<sup>(8)</sup> A reabsorção de quantidades excessivas de proteínas pelas células do túbulo proximal leva à libertação de mediadores inflamatórios pelas células tubulares com conseqüente lesão intersticial.<sup>(19)</sup> A proteinúria está também associada a um maior risco de mortalidade e de eventos cardiovasculares.<sup>(18)</sup> Contudo, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na contribuição da proteinúria para o aumento de risco de mortalidade cardiovascular permanecem desconhecidos.<sup>(20)</sup>

#### ➤ Factores imunológicos

### Rejeição aguda

A transplantação causa uma resposta imune contra os antigénios do dador. A RA é o principal factor de risco para a rejeição crónica (RC) e perda do enxerto.<sup>(8)</sup> Contudo,

nem todos os episódios de RA levam a RC, uma vez que, o tipo, severidade do compromisso da função renal (FR) na altura do diagnóstico de rejeição, número e altura em que ocorre a rejeição determinam o *outcome*.<sup>(19)</sup> A altura em que ocorre o primeiro episódio de RA tem impacto na sobrevida do enxerto a longo prazo.<sup>(19)</sup> A RA tardia do enxerto (que surge 3 meses após o transplante) é mais preditiva de NCE do que a RA precoce.<sup>(21)</sup> RA tardia é com frequência severa e difícil de reverter e está associada a um elevado risco de perda do enxerto. Os rins ficam irreparavelmente danificados, ocorrendo RC persistente, seguida de declínio progressivo da FR.<sup>(6)</sup> Ocorre inflamação activa e lesão tubulointersticial crónica, que frequentemente envolve anticorpos contra o ER. Pode desenvolver-se em receptores com um elevado grau de imunidade contra o enxerto, naqueles que receberam doses reduzidas de TI ou que não aderiram à terapêutica.<sup>(22)</sup> Os episódios de RA em que há retorno à função do enxerto para a prévia ao episódio de rejeição têm pouco impacto na sobrevida do enxerto a longo prazo.<sup>(8)</sup>

A rejeição vascular aguda está implicada no desenvolvimento tardio de RC do enxerto. Na rejeição vascular ocorre uma destruição do endotélio significativa, que leva a alterações degenerativas da parede vascular, o que contribui para a progressão da NCE.<sup>(23)</sup> A rejeição vascular é um fenómeno grave, que não responde à terapêutica com glucocorticóides, necessitando de terapêutica com imunossuppressores mais agressivos.<sup>(22)</sup>

### Rejeição subclínica

A rejeição subclínica do enxerto é definida histologicamente como RA sem ocorrência de disfunção renal.<sup>(3)</sup> É clinicamente distinta da RA, uma vez que, nesta há um rápido compromisso da FR.<sup>(13)</sup> A rejeição subclínica está associada à NCE, sendo que, quando não tratada leva à lesão tubulointersticial permanente e fibrose e está associada a um pior prognóstico.<sup>(3,13)</sup> Um aumento da imunossupressão e o controlo da rejeição subclínica resultam numa menor lesão tubulointersticial.<sup>(13)</sup>

### Rejeição crónica

- Mediada por anticorpos

Um dos mais importantes e recentes avanços na TR tem sido a demonstração do

impacto patológico dos anticorpos anti – HLA e a sua associação com a RMA. Existem evidências que sugerem que os AECD são largamente responsáveis pela deterioração crónica do enxerto.<sup>(1)</sup> A rejeição crónica mediada por anticorpos (RCMA) é, correntemente, reconhecida como sendo uma das mais sérias complicações do ER, levando a numerosas perdas do mesmo.<sup>(24)</sup>

Os anticorpos que podem mediar a rejeição incluem aqueles contra as moléculas HLA, células endoteliais e antígenos do grupo sanguíneo ABO.<sup>(22)</sup> O complexo de histocompatibilidade principal é a região genética que codifica os principais antígenos do transplante e é o principal alvo da resposta imune após o transplante, estando a incompatibilidade HLA associada a menor sobrevida do enxerto a longo prazo.<sup>(19,25)</sup>

A RCMA ocorre quando anticorpos específicos pré-existentes contra o dador, ou anticorpos novos que surgem após o transplante se depositam no endotélio e activam o complemento e a coagulação.<sup>(6)</sup> A sensibilização ocorre quando os doentes desenvolvem anticorpos anti - HLA, como resultado de gravidez, transfusões sanguíneas ou transplantes prévios.<sup>(1)</sup> A perda prévia de um enxerto tornou-se a principal causa de sensibilização anti-HLA.<sup>(26)</sup> Se transplantados, estes doentes têm um maior risco de episódios de RA e crónica mediada por anticorpos e têm menor sobrevivência do enxerto, comparativamente aos doentes sem sensibilização HLA.<sup>(1)</sup>

Os AECD, existentes previamente ao transplante ou originados de novo são factor de risco para perda precoce do enxerto, rejeição hiperguda e uma maior incidência de disfunção e diminuição da sobrevida do enxerto.<sup>(1,3)</sup> Estes anticorpos ligam-se à microvasculatura do enxerto, o que, por sua vez, activa a via clássica do complemento e modula a biologia das células dos vasos. As lesões causadas por estes processos tornam-se gradualmente irreversíveis e comprometem de forma permanente a função do enxerto.<sup>(1)</sup>

Os critérios diagnósticos aceites para a RCMA incluem: AECD circulantes, deposição capilar de Cd4 e glomerulopatia do transplante com alterações microvasculares.<sup>(6)</sup>

Apesar de os critérios de *Banff* requerem positividade de Cd4 para o diagnóstico de RMA, tem-se tornado claro, ao longo dos anos, que a presença de Cd4 não é completamente específica nem sensível o suficiente para o diagnóstico de RMA.<sup>(1)</sup> A

possibilidade de existir uma forma de RMA Cd4 negativa emergiu em 2009, devido a estudos que mostraram que, doentes sem deposição de Cd4 e com AECD e inflamação microvascular progrediram para glomerulopatia do transplante. As alterações da microcirculação e a presença de AECD classe II foram preditivos de progressão para RCMA, independentemente do status de Cd4.<sup>(1)</sup> Deste modo, uma das questões colocadas no consenso de 2011 sobre a classificação de *Banff* foi de que forma a RMA Cd4 negativa deverá ser integrada na classificação de *Banff* e quais deverão ser os limiares para critérios morfológicos (inflamação microvascular) e AECD.<sup>(1)</sup>

A RMA pode manifestar-se de forma indolente. Apesar de a terapêutica corrente ser capaz de reverter um episódio de RA, ela normalmente falha na depleção de células plasmáticas do baço e medula óssea dos doentes. Consequentemente, AECD permanecem na circulação e são responsáveis por uma forma mais lentamente progressiva de lesão mediada por anticorpos, caracterizada por glomerulite, inflamação dos capilares peritubulares e deposição de Cd4 nos capilares peritubulares.<sup>(1)</sup>

