A transplantação renal,
O Pós-Transplante Imediato

Yessica Ruth Fontes da Costa

Orientador: Professor Doutor Rui Alves

Co-orientador: Professor Doutor Alfredo Mota

Yessica Costa, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, yessicacosta@gmail.com

Rua Nossa Senhora dos Aflitos N.º 24, 3770-016 Bustos

Indice

Resumo ---------- **3**

A Insuficiência Renal Crónica ---------- **7**

Tratamento Substitutivo da Função Renal – Situação em Portugal ---------- **8**

O Pré-transplante – Receptor e Dador ---------- **12**

A Imunossupressão ---------- **18**

O Pós-transplante Imediato ---------- **27**

Complicações Cirúrgicas ---------- **35**

Complicações Médicas ---------- **50**

Conclusões ---------- **69**

Referências Bibliográficas ---------- **72**

Resumo

A transplantação renal constitui o melhor tratamento substitutivo da função renal, permitindo uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Todavia, e apesar dos inegáveis benefícios, apresenta complicações. As complicações são decorrentes da complexidade da cirurgia, das comorbilidades do paciente, da imunossupressão e das diferentes exposições epidemiológicas entre dador e receptor.

No período imediato após o transplante podem ocorrer complicações cirúrgicas, mais precoces, e médicas, mais tardias. As complicações cirúrgicas, neste período, apresentam uma incidência baixa, no entanto, a anastomose urinária constitui, ainda, um problema importante. A melhoria na técnica cirúrgica, assim como a melhoria na eficácia dos esquemas imunossupressores, constituem os principais motivos para a diminuição das complicações cirúrgicas.

O conceito chave da imunossupressão moderna tem por objectivos aumentar a sobrevivência do enxerto a curto prazo, minimizando os efeitos secundários, e o aumento da sobrevivência do doente a longo prazo com indução de tolerância do receptor ao enxerto. Não obstante os grandes avanços nesta área, continua por descobrir a terapêutica imunossupressora ideal.

O atraso da função do enxerto constitui um problema importante no período imediato ao transplante e condiciona pior prognóstico a longo prazo na função e na sobrevivência do enxerto.

A incidência de rejeição aguda diminuiu substancialmente nas últimas duas décadas, sobretudo desde a introdução da ciclosporina. A biópsia continua a ser necessária para o diagnóstico e para orientar a terapêutica, embora estejam em investigação vários marcadores de rejeição não invasivos. A rejeição aguda deve ser diferenciada da toxicidade dos inibidores da calcineurina, das infecções e das complicações cirúrgicas mais tardias.

Dois terços da mortalidade do primeiro ano pós-transplante decorrem nos três primeiros meses. É sobretudo causada por infecções e doenças cardiovasculares. As doenças infecciosas para além de poderem causar a morte do receptor, aumentam a susceptibilidade para a perda do enxerto. Assim, é muito importante efectuar, desde logo, uma avaliação cuidadosa, tanto do dador como do receptor no sentido de as prevenir no pós-transplante imediato. As infecções bacterianas obrigam a metodologias cuidadosas no diagnóstico e tratamento das infecções estabelecidas, de forma a evitar o surgimentos de resistências e supra-infecções. As mesmas constituem a causa principal de infecção no primeiro mês, seguidas infecções virusais e fúngicas, em especial as infecções urinárias e as infecções respiratórias. Após este período, as infecções virusais constituem a principal causa de infecção, devendo ser atribuída particular atenção à infecção por citomegalovírus.

Palavras chave:

Pré-transplante renal; Transplantação renal; Pós-transplante imediato; Imunossupressão, Complicações cirúrgicas; Rejeição aguda; Infecção.

Abstract

Renal transplantation is the best substitutive treatment for Kidney function, improving the patient's quality of life. However, and despite the undeniable benefits, it has complications.

The surgical complications occur because of the complexity of the surgery, of the patient's health status, of the immunosuppression and of the different epidemiological exposures between the donor and recipient.

In the immediate post-transplant period there can be surgical complications, sooner, and medical complications, later. In this period, surgical complications have a low incidence, nevertheless, the urinary anastomosis is still an important problem. The improvement in the

surgical technique and also the immunosuppressive therapy are the most important causes of the decrease of surgical complications.

The key concept of modern immunosuppression holds goals like enhancing short term graft survival, minimizing adverse effects, and increasing long term survival of the patient inducing graft tolerance. In spite of the great advancement in this area, there is not still an ideal immunosuppressive therapy.

The delayed graft function is an important problem in the immediate post-transplant period and condicionates worst outcome to long term function and graft survival.

The incidence of acute rejection became smaller mainly in the last two decades, after the introduction of ciclosporine. The biopsy is still necessary to diagnose and direct therapy, although there are several non invasive rejection markers in study. The acute rejection should be differentiated from calcinerin inhibitors toxicity, infections and later surgical complications.

Two thirds of the mortality in the first year after transplantation occurr in the first three months. This mortality is caused mainly by infections and cardiovascular diseases.

The infectious diseases can cause the recipient's death and increase the graft's lost susceptibility. In this manner it is important to carefully evaluate the donor and recipient, in the attempt to prevent them.

Bacterial infections demand carefully methods to diagnose and treat establish infections, without causing bacterial resistance and supra-infections. They constitute the main cause of infection in the first month, followed by viral and fungal infections. We should have special attention to urinary and respiratory infections. After this period, viral infections are the main cause of infection, special attention to cytomegalovirus infection.

Keywords:

Pre-transplant; Renal Transplantation; Post-transplant immediate period; Immunosuppression; Surgical complications; Acute rejection; Infection.

I. A Insuficiência Renal Crónica

A insuficiência renal crónica (IRC) instala-se quando os rins perdem parcial ou completamente a sua capacidade em controlar a homeostasia do meio interno. Pode ser consequência de múltiplas etiologias que atingem os diferentes compartimentos renais. Segundo o National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) nos Estados Unidos da América, estima-se que trinta e um milhões de pessoas apresentem IRC, cerca de treze a dezasseis por cento da população dos Estados Unidos da América (Collins et al, 2007). As taxas de IRC são diferentes consoante os sexos e trata-se de uma situação mais prevalente no sexo masculino. Para além dessa diferença, a prevalência de IRC é superior na raça negra e nos indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Na generalidade, a nefropatia diabética é a causa mais frequente de IRC, maioritariamente secundária a diabetes mellitus tipo 2. Nos idosos, a nefropatia hipertensiva constitui a causa mais comum de IRC.

Países como os Estados Unidos da América, Nova Zelândia e Israel reportam taxas de 40% de pacientes com diabetes em insuficiência renal crónica de estádio terminal e a Malásia, por exemplo, reporta que 58% dos pacientes com insuficiência renal crónica em estádio terminal apresentam diabetes.