A RMA pode ser considerada um processo contínuo. Durante o primeiro ano após o transplante, ocorrem oscilações consideráveis no estado humoral do doente. Estas oscilações caracterizam-se por flutuações nos AECD, deposição de Cd4, glomerulite e capilarite. A RMA de início precoce (surge durante o primeiro ano após o transplante) é observada predominantemente em doentes com AECD pré-formados. A RMA de início tardio está associada à produção de novo de AECD, sendo a imunossupressão inadequada e a falta de compliance factores implicados no seu desenvolvimento.<sup>(11,27)</sup> Os AECD de novo são maioritariamente classe II e estão associados a pior prognóstico do que os AECD classe I.<sup>(1)</sup>

A glomerulopatia do transplante é um padrão morfológico de LCER, na qual não são detectáveis complexos imunes. Esta glomerulopatia é largamente aceite como a principal manifestação da RCMA, sendo a maior parte dos anticorpos contra antígenos HLA II. Esta entidade afecta a microcirculação renal (glomerular e capilares peritubulares). A morfologia predominante é a remodelação do endotélio, com duplicação das membranas basais dos capilares. As manifestações clínicas surgem geralmente seis meses após o transplante e consistem na perda progressiva de função do enxerto, proteinúria e HTA.<sup>(28)</sup> A glomerulopatia do transplante é uma causa importante de disfunção tardia e perda do ER. Esta glomerulopatia parece ser mais frequente em

doentes sensibilizados.<sup>(3)</sup>

➤ Mediada por células T

A lesão crónica mediada por células T caracteriza-se, histologicamente, pela presença de fibrose arterial da íntima com infiltração mononuclear, áreas de fibrose e formação de neoíntima.<sup>(4)</sup> Normalmente, apenas uma pequena porção de células T responde a um antigénio específico. Contudo, a proporção de células T que respondem ao antigénio num transplante é maior.<sup>(22)</sup> Os linfócitos T do receptor podem ser activados por antigénios apresentados por células apresentadoras de antigénios do dador (via directa) ou do receptor (via indirecta). Inicialmente, apenas uma pequena quantidade de células T reconhece antigénios de forma indirecta. No entanto, a via indirecta torna-se progressivamente mais importante na lesão do enxerto a longo prazo, após o desaparecimento das células apresentadoras de antigénios do dador.<sup>(22)</sup> A resposta imune celular pode persistir a longo prazo, após o TR, activada pela via directa e indirecta, estando associada a pior função do ER. Deste modo, as células T podem mediar a LCER.<sup>(20)</sup>

## Diagnóstico

Como já referido, a LCER caracteriza-se pelo declínio progressivo da TFG, proteinúria (geralmente) e HTA. Histologicamente manifesta-se como FI/AT, apesar de também se poderem observar outros tipos de lesões não específicas. Este é um diagnóstico de exclusão.<sup>(4)</sup>

Para a detecção precoce de LCER é necessário conhecer a história nefrológica do doente: transplantações prévias, episódios de RA, sensibilização HLA; nefropatia original e a melhor função do enxerto desde o transplante. É importante questionar o doente relativamente à compliance. As biópsias de vigilância permitem a detecção e caracterização da LCER e mostram que as lesões histológicas surgem antes da proteinúria e deterioração funcional. Contudo, as biópsias de vigilância não são rotineiramente usadas em muitos centros, pelo que é necessário o desenvolvimento de marcadores clínicos sensíveis. A obtenção da creatinina plasmática (CrP) é mandatória. No entanto, as alterações da CrP ocorrem tardiamente na progressão da LCER, o que

pode impossibilitar uma intervenção bem-sucedida. Um valor absoluto de CrP superior a 1,8 mg/dL ou um aumento irreversível da mesma de 30% aos seis meses poderá ser preditivo de LCER. A proteinúria superior a 500mg/dia poderá ser sinal de DCE. A TFG estimada é um outro parâmetro que deve ser obtido para avaliar a FR. Uma deterioração de 10% na FR, determinada pela TFG, ao longo de um período de três meses também poderá ser preditiva de LCER.<sup>(4)</sup>

Um obstáculo major na monitorização dos transplantados renais é a ausência de biomarcadores específicos para a monitorização após o transplante. Os marcadores utilizados têm capacidade limitada para prever os *outcomes*. Deste modo, é necessário desenvolver biomarcadores não invasivos, que permitam melhor monitorização da FR.<sup>(29)</sup> A monitorização não invasiva poderá ser conseguida usando amostras de sangue ou urina. A monitorização através do sangue possibilita a detecção de AECD bem como de proteínas séricas. A sobre-regulação do TGF- $\beta$ , produtos finais de glicação, proteína C reactiva, neopterinina é observada em receptores com FI/AT.<sup>(30)</sup>

As aplicações potenciais da informação obtida por técnicas de *microarray* incluem a definição dos mecanismos de NCE, a identificação de alvos para intervenção farmacológica e o desenvolvimento de novos sistemas de monitorização e diagnóstico. Os perfis de expressão genética gerados a partir da biópsia, usando *microarrays* de DNA podem ser analisados para obter padrões distintos. Estes padrões têm sido correlacionados com diagnósticos clínicos.<sup>(13)</sup> Através da análise por *microarray* de amostras obtidas por biópsia com FI/AT, identificou-se um aumento da regulação de genes associados à deposição de matriz e fibrose (TGF- $\beta$  e metaloproteinases da matriz) bem como de genes de imunoglobulinas e marcadores de células B e T e diminuição da regulação do receptor do factor de crescimento epidérmico e do receptor do factor de crescimento de fibroblastos, comparativamente ao rim normal.<sup>(30)</sup> Foram também identificados em amostras de urina de receptores com FI/AT elevações do TGF- $\beta$  e diminuição de regulação do receptor do factor de crescimento epidérmico.<sup>(30)</sup> Os efeitos da toxicidade dos IC nas células epiteliais tubulares renais poderão estar associados à expressão alterada de determinadas proteínas (envolvidas no metabolismo proteico, resposta celular à lesão, ciclo celular).<sup>(30)</sup>

A transcrição de proteínas associada à indução de fibrose do enxerto e transformação epitelial-mesenquimal estão acentuadamente sobre-regulados na

nefropatia pelo vírus BK, comparativamente a amostras de biópsia com rejeição celular aguda. A análise transcricional é importante para suplementar a informação obtida da análise das amostras colhidas por biópsia.<sup>(30)</sup> A rejeição mediada por células T e a RMA poderão resultar na perda do enxerto por diferentes mecanismos. Um estudo acerca de fenótipos moleculares da RA mostrou que, comparativamente aos enxertos que tiveram um curso favorável, aqueles que falharam devido à RMA tinham um perfil de expressão genética de baixa regulação [menos FoxP3, TGF- $\beta$ 1, Normal T cell expressed and secreted (RANTES) e CD20)].<sup>(31)</sup> Os enxertos que falharam devido a rejeição mediada por células T apenas tiveram menor expressão de CD20. Estes resultados sugerem que a falta de uma contra-regulação adequada na RMA poderá ser um elemento chave na patogênese da RMA severa, resultando na perda do enxerto.<sup>(31)</sup>