Tabela n.º I: Incidência de Insuficiência Renal Crónica em Estádio Terminal (por milhão de habitantes)

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Austrália	86	92	92	98	97	100	97	112	115
Canada	139	150	156	159	158	162	163	163	.
Chile	121	147	126	123	127	130	157	135	141
França	.	.	.	.	.	.	.	139	140
Alemanha	148	148	175	184	174	186	194	203	213
Itália	104	130	131	125	126	133	161	121	.
Jalisco (México)	.	92	195	205	232	280	346	302	346
Japão	234	231	242	251	256	263	267	271	275
Malásia	59	70	79	89	97	102	110	103	119

Espanha	.	.	.	.	.	.	175	126	132
Turquia	121	115	141	118	112	121	121	179	192
Estados Unidos da América	308	319	326	334	338	342	346	353	363

Fonte: United States Renal Data System 2008 Annual Data Report, Volume 1.

A probabilidade de evolução mais rápida da insuficiência renal crónica para o estádio de doença renal terminal é superior nos pacientes com diabetes mellitus e/ou insuficiência cardíaca. (Collins et al, 2008)

II. Tratamento Substitutivo da Função Renal – Situação em Portugal

Em Portugal e no ano de 2007, 228 pacientes por milhão de habitantes iniciaram tratamento substitutivo da função renal e com uma prevalência de 902 pacientes por milhão de habitantes.

Anualmente, em França, cento e dezanove pacientes por milhão de habitantes são candidatos a um tratamento substitutivo da função renal (Matignon et al, 2007). Em 2006, nos EUA, trezentos e sessenta pacientes por milhão de habitantes iniciaram tratamento de substituição da função renal (Collins et al, 2008). No Reino Unido, segundo o relatório anual, cento e treze pacientes por milhão de habitantes recorreram a terapêutica de substituição renal, sendo que 77% efectuaram hemodiálise, 20% diálise peritoneal e 3% transplante renal (Doxford et al, 2007).

A hemodiálise constituí a técnica predominantemente utilizada para tratar a doença renal em estádio terminal. A diálise peritoneal é uma alternativa a hemodiálise, mas tem diminuído o uso desta técnica. A transplantação renal é o tratamento de substituição que confere uma melhoria, tanto, da qualidade de vida , como, do prognóstico dos pacientes com insuficiência renal crónica em estádio terminal (Matignon e tal, 2007) Na verdade, o transplante renal bem

sucedido confere a diminuição das restrições associadas a diálise (Colm et al, 2004; Ponticelli, 2004; Cameron et al, 2000).

Se compararmos a sobrevivência em doentes nas três modalidades, através de uma taxa de sobrevivência aos 5 anos nos pacientes com IRC, nos EUA, no período entre 1997 e 2001, ocorreu um aumento em todas as modalidades. A sobrevivência é bastante superior com a transplantação renal, enquanto que a diálise peritoneal e a hemodiálise apresentam taxas de sobrevida mais ou menos sobreponíveis (Collins et al, 2008). Adicionalmente, segundo Karam et al (2007) e Laupacis et al (1996), após o primeiro ano e a longo prazo, a transplantação renal bem sucedida apresenta maior custo-benefício relativamente as terapêuticas dialíticas. Contudo, Cameron et al (2000) considera que, apesar de todo o consenso em torno da transplantação renal, é necessário efectuar mais estudos para perceber se os benefícios na qualidade de vida conferidos pela transplantação renal são devidos a terapêutica ou as diferenças pré-existentes entre os grupos de indivíduos seleccionados para a realização da mesma.

Tabela n.ºII: Taxas de Transplantação (por milhão de habitantes)

	2002	2003	2004	2005	2006
Austrália	30,8	27,3	32,3	30,6	31,1
Canada	34,6	33,1	32,1	32,4	.
Chile	16,6	19,8	16,9	17,2	18,5
França	.	.	.	61,9	39,0
Alemanha	28,2	30,5	30,0	32,9	33,7
Itália	25,6	25,7	30,1	30,5	.
Jalisco (México)	44,5	46,6	56,5	55,7	52,2
República da Coreia	15,2	16,5	17,4	15,5	18,8

Malásia	6,7	5,9	7,1	4,9	4,5
Rússia	3,2	2,3	2,0	2,8	2,9
Espanha	.	.	59,0	67,3	60,2
Turquia	8,1	8,0	9,2	4,5	11,6
Estados Unidos da América	54,7	55,3	57,7	58,8	60,3

Fonte: United States Renal Data System 2008 Annual Data Report, Volume 2.

As taxas de transplantação renal constituem um reflexo não só do sistema de saúde como também da diversidade cultural (Collins et al, 2008). Pela análise dos dados observamos que as taxas de transplantação são inferiores a 10 por milhão de habitantes em países como a Rússia e a Malásia, enquanto são superiores a 60 por milhão de habitantes em Espanha e nos Estados Unidos da América.

Em 2007, no Programa Europeu de Transplantação que abrange os transplantes realizados na Áustria, Alemanha, Bélgica, Croácia, Eslovénia, Holanda e Luxemburgo, foram realizados 3703 transplantes renais com rins de dadores cadavéricos e 1032 transplantes de rins com dadores vivos. 588 transplantes com dadores vivos eram relacionados com o receptor e 444 transplantes eram não relacionados. A lista de espera a 31 de Dezembro de 2007, segundo o Relatório Europeu Anual da Transplantação era de 10910 transplantes renais, 24 transplantes rim-coração, 67 transplantes fígado-rim, 3 transplantes rim-pulmão e 304 transplantes pâncreas-rim, num total de 11308 transplantes.

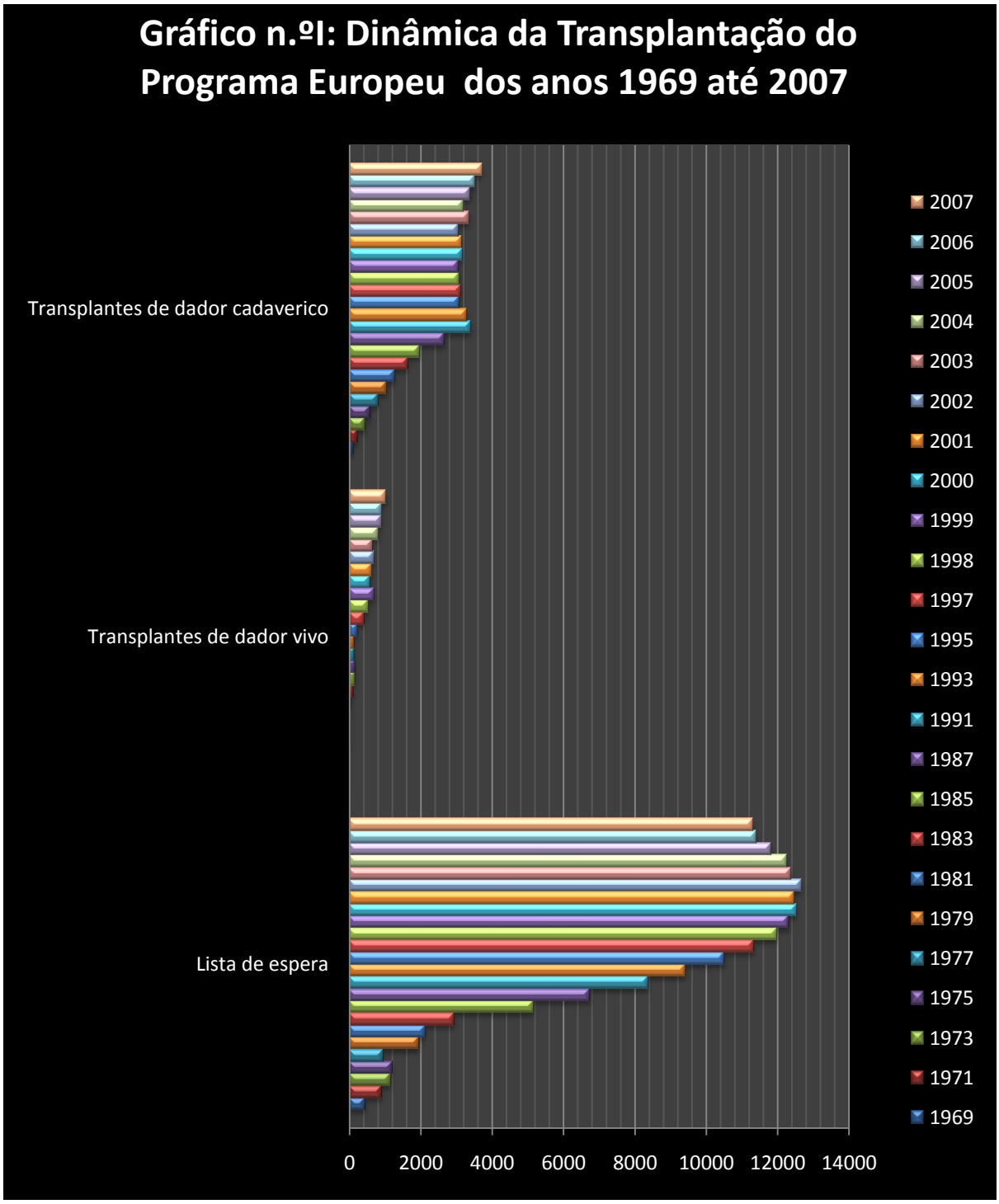

Figura n.ºI: Gráfico da dinâmica dos transplantes no programa europeu de transplantação desde 1969 a 2007. Fonte: Eurotransplant International Foundation, Annual Report 2007

No Reino Unido, a 31 de Dezembro de 2006, segundo o Relatório Anual de 2007, a lista de espera para transplantação renal era de 6220 pessoas. Foram realizados 2067 transplantes

renais, 1240 com rins de dadores cadáveres, 671 com rins de dadores vivos e os 156 restantes foram transplantes de rim mais outros órgão independentemente da origem do dador.

De acordo com o USRDS, nos Estados Unidos da América, em 2006, foram realizados um total de 18007 transplantes renais, 11576 foram transplantes com rim de dador cadáver, 3509 transplantes com rim de dador vivo aparentado e 3922 transplantes com rim de dador vivo não aparentado. A lista de espera até 31 de Dezembro de 2006 era de 68576 pessoas, sendo maioritariamente constituída por indivíduos do sexo masculino, de raça caucasiana e com idades compreendidas entre os 50 e os 64 anos de idade.

Em Portugal e no ano de 2007 foram efectuados 473 transplantes renais, maioritariamente de dador cadáver.

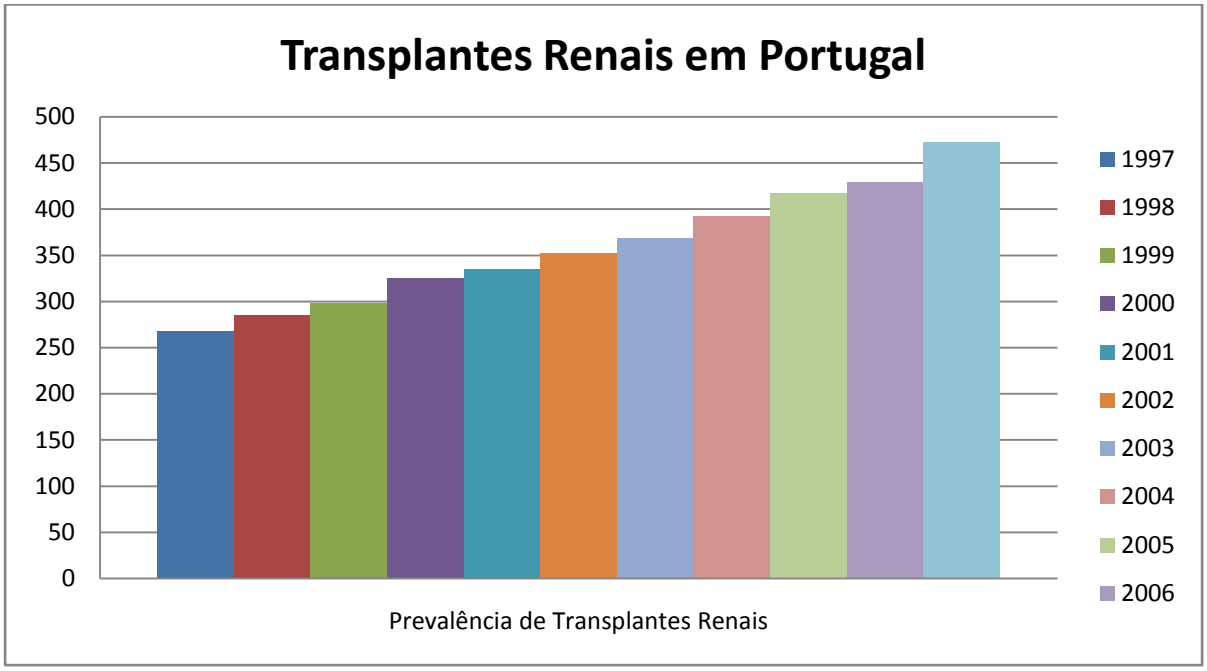

Figura n.ºII: Prevalência dos transplantes renais em Portugal. (Fonte: Sociedade Portuguesa de Nefrologia www.spnefro.pt).