As informações obtidas por estas novas técnicas poderão melhorar o diagnóstico e a resposta terapêutica.<sup>(13)</sup>

### **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial envolve a consideração de outras entidades que também causam disfunção progressiva do enxerto e/ou estão associadas a achados histológicos semelhantes. Os diagnósticos diferenciais da nefropatia crónica incluem glomerulonefrite recorrente ou de novo, nefropatia induzida por poliomavírus, RA tardia, estenose da artéria renal, obstrução ureteral e nefrotoxicidade por fármacos.<sup>(15)</sup>

## 2) Morte do receptor com enxerto funcionante

Apesar do TR aumentar a sobrevida e qualidade de vida do doente, comparativamente à diálise, vários problemas podem surgir no receptor do transplante.<sup>(32)</sup> A MREF é a principal causa de perda do ER a longo prazo, sendo a DCV a principal causa de morte, seguida pelas infecções e neoplasias.<sup>(18,32)</sup>

### Doença Cardiovascular

Os receptores de TR têm menor risco de eventos cardiovasculares fatais, comparativamente aos doentes em diálise, mas um maior risco comparativamente à população em geral.<sup>(33)</sup> O transplante também aumenta o risco cardiovascular através da exacerbação de factores de risco tradicionais [Diabetes mellitus (DM), hipertensão e dislipidemia], presentes na população em geral, o que se deve, em parte, à TI, e a factores de risco não tradicionais como a doença renal crónica.<sup>(33)</sup> O quadro seguinte representa factores de risco de DCV.

<b>Factores de risco de doença cardiovascular</b>		
	<b>Prevalência</b>	<b>Factores implicados/associados</b>
<b>HTA</b>	Afeta 50 a 90% dos doentes. <sup>(32)</sup>	-Elevado IMC*  -Medicação com tacrolimus, ciclosporina ou corticóides  -AFE <sup>†</sup>  -NCE <sup>‡</sup>
<b>Dislipidemia</b>	Afecta 60% dos doentes. <sup>(34)</sup>	-Medicação com corticoides, ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus  -Rápido ganho de peso  -Disfunção do enxerto <sup>(32)</sup>
<b>DM<sup>§</sup> de novo pós transplante</b>	Em 4 a 25% dos doentes. <sup>(32)</sup>	-IMC igual ou superior a 30 kg/m <sup>2</sup>

		-Idade superior a 40 a 45 anos
		-História familiar de DM nos parentes de 1º grau
		-Corticóides, IC <sup>  </sup> , sirolimus <sup>(32)</sup>
<b>Tabagismo</b>	Tem sido associado a MREF <sup>¶</sup> e a insuficiência cardíaca e a acidente vascular encefálico isquémico. <sup>(33)</sup>	
<b>Obesidade</b>	Prevalência de 9,5 a 29%. <sup>(32)</sup>	-Aumento de apetite devido à resolução da uremia
		-Doses elevadas de corticoides
		-Inactividade física <sup>(33)</sup>
<b>Proteinúria</b>	Em 9 a 40% dos doentes. <sup>(32)</sup>	-LCER <sup>**</sup>
		-Glomerulonefrite recorrente
		-Nefrotoxicidade dos IC. <sup>(34)</sup>

Quadro 3- Factores de risco de doença cardiovascular nos transplantados renais. IMC<sup>\*</sup>: Índice de massa corporal. AFE<sup>†</sup>: atraso de função do enxerto. NCE<sup>‡</sup>: nefropatia crónica do enxerto. DM<sup>§</sup>: diabetes mellitus. IC<sup>||</sup>: inibidores da calcineurina. MREF<sup>¶</sup>: morte do receptor com enxerto funcionante. LCER<sup>\*\*</sup>: lesão crónica do enxerto renal.

### Infecções

As infecções e as neoplasias malignas continuam a afectar de forma adversa a morbi-mortalidade pós transplante, sendo as infecções a segunda causa mais comum de MREF. As infecções mais frequentes são as bacterianas, seguidas pelas víricas e fúngicas.<sup>(35)</sup>

A infecção por citomegalovírus (CMV) é a infecção oportunista mais frequente nos receptores de TR, ocorrendo em cerca de 8% dos doentes.<sup>(36)</sup> O CMV tem sido associado à diminuição da sobrevida do enxerto e do doente. A infecção por CMV, 100 dias após o transplante, é um factor de risco independente de mortalidade do doente e a infecção precoce está associada a maior mortalidade cardiovascular após 100 dias.<sup>(36)</sup> Esta infecção pode ser um factor de risco para a RC do enxerto, infecção secundária por

agentes oportunistas, desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante e desenvolvimento de diabetes de novo após o transplante.<sup>(35)</sup>

A infecção pelo vírus da hepatite C é uma importante causa de morbimortalidade nos receptores de TR. Os doentes com esta infecção têm uma menor sobrevida.<sup>(36)</sup>

### Neoplasias

Os receptores de transplante têm maior risco de desenvolver neoplasias, comparativamente à população em geral, devido à TI.<sup>(35)</sup> A incidência de neoplasias nesta população de 5 a 6%. As neoplasias mais comuns são carcinomas da pele e dos lábios, carcinoma *in situ* do colo uterino e linfomas (linfoma não Hodgkin). O risco aumenta proporcionalmente à dose de imunossupressão e ao período de tempo decorrido desde o transplante.<sup>(25)</sup>

## **Estratégias terapêuticas para aumentar a sobrevida do enxerto a longo prazo**

A NCE é o resultado final de múltiplas vias de lesão. Não existe um tratamento específico efectivo, mas sim um conjunto de estratégias terapêuticas, que visam dar resposta aos vários factores etiológicos intervenientes, com componentes imunológica e não imunológica. A terapêutica pode ter uma vertente não imunológica e uma vertente imunológica. Dado que, a prevenção é melhor do que a cura, as opções terapêuticas devem ser usadas precocemente, no sentido de prevenir a destruição permanente dos nefrónios e minimizar o dano tubulointersticial e a perda de nefrónios. O tratamento deve ser adequado às necessidades do doente e ao seu risco imunológico e ajustado às diferentes situações clínicas.

### **Estratégias gerais**

#### Optimização da escolha do dador

No sentido de aumentar a quantidade de dadores, rins provenientes de dadores com critérios expandidos e de dadores após morte cardíaca são usados para TR. Apesar da sobrevida dos receptores com estes enxertos ser menor, comparativamente à dos receptores com rins provenientes de dadores com critérios *standard*, ela é significativamente melhor do que a dos doentes que continuam em diálise.<sup>(37)</sup> A máquina perfusora pode ser útil para reduzir os danos por I/R.<sup>(37)</sup> A monitorização activa dos dadores após diagnóstico de morte cerebral até à remoção e preservação do rim é importante para melhorar os resultados dos transplantes com esses rins.<sup>(38)</sup> O ajuste das características dos receptores às dos dadores poderá otimizar a utilização destes rins. Uma boa compatibilidade HLA é importante para melhorar os resultados do transplante e é um dos factores utilizados nos critérios de alocação dos rins.<sup>(39)</sup>

#### Minimização do tempo de isquemia

Os mecanismos complexos de I/R levam à necessidade de uma abordagem com múltiplos componentes que tenham como alvo muitas vias de lesão.<sup>(40)</sup> A ressuscitação bem-sucedida, no caso de dadores cadáveres, é necessária para garantir que o órgão permanece em boas condições para ser transplantado. Deste modo, a inflamação, a

ativação endotelial e o stress oxidativo dos ERs poderão ser alvos terapêuticos, para melhorar a sobrevida do enxerto. Poderão ser usados esteróides para bloquear a libertação de citocinas inflamatórias ou a P-selectina para bloquear o recrutamento de células inflamatórias.<sup>(40)</sup>

A preservação do enxerto é necessária durante o tempo decorrido entre a recolha do enxerto e o seu transporte até ao receptor. A preservação a frio estática e a máquina perfusora são duas formas diferentes de preservação do órgão. A composição da solução de preservação deverá ser adaptada à severidade das lesões por I/R, para reduzir o dano celular e a inflamação e preservar a funcionalidade e integridade do enxerto. A escolha da solução de preservação a frio estática é um aspecto essencial na transplantação. As soluções com glicóis de polietileno parecem ser mais efectivas que o hidroxietil, na preservação do enxerto.<sup>(40)</sup> Com a expansão dos critérios para incluir dadores com critérios expandidos e após morte cardíaca, a preservação estática está associada a maior AFE e perda do enxerto. A preservação com máquina perfusora está a ser cada vez mais usada como alternativa à preservação estática a frio na preservação de enxertos obtidos de dadores após morte cardíaca, dadores com critérios expandidos ou quando é previsível grande tempo de isquemia (superior a 24 horas).<sup>(40)</sup>

#### Verificação e incentivo da compliance

É importante uma revisão regular da compliance do doente com a medicação.<sup>(13)</sup> As pistas que podem indiciar falta de compliance incluem: falta de comparência nas consultas, flutuações nas concentrações sanguíneas dos fármacos ou episódio de RA inesperado apesar de terapêutica adequada.<sup>(6)</sup>

Uma vez que, a falta de compliance é uma ameaça a bons resultados pós transplante, ela deverá ser alvo de intervenção. Uma intervenção bem sucedida para aumentar a adesão deverá ser multifactorial. Estratégias que poderão aumentar a compliance incluem o ensino repetitivo, nomeadamente da importância da TI.<sup>(10)</sup> Uma explicação clara da terapêutica e dos seus objectivos é essencial para aumentar a adesão do doente ao tratamento.<sup>(34)</sup> Outras estratégias poderão incluir o uso de perguntas de resposta aberta pelo médico, que poderão fomentar respostas sinceras, permitindo, deste modo, soluções apropriadas. Os regimes simplificados das doses dos fármacos são uma outra estratégia.<sup>(10)</sup>

Um estudo sobre a adesão ao tratamento realizado num grupo de doentes com TR bem-sucedido ao longo de 25 anos, concluiu que, determinadas estratégias comportamentais estavam associadas a maior adesão ao tratamento.<sup>(41)</sup> Para a toma bem-sucedida dos medicamentos, estes doentes usaram métodos de lembrete. A capacidade de obter medicamentos de forma bem-sucedida e conveniente, bem como a incorporação da toma dos medicamentos em rotinas estabelecidas também foram referidas como importantes por estes doentes. A capacidade de adaptação a circunstâncias disruptivas, expectáveis ou não, das rotinas normais de toma dos medicamentos foi igualmente referida como estratégia para o sucesso.<sup>(41)</sup> A colocação dos medicamentos em locais visíveis, a utilização de caixas de medicamentos e a monitorização electrónica da medicação com um microdispositivo que regista cada vez que um frasco de comprimidos é aberto são também estratégias possíveis.<sup>(10,41)</sup>

#### Minimização do impacto da nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina

Os IC revolucionaram os regimes imunossuppressores pós-transplante, diminuindo de forma significativa as taxas de RA. Contudo, o uso destes fármacos a longo prazo, tem sido associado ao desenvolvimento de NCE, para além de terem efeitos adversos nos factores de risco cardiovasculares.<sup>(42,43)</sup> Deste modo, afiguram-se necessários novos agentes imunossuppressores não nefrotóxicos.<sup>(43)</sup> As propriedades desejáveis destes agentes incluem: capacidade de providenciar imunossupressão adequada para evitar rejeição subclínica e RC; não deverão ser nefrotóxicos, podendo ter propriedades renoprotectoras; propriedades antineoplásicas e efeitos mínimos ou ausentes nas comorbilidades do doente.<sup>(13)</sup> Os inibidores mTOR (*mammalian target of rapamycin*) para além de possibilitarem uma imunossupressão potente, também têm efeitos anti-proliferativos. A eliminação dos IC e a introdução do sirolimus, três meses após o transplante com um follow-up de 4 anos, ou a introdução de everolimus quatro meses e meio após o transplante, com um follow-up de três anos tem sido bem-sucedida na melhoria da função do enxerto.<sup>(4)</sup> Os esquemas imunossuppressores possíveis que evitam ou minimizam a utilização dos IC, na terapêutica de manutenção, incluem: everolimus combinado com doses reduzidas de IC; everolimus e esteróides sem utilização de IC ou everolimus e ácido micofenólico e esteróides.<sup>(4)</sup> O micofenolato de mofetil possibilita a redução da dose dos IC, resultando em melhoria significativa da FR. Para além disso, tem também um perfil preferível relativamente, à pressão

sanguínea, lípidos e metabolismo da glicose.<sup>(42)</sup>

Outras estratégias com potencial para limitar a nefrotoxicidade dos IC incluem: formulação de libertação prolongada de tacrolimus e a voclosporina, um análogo da ciclosporina.<sup>(43)</sup> A formulação de libertação prolongada de tacrolimus tem um perfil de eficácia semelhante ao tacrolimus tomado duas vezes por dia, sendo tomado apenas uma vez por dia, o que poderá aumentar a compliance.<sup>(43)</sup> O *Promise* é um ensaio clínico fase 2 concluiu que doses baixas a médias de voclosporina poderão fornecer imunossupressão adequada com menor risco de desenvolvimento de DM de novo pós transplante.<sup>(43)</sup> O betalecept (bloqueador da via de co-estimulação) é um agente promissor para substituir os IC. A administração intravenosa crónica do betalecept poderá aumentar a compliance com infusões menos frequentes.<sup>(43)</sup> Por outro lado, a compliance poderá ser prejudicada em doentes sem suporte social que não possam aceder facilmente a um centro de infusão. A administração e os custos do fármaco também poderão afectar a compliance. Os ensaios *Benefit* e *Benefit-Ext* mostraram menor tensão arterial (TA), menor colesterol não HDL (high density lipoprotein), menor valor de triglicédeos e menor DM de novo pós transplante no grupo de doentes tratado com betalecept, comparativamente, ao grupo tratado com ciclosporina.<sup>(43)</sup>