III. O Pré-transplante – Receptor e Dador

O transplante renal é uma cirurgia semi-electiva ou electiva, sendo necessário que o receptor faça um conjunto de exames de modo a excluir alguma contra-indicação a realização da mesma. Assim e para além da ponderação de factores como a idade cronológica, há que avaliar a idade biológica que nem sempre é concordante. É importante validar que o doente apresenta características psicológicas adequadas para se tornar um candidato a transplante. A tabela n.ºIII apresenta uma compilação de testes a realizar.

Tabela n.ºIII: Exames a realizar sugeridos por Matignon et al (2007)

Cardiovascular:

- **Ecografia cardíaca**
- **Cintigrafia do miocárdio se diabético ou idade superior a 55 anos**
- **Doppler da aorta e membros inferiores se diabético ou idade superior a 55 anos**

Infecções:

- **Procura de focos infecciosos activos**
- **Hepatite B**
- **Hepatite C**
- **Vírus da imunodeficiência adquirida**
- **Citomegalovírus**
- **Vírus Epstein-Barr**
- **Sífilis**
- **Tuberculose**

Neoplasias:

- **Mulher: exame ginecológico, mamografia e citologia cervico-vaginal**
- **Homem: PSA e exploração testicular depois dos 50 anos**
- **Citologia urinária**

Imunológicos:

- **Grupo sanguíneo**
- **Fenótipo HLA**
- **Transfusões**
- **Gravidez**
- **Transplantes anteriores**
- **Anticorpos anti-HLA**

Anomalias da árvore urinária:

- **Cistografia retrógrada**

Fonte: Matignon et al, Transplantation rénale: indications, résultats, limites et perspectives. Press Med. 2007; 36: 1829-34.

Esta avaliação rigorosa da existência de patologia cardíaca, infecciosa e neoplásica permite o tratamento prévio de doenças como a coronariopatia passível de correcção cirúrgica que influencia o prognóstico do transplante. Por outro lado, permite considerar a avaliação da necessidade de efectuar um transplante renal e de outro órgão (rim/ pâncreas, rim/fígado, rim/coração e rim/pulmão), e ainda, ter em consideração da necessidade de esquemas profilácticos específicos para a cirurgia e o pós-operatório de acordo com a serologia especifica do receptor e dador.

A tabela n.ºIV apresenta as contra-indicações a transplantação renal.

Tabela n.ºIV: Contra-indicações a transplantação renal

Absolutas	Relativas
VIH positivo (na maioria dos centros)	Idade
Patologia oncológica com expectativa de	Patologia cardiovascular

vida curta	
Patologia crónica com expectativa de vida inferior a um ano	Patologia cerebrovascular
Transtorno psiquiátrico não controlado	Patologia vascular periférica
Abuso de substâncias	Patologia infecciosa
	Patologia hepática e gastrointestinal
	Cancros
	Possível recorrência da etiologia da insuficiência renal crónica
	Avaliação urológica
	Elevado número anticorpos citotóxicos anti-HLA

Fonte: Martínez et al, Transplante Renal. Técnica y Complicaciones. Actas Urol Esp. 2003; 27(9): 662-677.

O estado geral do paciente pode constituir uma contra-indicação a transplantação mais do que a idade cronológica. Martinez et al (2003) consideram que não poderá existir uma idade limite para a transplantação, pelo aumento crescente da idade média do paciente com insuficiência renal crónica. A expansão tanto dos dadores como dos receptores, de acordo com Bentas et al (2008), levou a um aumento das complicações cirúrgicas. Isto influência o período imediato mas não compromete o "outcome" do transplante.

O aumento da idade acarreta muitas vezes o aumento das comorbilidades, como o aumento do risco cardiovascular. Jeloka et al (2007) referem que os receptores de alto risco cardiovascular apresentam uma sobrevivência inferior mas contudo aceitável.

A SIDA e a hepatite activa constituem contra-indicações absolutas para a maior parte dos centros de transplante, contudo, alguns centros realizam o procedimento seguindo protocolos rígidos. Para além dos critérios de selecção já referidos para o transplante renal, nos pacientes com infecção por VIH é necessário que a carga viral seja indetectável há mais de 3 meses, a contagem de linfócitos CD4 › 200 cel/mm3, tratamento retroviral estável há mais de 3 meses e ausência de doenças definidoras de SIDA. Mazuecos et al (2006) referem que alguns pacientes com histórias de infecção oportunistas mas que após o tratamento específico retomam os níveis imunológicos prévios, também poderão ser incluídos na lista para transplantação. Trullas et al (2005) consideram que se existir história toxicómana é necessário a comprovação de um período de abstinência de 2 anos de cocaína e heroína, para além, de um período de abstinência de cannabis, benzodiazepinas e álcool.

Actualmente, considera-se como critério para ser candidato ao transplante renal, uma expectativa de vida superior a 5 anos de vida.

A avaliação imunológica permite efectuar uma triagem cuidadosa da compatibilidade ABO, estudo dos antígeneos HLA do receptor e possíveis dadores, provas cruzadas directas entre o soro do receptor e linfócitos do dador. Todos estes exames permitem detectar a existência de anticorpos anti-HLA do dador que constituem uma contra-indicação ao transplante.

Apesar do aumento da transplantação de dadores cadavéricos e de dadores vivos, a transplantação não consegue solucionar a o aumento da insuficiência renal crónica (Colm et al, 2004).

Um dador óptimo é uma pessoa saudável, entre os 10-55 anos de idade, sem antecedentes patológicos, em morte cerebral devida a trauma ou acidente cerebrovascular, com um tempo de isquémia fria curto e uma função renal normal.

De acordo com Matignon et al (2007), na tentativa de colmatar a necessidade de enxertos e evitar o adiamento da transplantação com as suas consequências negativas, procurou-se outras fontes de enxertos, como, os dadores marginais, os dadores em paragem cardíaca, os dadores vivos e os dadores ABO incompatíveis. Um dador marginal, de acordo com Perico et al (2003), é definido pela idade do dador superior a 60 anos ou então superior a 55 anos mas com história de diabetes e/ou hipertensão arterial. Remuzzi et al (2006) consideram que um factor preditivo para a boa função renal no pós-transplante é o aspecto histológico durante a transplantação e que nos enxertos marginais de boa qualidade a sobrevivência do enxerto é semelhante a dos enxertos de dadores standards. Ojo et al (2001) apontam que apesar da evolução a longo prazo ser inferior do que à dos casos de dador óptimo, a transplantação de dadores marginais apresenta vantagens superiores ás de manter o paciente com terapêuticas dialíticas em lista de espera para transplantação renal. O aumento da idade do dador acarreta pior prognóstico (Oppenheimer et al ,2004).

Estão a ser efectuados vários estudos sobre a transplantação de dador em paragem cardíaca. Nos transplantes com dador em paragem cardíaca ocorre um aumento do atraso da função renal no pós-transplante, comparativamente, aos transplantes com dador com coração funcionante (Quiroga et al , 2006). O atraso da função renal no pós-transplante não altera a sobrevivência do enxerto a curto prazo, contudo, constitui um factor negativo na sobrevivência do enxerto a longo prazo.

Kalbel et al (2005) referem que o dador vivo deverá realizar estudo da filtração glomerular, avaliação do sedimento urinário, estudo da hipertensão, para além de uma angio-ressonância, ou angiotomodensitometria ou arteriografia para estudo dos vasos renais, para saber se tem critérios para doador o rim para transplantação.

A tabela n.ºV apresenta os critérios de exclusão de um órgão de dador vivo para transplantação.

Tabela n.ºV: Critérios de exclusão de um órgão de dador vivo para transplantação.

Contra-indicações absolutas:

- **Idade inferior a 18 anos**
- **Hipertensão descontrolada**
- **Diabetes**
- **Proteinúria superior a 300mg/L**
- **Insuficiência renal crónica**
- **Hematúria microscópica**
- **Cancro**

Contra-indicações relativas:

- **Infecção crónica activa**
- **Obesidade**
- **Transtornos psiquiátricos**

Fonte: Kalbel et al. EUA guidelines on renal transplantation. Eur Urol. 2005; 47: 156-66.

Os resultados da transplantação com dador vivo são superiores aos da transplantação com dador cadavérico (Matignon et al, 2007 e Colm et al, 2004).

De acordo com Matignon et al (2007), a utilização dador ABO incompatível, processo efectuado sobretudo no Japão, tem apresentado bons resultados. É necessário adaptar o esquema imunossupressor associando a plasmaferese e agentes indutores, para além de efectuar a esplenectomia.

IV. A Imunossupressão

A terapêutica imunossupressora evoluiu bastante tanto ao nível dos fármacos utilizados como das estratégias de imunossupressão. Os novos agentes imunossupressores melhoraram o prognóstico da transplantação renal (Gaston, 2006).

Os grandes objectivos da imunossupressão moderna consistem em aumentar a sobrevivência do enxerto a curto prazo, minimizar os efeitos secundários, com o aumento da sobrevivência do doente a longo prazo e indução de tolerância do receptor ao enxerto (Matignon et al, 2007).

O tratamento imunossupressor é individualizado tendo em conta os factores do receptor, dador e medicação prévia à transplantação. Actualmente, esta terapêutica suprime todas as respostas imunes, sendo mais selectiva para as respostas imunes primárias do que para as respostas de memória. É crucial adaptar o esquema imunossupressor às particularidades de cada caso, como a existência de antecedentes de diabetes mellitus e síndrome hemolítico-urémico. As hepatites B e C e a necrose tubalar aguda apontam para a necessidade de diminuir a corticoterapia nos transplante de dador vivo, mas são numerosas nos transplante com imunossupressão sem corticoterapia ou com redução rápida da dose (Hricik, 2002).

A imunossupressão é dividida em várias fases: a indução, a manutenção, a anti-rejeição e a dessensibilização. Na tabela n.º VI estão descritos os agentes imunossupressores utilizados actualmente em transplantação renal.

Tabela n.ºVI: Agentes imunossupressores utilizados actualmente em transplantação renal

Inibidores da Calcineurina	Agentes Antiproliferativos	Corticosteróides	Terapêutica com Anticorpos
Ciclosporina	Azatioprina	Prednisolona	Alemtuzumab
Tacrolimus	Micofenolato mofetil	Metilprednisolona	Daclizumab
Micro emulsão de Ciclosporina	Sirolimus	Hidrocortisona	Basilimab
	Everolimus		Muromonab
			Rituximab
			Globulina antitimócito de cavalo ou rato

A terapêutica de indução, mais potente, é utilizada para diminuir a incidência de rejeição aguda em doentes pediátricos, retransplantados, afro-americanos, receptores de dadores marginais, enxertos com tempo de isquémia fria longo e na presença de elevado número de anticorpos citotóxicos. Recorre-se a um agente indutor como um anticorpo anti-linfocitário mono ou policlonal, para além da terapêutica de manutenção (Gaston, 2006).

A terapêutica de manutenção tem como objectivo a diminuição do risco de rejeição aguda em pacientes sem risco acrescido da mesma.

A tabela n.º VII enuncia os fármacos utilizados na terapêutica de manutenção na transplantação renal.

Tabela n.ºVII: Fármacos utilizados na Terapêutica de Manutenção na transplantação renal

Fármacos	Mecanismo de acção	Monitorização e ajuste do fármaco	Efeitos adversos	Sinais de toxicidade aguda	Interacções
Glucocorticóides	Alteração da função dos macrofágos e linfócitos Impede a propagação da resposta imunologica	Nenhuma	Intolerância a glicose Hipertensão Hiperlipidémia Osteoporose Aumento das infecções Miopatias Diminuição do crescimento na criança Efeitos cosméticos Aumento do peso Supressão da função das glândulas supra-renais	Múltiplos	Aumenta os níveis de ciclosporina e tacrolimus Antagoniza a maioria dos agentes anti-hipertensores Potencializa efeitos diabetogénicos Aumenta os efeitos dos anticoagulantes Aumenta a hipocaliémia com digoxina, anfotericina e diuréticos
Ciclosporina	Inibidor da calcineurina e da produção de linfocitocinas (IL2)	Concentração sanguínea, picos às 2horas e as 12 horas após administração 0-3 Meses C12h- 2-300 ng/ml C2h- 1-1,5mg/ml 3-6 Meses C12h- 1-200 ng/ml C2h- 1- 1,5 mg/ml ›6 Meses C12h- 50- 100 ng/ml C2h- 8- 900 ng/ml	Nefrotoxicidade Hiperlipidémia Hipertensão Intolerância a glicose Efeitos cosméticos	Tremores Aumentos dos níveis de creatininémia	Aumenta os níveis de amiodarona Aumenta a gravidade das miopatias quando associada a estatinas Aumenta a toxicidade do metrotrexato Aumenta dos níveis de ciclosporina com macrólidos, maioria dos antifúngicos, bloqueadores dos canais de cálcio e sumo de toranja
Tacrolimus	Igual ao da ciclosporina	Concetrações sanguíneas 0-3 Meses: 9-14 ng/ml ›3 Meses: 5-9 ng/ml	Igual aos da ciclosporina Intolerância a glicose mais comum Hipertensão, hiperlipidémia e efeitos cosméticos menos comuns Cefaleias Tremor fino Alteração do estado mental (níveis tóxicos)	Queixas gastrointestinais Aumentos de creatininémia Tremores	Iguais aos da ciclosporina Potencia os anticoagulantes orais e antidiabéticos orais
Micofenolato de mofetil	Inibe a proliferação dos leucócitos	Inicialmente doses de 500-1000 ng/ml A dose deve ser reduzida quando ocorrem queixas gastrointestinais	Supressão medular Queixas gastrointestinais Doença invasiva por Citomegalovírus mais comuns	Supressão medular Diarreia	Reduz a absorção de fenitoína Tem a disponibilidade oral diminuída com anti-ácidos