#### Controlo dos factores de risco cardiovasculares

A HTA é comum nos receptores de TR. Para os doentes com DM ou proteinúria a TA alvo é de 125/75 mmHg e para doentes sem DM e sem proteinúria é de 130/80 mmHg.<sup>(44)</sup> Devido à elevada incidência de eventos relacionados com doença aterosclerótica nos transplantados renais, estes doentes deverão ser considerados um grupo de elevado risco de doença cardiovascular aterosclerótica. O TR deverá ser considerado um equivalente de risco da doença coronária. O tratamento da dislipidemia nos transplantados renais deverá fazer parte dos cuidados de rotina pós-transplante.<sup>(45)</sup> O tratamento da Diabetes pós transplante é semelhante ao dos doentes não transplantados.<sup>(32)</sup>

O quadro 4 representa estratégias de controlo dos factores de risco cardiovascular.

### Controlo dos factores de risco cardiovascular

	<u>Intervenções não farmacológicas:</u>	<u>Intervenções farmacológicas:</u>
<b>Hipertensão arterial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Perda de peso</li> <li>-Exercício físico</li> <li>-Cessaçãotabágica</li> <li>-Restriçãode sal<sup>(34)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se doente está a tomar IC* deverá reduzir-se a dose.</li> <li>-Se o doente continuar com HTA<sup>†</sup> deverá adicionar-se bloqueador dos canais de cálcio ou diurético.</li> <li>-Se TA<sup>‡</sup> continuar alta adicionar IECA<sup>§</sup> ou BRA<sup>  </sup> (44)</li> </ul>
<b>Dislipidemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Exercício físico</li> <li>-Reduçãode peso</li> <li>-Abstinência alcoólica<sup>(45)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Estatinas; a dose de estatinas em doentes que não estão a tomar ciclosporina poderá ser maior e para aqueles que estão a tomar ciclosporina deverá ser menor.<sup>(45)</sup></li> </ul>
<b>DM<sup>I</sup> de novo pós transplante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Exercício físico</li> <li>-Moderação da ingestão de gorduras saturadas</li> <li>-Perda de peso<sup>(32)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reduçãoda dose de glicocorticóides</li> <li>-A conversão de tacrolimus para ciclosporina, em doentes que não atingiram o nível glicémico pretendido, poderá ser considerada.</li> </ul>
<b>Obesidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Modificação do estilo de vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reduçãode corticoides<sup>(32)</sup></li> <li>-Terapêutica oral em monoterapia combinada e/ou insulino<sup>(32)</sup></li> </ul>
<b>Tabagismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Aconselhamento para a cessaçãotabágica.<sup>(32)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Uma abordagem que inclua estratégias comportamentais e farmacológicas parece ser melhor.<sup>(32)</sup></li> </ul>

Quadro 4- Controlo dos factores de risco cardiovascular. IC\*: inibidores da calcineurina. HTA<sup>†</sup>: Hipertensão arterial. TA<sup>‡</sup>: Tensão arterial. IECA<sup>§</sup>: Inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA

|| : Bloqueador do receptor de angiotensina. DM<sup>¶</sup>: Diabetes Mellitus.

### Estratégias de prevenção de infecção

Os doentes transplantados são susceptíveis a infecções comuns e oportunistas. A ocorrência de infecções é mais provável entre o primeiro e o terceiro mês após o transplante, uma vez que, a imunossupressão neste período de tempo é máxima.<sup>(46)</sup> O screening pré-transplante, a imunização e a profilaxia após o transplante poderão reduzir a ocorrência de infecção após o transplante.<sup>(36)</sup>

Dado o efeito significativo da infecção por CMV nos resultados do transplante, a prevenção desta infecção é muito importante, resultando numa menor incidência de rejeição do enxerto. A profilaxia da infecção começa no período pós-operatório imediato.<sup>(35)</sup>

Todos os doentes transplantados deverão fazer o screening do vírus BK. Perante um resultado positivo no teste de screening, a imunossupressão deverá ser reduzida. Apesar do tratamento, 30 a mais de 60% dos doentes com nefropatia por BK estabelecida desenvolvem um declínio progressivo na FR, com perda do enxerto. Deste modo, o diagnóstico e a intervenção precoces são muito importantes, podendo melhorar o prognóstico.<sup>(35)</sup>

### **Estratégias inovadoras**

#### Intervenções sobre a rejeição mediada por anticorpos

Os avanços no entendimento da RMA e dos AECD, mostram a sua relevância na mediação da destruição do enxerto. Deste modo, terapêuticas dirigidas às células B, células plasmáticas e anticorpos serão importantes opções terapêuticas para aumentar a sobrevida e qualidade do ER.<sup>(1)</sup> Os anticorpos contra o dador são mediadores importantes da RA e crónica do enxerto, diferindo da patogénese mediada pela rejeição pelas células T. A RMA tem um prognóstico pior e requer uma terapêutica diferente daquela que é necessária para a rejeição mediada por células T.<sup>(47)</sup>

Nos doentes sem anticorpos pré formados, a melhor forma de prevenir a rejeição é a prescrição de uma TI adequada e monitorização apertada para detectar alterações

subtis nos anticorpos plasmáticos e sinais clínicos. A prevenção da falta de compliance é uma estratégia com potencial neste âmbito, dado que, muitos casos de perda do enxerto atribuídos à RC, estão associados à falta de compliance.<sup>(4)</sup>

Nos doentes sensibilizados é difícil otimizar a compatibilidade HLA, devido à barreira imunológica causada pelos AECD. Uma vez transplantados, estes doentes têm um risco muito maior de RA e crónica mediada por anticorpos e têm menor sobrevida do enxerto, comparativamente aos doentes não sensibilizados.<sup>(1,48)</sup> As intervenções terapêuticas que permitem uma transplantação melhor sucedida nestes doentes incluem: melhor diagnóstico patológico deste tipo de rejeição, técnicas sensíveis para a detecção de AECD e protocolos de dessensibilização.<sup>(1)</sup>