		e supressão medular			que contenham magnésio ou alumínio e com colestiramina Aumento mútuo dos níveis de aciclovir e ganciclovir Aumento das queixas gastrointestinais com tacrolimus
Azatioprina	Inibição da proliferação dos leucócitos	Inicialmente 1-2mg/kg/dia Redução da dose nos casos de supressão medular	Supressão medular Hepatite e pancreatite mais raras	Supressão medular	Os inibidores do alopurinol aumentam a toxicidade da azatioprina Aumento da leucopenia com trimetroprin, cotrimoxazol, aminosalicilatos, clozapina, captopril Reduz o efeito da warfarina Reduz a absorção da fenitoina
Sirolimus e everolimus	Inibe a proliferação dos leucócitos	Concetrações sanguíneas 4-12 ng/ml (mais alto sem uso da ciclosporina) no primeiro ano Reduzir níveis depois	Hiperlipidémia Proteinúria Trombocitopenia Leucopenia Anemia Ulceração das mucosas Pneumonite intersticial raro (Pedroso et al, 2006)	Supressão medular Diarreia	Níveis aumentados pela ciclosporina, macrólidos, maioria dos antifúngicos, maioria dos bloqueadores dos canis de cálcio e sumo de toranja Aumenta a nefrotoxicidade da ciclosporina e do tacrolimus

Fonte: Veroux et al , 2008; Crutchlow et al , 2007; Davies et al, 2007; Friend et al, 2007; Smith et al, 2007; Sádaba, 2006; Pedroso et al, 2006; e Colm et al, 2004.

A terapêutica mais comummente utilizada, nos primeiros 3 a 12 meses, é a tripla, utilizando os inibidores da calcineurina, em associação com os anti-metabólitos e os inibidores mTOR, e com ou sem corticosteróides.

Os inibidores da calcineurina são amplamente utilizados nos protocolos de transplantação renal, contudo condicionam efeitos nefrotóxicos importantes. Actualmente, e de acordo com Tanabe (2003), está recomendada a utilização, tanto, da ciclosporina, como, do tacrolimus em

pacientes sem factores de risco. A combinação de tacrolimus com azatioprina traduz-se em menores taxas de rejeição aguda em comparação a combinação ciclosporina e azatioprina. Esta diferença não é tão nítida na associação com micofenolato de mofetil. Os efeitos adversos são menos frequentes com tacrolimus do que com ciclosporina. O mesmo autor considera que nos pacientes com factores de risco como, incompatibilidade ABO, atraso da função renal, afro-americanos, elevado número de anticorpos anticitotóxicos, hipertensão e hiperlipidémia, deverá ser utilizado o tacrolimus em vez da ciclosporina. Silva et al (2006) refere, num estudo prospectivo, que a exposição inicial aos inibidores da calcineurina nos pacientes com atraso da função renal não resulta em efeito deletério tanto no paciente como na sobrevivência do enxerto.

O micofenolato de mofetil é um agente imunossupressor selectivo com toxicidade mínima e mais efectivo que a azatioprina (Sollinger, 2004). Davies et al (2007) e Sollinger (2004) consideram que o micofenolato de mofetil é um valioso agente adjuvante já que reduz a incidência de rejeição aguda e melhora o prognóstico do enxerto a longo prazo. Não obstante do aumento de incidência de complicações gastrointestinais com este agente, a sua utilização traz indiscutíveis vantagens em relação a azatioprina.

Segundo Mota (2005), nos transplantes de baixo risco, em alternativa a terapêutica com inibidores da calcineurina, pode ser utilizado um esquema com sirolimus, micofenolato de mofetil e corticosteróides, com ou sem agentes indutores. Nos pacientes transplantados com risco médio, com dadores marginais e tempo de isquémia fria longo, pode ser utilizado um esquema com inibidores da calcineurina, sirolimus e corticosteróides, com ou sem agentes indutores. Aos três meses, os inibidores da calcineurina deverão ser retirados do esquema e poderão ser substituídos por micofenolato de mofetil. Nos transplantados de alto risco, como os pacientes com mais 50% de anticorpos citotóxicos, afro-americanos e europeus, o

esquema de imunossupressão deve incluir um agente indutor e terapêutica tripla com inibidores da calcineurina, sirolimus ou micofenolato de mofetil e corticosteróides.

Augustine et al (2007) e Hricik (2002) referem que o esquema de imunossupressão sem a inclusão de corticosteróides continua a ser um desafio, já que nos últimos estudos realizados, o risco de rejeição aguda nos pacientes com esquema sem corticosteróides e com os novos agentes imunossupressores, como micofenolato mofetil, tacrolimus e sirolimus apesar de ser inferior do que com os esquemas com ciclosporina e/ou azatioprina continua a ser alto. Segundo alguns autores, a terapêutica de indução parece melhorar o prognóstico nos pacientes com redução precoce da corticoterapia, sem o aumento dos episódios de rejeição aguda (Augustine et al, 2007; Rostaing et al, 2005 e Ter Meulen et al, 2004). Entre tanto, Vicenti et al (2006) referem que a terapêutica de indução diminui a incidência de rejeição aguda para 20% nos pacientes corticorresistentes.

Hricik (2002) apesar de considerar ser necessário efectuar mais estudos propõe que nas populações de baixo risco de rejeição, possa ser efectuada uma redução da corticoterapia antes do três meses após o transplante, embora que nos grupos de maior risco de rejeição essa redução só poderá ser efectuada depois dos três meses do transplante. A tabela n.º VIII apresenta alguns critérios propostos para a redução precoce e tardia dos corticosteróides nos protocolos da transplantação renal.

Tabela n.ºVIII: Critérios propostos para a redução precoce e tardia dos corticosteróides nos protocolos da transplantação renal

Redução precoce

- **Asiáticos ou caucasianos**
- **Primeiro transplante**
- **Existência de osteopenia**
- **Mulher na pós-menopausa**
- **História familiar de diabetes mellitus**
- **Transplante de dador vivo relacionado ou bem emparelhado**

Redução tardia:

- **Afro-americanos**
- **Transplantes pediátricos**
- **Elevado número de anticorpos citotóxicos**
- **Segundo transplante**

Fonte: Hricik et al. Steroid-free Immunosuppression in Kidney Transplantation: Na Editorial Review. Am. J. Transplantation 2002; 2: 19-24.

Relativamente à redução dos inibidores da calcineurina, Augustine et al (2007), em experiências recentes, demonstraram que está associada a uma melhor função renal em curtos períodos de tempo, será necessário efectuar mais estudos para perceber se estes benefícios a curto prazo resultam no aumento da sobrevivência do enxerto. O mesmo autor conclui que a minimização dos esquemas nos pacientes com sirolimus está associada a uma baixa taxa de rejeição aguda.

Meier-Kriesche et al (2002) observam que a terapêutica indutora com anticorpos anti-linfocitários está associada a um aumento do risco de morte por causas cardiovasculares e infecciosas no período imediato do pós-transplante.

A tabela n.º IX apresenta alguns agentes imunossupressores e outros fármacos com elevado risco cardíaco.

Tabela n.ºIX: Agentes imunossupressores e outros fármacos utilizados com elevado risco cardíaco, de acordo com Smith et al (2007) e Olyaei et al (2005)

Inibidores da calcineurina	Hipertensão Hiperlipidémia Intolerância a glicose Disfunção do enxerto Hiperuricémia
Corticosteróides	Hipertensão Hiperlipidémia Intolerância a glicose Aumento do peso
Sirolimus	Hiperlipidémia
Contraceptivos orais	Hiperlipidémia Hipertensão
Diuréticos tiazidicos	Hiperlipidémia
Agonistas Beta-adrenérgicos	Hiperlipidémia

Assim, torna-se importante adicionar ao esquema de manutenção agentes adjuvantes na tentativa de diminuir os factores de risco cardiovasculares, tanto no período pós-transplante

precoce como tardio. Nos episódios de rejeição aguda a terapêutica, deverá ser mais agressiva, através de pulsos de metilprednisolona, timoglobulina ou OKT3 e ainda aumentando a terapêutica de manutenção, sobretudo dos inibidores da calcineurina.

Nos pacientes com elevado número de anticorpos citotóxicos é mandatório efectuar, previamente ao transplante, uma terapêutica de dessensibilização para diminuir os títulos de anticorpos anti-HLA. A existência destes anticorpos pré formados, particularmente os anticorpos anti-HLA classe I, associa-se a rejeição hiperaguda (Aragão et al, 2004). A plasmaferese, a administração de imunoglobulina humana e o rituximab tem vindo a ser utilizados para esse propósito e com resultados animadores. Os dois principais protocolos utilizados são a imunoglobulina humana IV em alta dose e a plasmaferese com a imunoglobulina humana IV em baixa dose.

V. O Pós-transplante Imediato

O período imediato ao pós-transplante corresponde aos 2 a 3 primeiros meses.

De acordo com Danovitch (2005), as complicações cirúrgicas predominam nos primeiros dias, enquanto que, as complicações médicas ocorrem mais tarde.

A maioria dos pacientes que apresentam um período imediato sem intercorrências tem um bom prognóstico (Danovitch, 2005).

Primeiro dia

No primeiro dia do pós-operatório é preciso avaliar criteriosamente o estado hemodinâmico e a função respiratória do paciente. A avaliação hemodinâmica é crucial para optimizar a função do enxerto, para perceber o ritmo da diurese, e principalmente, para actuar o mais precoce e adequadamente possível. A tensão arterial deve ser monitorizada e se elevada deve ser controlada.

Danovitch (2005) observa que é necessário manter o paciente euvolémico e se necessário administrar fluidos, de acordo com o balanço hídrico diário e pressão venosa central.

Tabela n.º X: Administração de Fluídos

Perdas insensíveis	Glicose a 5% 30ml/h
Perdas urinárias	Soro salino 0,9% 1ml/h
Perdas Gástricas	Soro salino 0,9%

Os volumes urinários precoces variam desde a anúria até a poliúria. Danovitch (2005) aponta vários aspectos que condicionam os diferentes valores de diurese. No transplante de dador vivo a diurese está habitualmente mantida, devido ao curto período de isquémia fria, enquanto que no transplante de dador cadáver a diurese pode apresentar-se diminuída, devido ao longo período de isquémia fria. A diálise prévia ao transplante pode levar à diminuição da diurese.

O mesmo autor propõe que, nos pacientes com oligúria é preciso avaliar se estão hipovolémicos ou euvolémicos. Nos pacientes hipovolémicos é necessário dar 250-500ml de soro salino e medir o volume urinário. Se o volume urinário aumenta, continua-se com o soro salino, mas senão aumenta é necessário administrar furosemida. Se após a administração de furosemida, o volume urinário ainda não tiver aumentado, o paciente deve efectuar uma ecografia com doppler ou outro exame imagiológico para perceber se existe alguma causa para a diminuição do volume urinário, nomeadamente uma complicação vascular. Nos pacientes euvolémicos ou hipervolémicos é necessário administrar furosemida, se o volume continuar diminuído é também necessário recorrer a exames imagiológicos, ver figura n.º III.

Quando ocorre poliúria, especialmente nos transplantes de dador vivo, é necessário proceder a administração de suplementos de potássio e por vezes de cálcio. A hemorragia pode ser uma

complicação do pós-operatório precoce e por isso é crucial estar atento as complicações hemorrágicas.

Primeira semana

Na primeira semana ocorre a melhoria do estado do paciente. Danovitch (2005) considera que continua a ser importante medir o volume da diurese e que o volume urinário é um indicador da função do rim transplantado. As flutuações médias no volume urinário são aceitáveis, contudo um volume urinário persistentemente baixo deve ser investigado.

Nos pacientes com boa função do enxerto, frequente nos transplantes de dador vivo e em 30 a 50% dos transplantes de dador cadáver, o volume urinário e os níveis de creatinina permitem monitorizar episódios de rejeição, toxicidade dos inibidores da calcineurina e outras complicações cirúrgicas do transplante (Danovitch, 2005).