O teste de crossmatch da citotoxicidade dependente do complemento (CDC) é o estudo base na avaliação para transplante. Contudo, este teste tem limitações, nomeadamente a presença de moléculas não HLA na membrana celular, que poderão ser um alvo não específico dos anticorpos anti-HLA. Adicionalmente, o CDC é baseado na fixação do complemento, pelo que a existência de anticorpos IgG que não se fixem ao complemento poderá originar resultados falsos-negativos.<sup>(49)</sup> Métodos mais sensíveis e específicos para detectar anticorpos anti-HLA, incluem o *Luminex* e *FlowPRA* (*Panel reactive antibodies*). Estes métodos usados antes e depois do transplante, irão ajudar a identificar receptores de alto risco imunológico.<sup>(48,50)</sup> A elevada sensibilidade do *Luminex* poderá permitir a definição de valores *cutoff* acima dos quais os níveis de anticorpos detectados antes do transplante são clinicamente relevantes.<sup>(26)</sup> Adicionalmente, essa monitorização ao possibilitar o conhecimento do status de aloanticorpos do receptor após o transplante, poderá ajudar a guiar o uso adequado de agentes imunomoduladores para diminuir a produção de anticorpos anti-HLA.<sup>(48)</sup> Apesar de estes métodos terem aumentado a capacidade de detecção de AECD, detectando anticorpos anti - HLA I e anti - HLA II, eles têm limitações. Estes ensaios não cobrem a diversidade total de anticorpos anti - HLA. Por outro lado, não é claro se todos os anticorpos detectados por estes métodos são de facto clinicamente relevantes.<sup>(51)</sup> Uma outra limitação é o facto de estes ensaios só detectarem anticorpos anti-HLA, não detectando outros anticorpos potencialmente relevantes.<sup>(51)</sup> A caracterização do estado de imunização pré-transplante, através de técnicas sensíveis, é importante, uma vez que, permitirá a optimização da escolha do dador, da TI e da

monitorização pós-transplante.<sup>(26)</sup>

As abordagens correntes para a dessensibilização consistem em: imunoglobulina intravenosa, plasmaferese e rituximab (anticorpo anti-CD20).<sup>(1)</sup> O tratamento da RMA envolve a combinação destas terapêuticas e de TI. O bortezomib e o eculizumab são dois tratamentos, actualmente em investigação. O bortezomib é um inibidor do proteossoma, que induz a apoptose e depleção de células plasmáticas, numa tentativa de diminuir os AECD circulantes.<sup>(4)</sup> O eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG que se liga à proteína do complemento C5 e bloqueia a activação do complemento terminal.<sup>(43)</sup>

### Indução de tolerância ao transplante

Atendendo à importância dos factores imunológicos na disfunção do ER a longo prazo, a IT ao transplante é uma perspectiva atractiva, mas ainda experimental. Apesar de existirem muitas definições de tolerância, clinicamente ela consiste na manutenção de função estável do enxerto na ausência de imunossupressão. Isto pode incluir a tolerância verdadeira (ausência de qualquer resposta imune detectável, considerando que não há compromisso imunológico) e tolerância operacional (na qual ocorre resposta imune sem impacto clínico significativo).<sup>(52)</sup>

A ocorrência espontânea de tolerância é rara após o TR, sendo mais frequente no transplante hepático. A tolerância tipicamente ocorre anos após o transplante, o que sugere que ela seja atingida através de um processo, em vez de induzida subitamente. A maior parte dos casos de tolerância são o resultado da falta de compliance, apesar de o resultado habitual da descontinuação dos fármacos ser a perda do enxerto.<sup>(52)</sup>

Durante o desenvolvimento uma das funções críticas do sistema imune é evitar anticorpos contra antigénios do próprio, prevenindo doenças auto-imunes. Isto pode ser atingido por tolerância central no timo, pela deleção ou selecção negativa de células com reactividades não desejadas. Este processo é imperfeito e há células auto reactivas em circulação que são prevenidas pela tolerância periférica, em que os processos activos incluem: ignorância imunológica, deleção clonal, anergia e supressão. Com base em estudos experimentais, conclui-se que estes mecanismos poderão estar implicados no desenvolvimento espontâneo de tolerância ao enxerto.<sup>(53)</sup> A compreensão da tolerância espontânea é essencial para reafirmar a sua credibilidade como um objectivo clínico.<sup>(52)</sup>

O quadro 5 esquematiza os mecanismos de tolerância periférica.

<b>Mecanismos de tolerância periférica</b>	
<b>Ignorância</b>	Ocorre quando as células T estão fisicamente separadas (barreira hemato-encefálica) do seu antígeno específico, não podendo ser activadas. <sup>(53)</sup>
<b>Delecção</b>	A apoptose das células T que leva à delecção pode ser mediada pela expressão de Fas que, uma vez ligado ao seu ligando leva à morte da célula. <sup>(53)</sup>
<b>Anergia</b>	A anergia ocorre quando há reconhecimento do antígeno sem ocorrência de sinal co-estimulatório. <sup>(53)</sup>
<b>Supressão</b>	A supressão é mediada por células T reguladoras. As células T reguladoras (exemplo: CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>+</sup> ) são capazes de suprimir outras células T, através da libertação de citocinas inibitórias, como a IL-10 e TGF-β*. <sup>(53)</sup>

Quadro 5- Mecanismos de tolerância periférica. TGF-β\* : Factor de crescimento tumoral beta.

O desenvolvimento de métodos que permitam monitorizar o estado da resposta imune (rejeição/tolerância) é um desafio actual.<sup>(53)</sup>

O quadro 6 menciona alguns dos métodos possíveis para monitorização.

## Métodos de monitorização imunológica

	Método	Técnica
<b>Métodos específicos de antígeno</b>	ELISPOT	-A frequência das células T de memória é medida pela detecção de citocinas usando dois anticorpos de elevada afinidade contra a citocina.
	Tetrâmeros	-Usa citometria de fluxo  -Medição da frequência de células T pela sua ligação a péptidos específicos ligados ao MHC.
	Sinalização intracelular	- A frequência de células T produtoras de citocinas é medida por citometria de fluxo.
<b>Métodos não específicos de antígeno</b>	Fenotipagem das células imunes do receptor	-Quantificação e caracterização das células T reguladoras por citometria de fluxo.  -Poderá ajudar a identificar doentes tolerantes e doentes com predileção a rejeição.
	Caracterização do repertório de receptores de células T	-TcLandscape: método que caracteriza as perturbações no repertório de receptores de células T.  -Um aumento da expressão dos receptores poderá significar expansão de células T.
	Proteomica	-Espectroscopia de massa: tem sido usada para quantificar proteínas presentes na urina após o transplante renal.  - $\beta_2$ -microglobulina poderá estar

Quadro 6-Adaptado do artigo «*How can we measure immunologic tolerance in humans?*»<sup>(53)</sup>. ELISPOT®: *Enzyme linked immunosorbent spot*.

A monitorização do estado de resposta imunológica (rejeição/tolerância) poderá facilitar uma TI mais racional e individualizada, aumentaria a segurança da minimização dos fármacos imunossupressores ou até a cessação completa dos mesmos nos casos de tolerância e ao ajudar na melhor compreensão dos mecanismos de tolerância, ajudaria no desenvolvimento de estratégias de IT. Por fim, os métodos de monitorização imunológica teriam potencial para identificar rejeição sem recorrer a métodos invasivos.<sup>(53)</sup>

Das estratégias de IT já com utilização clínica destacam-se o quimerismo, obloqueio da co-estimulação, irradiação linfocitária total e depleção linfocitária.

O uso de células hemotopoiéticas ou o transplante de medula óssea, a partir do dador, para gerar quimerismo é uma abordagem promissora para a IT.<sup>(52)</sup> Após o transplante, as células hematopoiéticas do dador migram para o timo do receptor, onde ocorrerá delecção das células T reactivas do dador e do receptor. Esta estratégia de IT envolve depleção de células T reactivas no receptor. O TR é realizado depois, a partir do mesmo dador e implica uma imunossupressão muito pesada.<sup>(52)</sup>

Existe evidência experimental considerável de que o bloqueio da co-estimulação facilita a IT, com indução de anergia ou apoptose quando a célula T é estimulada pelo antigénio. O CD28 é o receptor de células T co-estimulatório mais estudado. O betarecept e a o abatacept foram desenvolvidos para se ligarem ao CD28, CD80 e CD86. Nenhum dos agentes foi testado em ensaios de tolerância, embora tenham potencial para esse fim.<sup>(52)</sup>

Os gânglios linfáticos e o baço são críticos no desenvolvimento normal de uma resposta imune. A irradiação dirigida aos gânglios linfáticos tem sido usada para o controlo da resposta imune após o transplante em modelos animais e em doentes. Tem também sido usada para facilitar o enxerto de medula óssea e subsequente quimerismo misto.<sup>(52)</sup>

A depleção linfocitária com anticorpos mono e policlonais tem sido vista como

uma estratégia para reduzir de modo não específico a frequência dos precursores das células T. Contudo, as células T de memória parecem ser relativamente resistentes à depleção. As células T que permanecem após depleção sofrem replicação, sendo a questão central da IT como coagir a resposta imune determinada a gerar células T de memória para um estado de não responsividade a antígenos específicos.<sup>(52,54)</sup> Outras barreiras existentes à IT incluem: limitação dos mecanismos imuno-reguladores periféricos, comumente explorados para IT (depleção de células T, supressão e anergia) e o grande repertório de células T aloreactivas.<sup>(54)</sup>

Dado que, muitos mecanismos poderão contribuir para a tolerância, serão necessários vários testes para definir o fenótipo de tolerância ou a sua ausência. Os métodos de monitorização terão ainda de ser realizados ao longo do tempo para garantir que a tolerância não foi perdida.<sup>(53)</sup> As estratégias de IT que provavelmente irão continuar em investigação são o quimerismo, a depleção linfocitária e o bloqueio da co-estimulação.<sup>(52)</sup> O novo entendimento da importância da RMA na falência do ER tem implicações negativas no desenvolvimento da estratégia de IT ao transplante e na minimização da TI. Se os protocolos de IT vierem a ter sucesso terá de haver vigilância, a longo prazo, da RMA.<sup>(11)</sup>

## **Conclusão**

A TR é o tratamento ideal para os doentes com doença renal terminal. Apesar de, ao longo dos últimos anos, a sobrevida do ER a curto prazo ter aumentado significativamente, o mesmo não aconteceu com a sobrevida do mesmo a longo prazo. A identificação dos factores responsáveis pela perda do enxerto a longo prazo e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que aumentem a sobrevida do enxerto é um dos mais importantes objectivos da medicina do TR. No futuro será importante desenvolver biomarcadores específicos para monitorização da função renal após o transplante e as abordagens moleculares poderão ter potencial, podendo o screening molecular da urina ou do sangue vir a ser uma alternativa às biópsias de vigilância. Dado que, a RCMA emergiu como um mecanismo interveniente de relevo na perda do enxerto a longo prazo, será importante a criação de técnicas sensíveis para detecção de AECD e também de estratégias de dessensibilização. Por fim, a IT ao transplante, ainda em investigação, seria a estratégia terapêutica ideal.

## **Bibliografía**

- 1.Loupy A, Hill G. S, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat. Rev. Nephrol* 2012 Apr 17; 348 (8):357.
- 2.Pascual J, Marcén R, Ortuño J. Renal function: defining long-term success. *Nephrol. Dial. Transplant* 2004; 19 suppl 6.
- 3.Wavamunno MD, O'Connell PJ. Chronic allograft injury. In: Dimock K, Ryan J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Elsevier saunders; 2010. p. 1200-10.
- 4.Pascual J, Pérez-Sáez MJ, Mir M, Crespo M. Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management. *Transplantation Reviews* 2012 ; 26: 280-90.
- 5.Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: Current concepts and future directions. *Transplantation* 2006 Mar 15; 81(5): 643-54
- 6.Nankivell BJ, Kuypers DRJ, Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *The Lancet* 2011 Oct 15; 378: 1428-37.
- 7.Ditonno P, Impedovo SV, Palazzo S, Bettocchi C, Gesualdo L, Grandaliano G et al. Effects of Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Risk Factors and Early and Long-Term Outcomes in a Single Center. *Transplantation Proceedings* 2013; (45): 2641-44.
- 8.Srinivas TR, Schold JD, Meier-Kriesche HU. Outcomes of renal transplantation. In: : Dimock K, Ryan J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Elsevier saunders; 2010.p.1222-31.
- 9.Vaquera SM, Cabello MDN, López-Andreu M, Jurado JMD, Haad CR, Salas RO et al. Outcomes in Renal Transplantation with Expanded-Criteria Donors. *Transplantation Proceedings* 2013; (45): 3595-98.
- 10.Predergast MB, Gaston RS. Optimizing Medication Adherence: An Ongoing

Opportunity To Improve Outcomes After Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1305-11.

11.Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, Hidalgo LG, Famulski KS. Antibody-mediated rejection, T cell – mediated rejection , and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. *Kidney Int* 2014; (85):258-64.

12.Fletcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2009; (24): 1465-71.

13.Nankivell BJ. Chronic allograft nephropathy. In: Scheidt S, Buckholtz B, editors. *Kidney transplantation-Principles and practice*. 6<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier; 2008.p.416-38.

14.Womer K, Rabb H. Immunossuppressive medications in kidney transplantation. In: Dimock K, Ryan J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Elsevier saunders; 2010.p.1134-41

15.Vella J, Brennan DC. Chronic renal allograft nephropathy. UpToDate. [atualizado em 2013 Fev 21; citado em 2013 Oct 4.] Disponível em URL: [http://www.uptodate.com/contents/chronic-renal-allograft-nephropathy?source=search\\_result&search=chronic+allograft+nephropathy&selectedTitle=1%7E31](http://www.uptodate.com/contents/chronic-renal-allograft-nephropathy?source=search_result&search=chronic+allograft+nephropathy&selectedTitle=1%7E31).

16.Chadban SJ, Vacher-Coponat H. Recurrent Disease in Kidney Transplantation. In: Dimock K, Ryan J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Elsevier saunders; 2010.p.1211-21.

17.Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A et al. Delayed Graft Function and Long-Term Outcome. *Transplantation Proceedings* 2012; 44: 1879-83.

18.Galichon P, Dubois YCX, Finianos S, Hertig A, Rondeau E. Clinical and histological predictors of long-term kidney graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6): 1362-70.

- 19.Joosten SA, Sijpkens YWJ, Kooten CV, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: Pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005; 68: 1-13.
- 20.Arias M, Serón D, Moreso Francesc, Bestard Oriol, Praga M. Chronic Renal Allograft Damage: Existing Challenges. *Transplantation* 2011 May 15; 91(9): 4-25.
- 21.Yates PJ, Nicholson ML. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transplant Immunology* 2006 Oct 6; 16: 148-57.
- 22.Nankivell BJ, Alexander SI, Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 2010 Oct 7; 363: 1451-62.
- 23.Bellos JK, Perrea DN, Vlachakos D, Kostakis AI. Chronic allograft nephropathy: The major problem in long-term survival: Review of etiology and interpretation. *Transpl Rev* 2005; 19:138-44.
- 24.Nouel A, Ségalen I, Jamin C, Doucet L, Caillard S, Renaudineau Y et al. B cells display an abnormal distribution and an impaired suppressive function in patients with chronic antibody – mediated rejection. *Kidney Int* 2014; 85: 590-99.
- 25.Chandraker A, Milford EL, Sayegh MM. Transplante no tratamento da insuficiência renal. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison - Princípios de medicina Interna*. 18th ed. Mc Graw Hill 2013.p.2327-33.
- 26.Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1398-406.
- 27.Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 670-78.
- 28.Husain S, Sis B. Advances in the Understanding of Transplant Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62 (2): 352-63.
- 29.Maluf DG, Dumur CI, Suh JL, Scian MJ, King AL, Cathro H et al. The urine microRNA profile may help monitor post-transplant renal graft function. *Kidney Int*

2014; 85: 439-49.

30.Mannon RB. Immune monitoring and biomarkers to predict chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78 (Suppl 119): S59-S65.

31.Viklicky O, Hribova P, Volk HD, Slatinska J, Petrasek, Bandur S et al. Molecular Phenotypes of Acute Rejection Predict Kidney Graft Prognosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:173-80.

32.Pham PTT, Danovitch GM, Pham SV. Medical management of the kidney transplant recipient: cardiovascular disease and other issues. In: Dimock K, Ryan J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Elsevier saunders; 2010.p.1189-98.

33.Vella J, Lentine KL. Risk factors for cardiovascular disease in the renal transplant recipient. UpToDate. [atualizado em 2013 Jan 10; citado em 2014 Mar 4.]. Disponível em URL: [http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-cardiovascular-disease-in-the-renal-transplant-recipient?source=search\\_result&search=renal+transplantation&selectedTitle=29%7E150](http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-cardiovascular-disease-in-the-renal-transplant-recipient?source=search_result&search=renal+transplantation&selectedTitle=29%7E150).

34.Cravedi P, Perico N, Remuzzi G. Non-immune interventions to protect kidney allografts in the long term. *Kidney Int* 2010; 78 (Suppl 119): 71-5.

35.Pham PTT, Danovitch GM, Pham PCT. Medical management of the kidney transplant recipient: infections and malignant neoplasms. In: Dimock K, Ryan J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Elsevier saunders; 2010.p.1177-88.

36.Karuthu S, Blumberg EA.Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec; 7: 2058-70.

37.Rosa PD, Muscogiuri G, Sarno G. Expanded Criteria Donors in Kidney Transplantation: The Role of Older Donors in a Setting of Older Recipients. *ISRN* 2013; 2013: 1-8.

38.Mckeown DW, Bonser RS, Kellum JA. Management of the heartbeating brain-dead organ donor. *BJA* 2012; 108(1): 96-107.

39. Mulley WR, Kanellis J. Evaluation and preoperative management of kidney transplant recipient and donor. In: Dimock K, Ryan J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Elsevier Saunders; 2010. p.1142-53.
40. Bon D, Chatauret N, Giraud S, Thuillier R, Favreau F, Hauet T. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012 Jun; 8: 339-47.
41. Ruppert TM, Russel CL. Medication adherence in successful kidney transplant recipients. *Prog Transplant* 2009 Jun; 19(2): 167-72.
42. Hamdy AF, Bakr MA, Ghoneim MA. Long-term Efficacy and Safety of a Calcineurin Inhibitor-free Regimen in Live-Donor Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1225-32.
43. Hardinger KL, Brennan DC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. *World J Transplant* 2013 Dec 24; 3(4): 68-77.
44. Vella J, Brennan D. Hypertension after renal transplantation. UpToDate. [atualizado em 2013 Jul 25; citado em 2014 Fev 20]. Disponível em URL: [http://www.uptodate.com/contents/hypertension-after-renal-transplantation?source=search\\_result&search=renal+transplantation&selectedTitle=17%7E150](http://www.uptodate.com/contents/hypertension-after-renal-transplantation?source=search_result&search=renal+transplantation&selectedTitle=17%7E150).
45. Brennan DC, Lentine KL. Lipid abnormalities after renal transplantation. UpToDate. [atualizado em 2014 Fev 28; citado em 2014 Fev 20]. Disponível em URL: [http://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation?source=search\\_result&search=renal+transplantation&selectedTitle=31%7E150](http://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation?source=search_result&search=renal+transplantation&selectedTitle=31%7E150).
46. Chandraker A. Overview of care of the adult kidney transplant recipient. UpToDate. [atualizado em 2013 Jun 5; citado em 2014 Fev 22]. Disponível em URL: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-care-of-the-adult-kidney-transplant-recipient?source=search\\_result&search=neoplasm+in+renal+transplant+recipients&selectedTitle=1%7E150#H3167713](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-care-of-the-adult-kidney-transplant-recipient?source=search_result&search=neoplasm+in+renal+transplant+recipients&selectedTitle=1%7E150#H3167713).

47. Colvin RB. Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1046-56.
48. Akalin E, Pascual M. Sensitization after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 433-40.
49. Pietroni V, Toscano A, Citterio F. Donor-Specific Antibody in Solid Organ Transplantation: Where are We?. *International trends in immunity* 2013 Oct; 1(4): 2326-3121.
50. Murphey CL, Forsthuber TG. Trends in HLA antibody screening and identification and their role in transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2008 May; 4(3): 391-99.
51. Amico P, Honger G, Mayr M, Schaub S. Detection of HLA antibodies prior to renal transplantation: prospects and limitations of new assays. *Swiss Med WKLY* 2008;138(33-34): 472-76.
52. Girlanda R, Kirk AD. Frontiers in Nephrology: immune tolerance to allografts in humans. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2242-51.
53. Najafian N, Albin MJ, Newell, KA. How can we measure immunologic tolerance in humans?. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2652-63.
54. Lakkis FG, Sayegh MH. Memory T cells: A hurdle to immunologic tolerance. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2402-10.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Doutora Manuela Almeida pela colaboração, incentivo e disponibilidade na orientação da minha tese de mestrado.