Os pacientes com disfunção moderada do enxerto são, habitualmente, não-oligúricos e apresentam aumento dos valores da creatininémia. De acordo com o mesmo autor, a função renal normaliza durante a primeira semana mas o volume urinário e a creatininémia continuam a ser marcadores das complicações.

A disfunção moderada é habitualmente condicionada por necrose tubular aguda e é agravada pela toxicidade dos inibidores da calcineurina.

Nos pacientes com atraso da função do enxerto pode ser necessário recorrer a diálise. É possível prever, de acordo com Hernández et al (2008), o atraso da função renal em enxertos de dadores marginais. Os mesmos autores referem que é uma complicação frequente e ocorre em 20 a 30% dos pacientes com transplante renal. Enquanto o atraso da função do enxerto é uma situação excepcional nos transplantes de dador vivo (Danovitch, 2005).

Na tabela n.ºXI apontam-se as causas de atraso da função do enxerto.

Tabela n.ºXI: Diagnóstico diferencial do atraso da função do enxerto

Necrose tubular aguda
Contracção do volume intravascular
Oclusão arterial
Trombose venosa
Obstrução uretérica
Obstrução do cateter
Fístula urinária
Rejeição hiperaguda
Nefrotoxicidade
Microangiopatia trombotica
Síndrome hemolítico-urémico

Hernández et al (2008) considera que o atraso da função do renal pode contribuir para a perda do enxerto e pode predispor para os episódios de rejeição aguda. O atraso da função renal pode ser parcialmente explicado pela lesão de isquémia-reperfusão e quando esta lesão é severa pode afectar a sobrevivência do enxerto (Ríos et al, 2008).

Na verdade, o atraso da função do enxerto condiciona o aumento dos custos de hospitalização e terapêutica do paciente, por isso, e de segundo com Hernández et al, é importante prevenir o atraso da função renal.

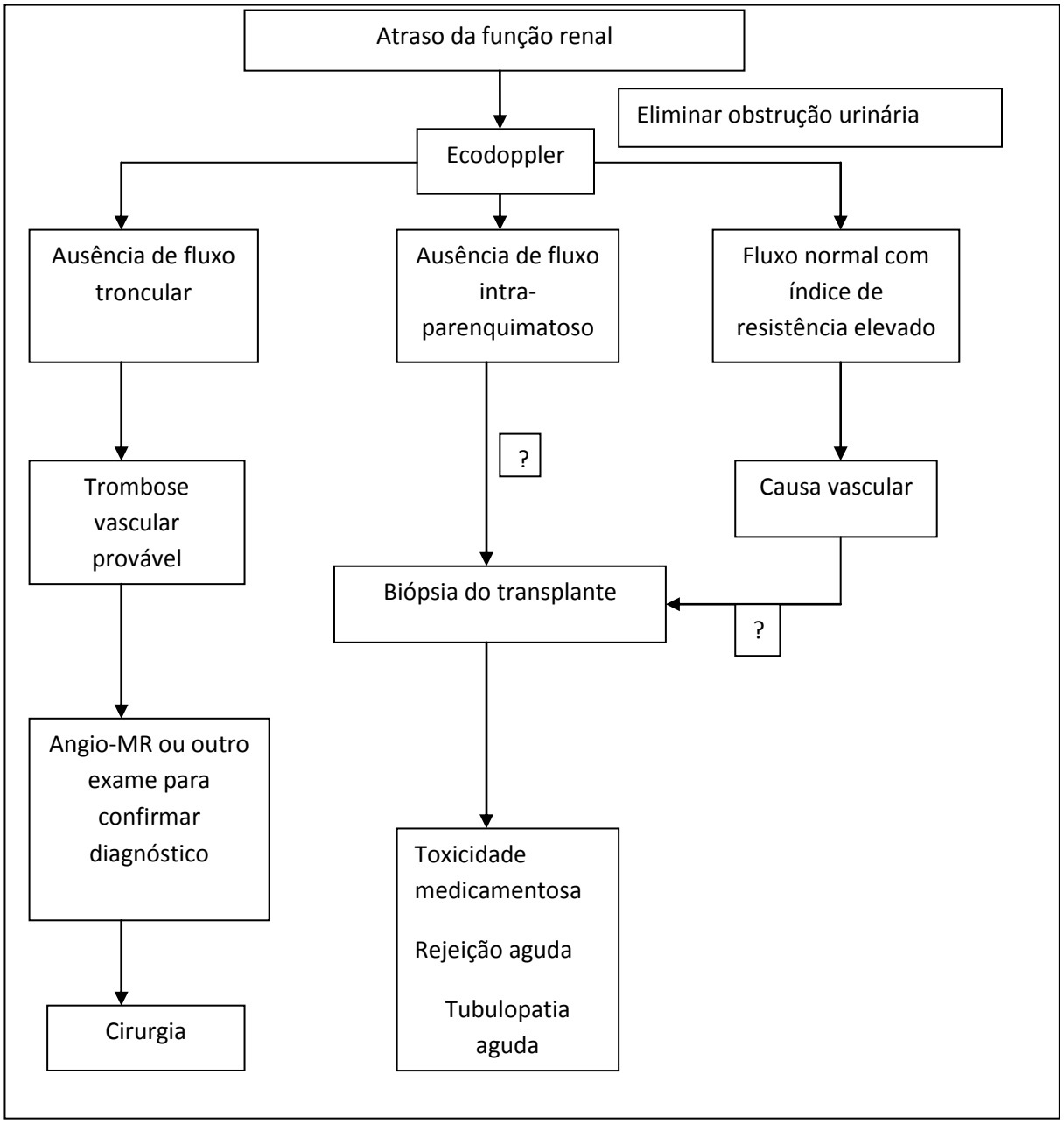

Figura n.º III: Algoritmo de actuação no atraso da função renal. Retirado de Karam G, Maillet F, Braud G, Battisti S, Hétet JF, et al (2007) Complications chirurgicales de la transplantations rénale. Ann Urol 41: 261-275.

Irish et al (2003) criou um índex para quantificar a probabilidade de ocorrer atraso de função renal. Nele são atribuídos pontos a vários aspectos como a idade do dador, o “mismatch” HLA, os níveis de creatininémia do dador, os níveis de anticorpos citotóxicos anti-HLA e o

tempo de isquémia fria longo. Adicionalmente são atribuídos pontos se o paciente é de raça negra; se efectuou diálise prévia ao transplante; se o enxerto é de dador cadáver em paragem cardíaca ou se o receptor já tinha efectuado um transplante; se o receptor é do sexo masculino; se o dador tinha hipertensão; se o receptor tem diabetes e se a morte do dador foi por doença cardio ou cérebro-vascular condicionando anóxia. Uma pontuação de 150 correlaciona-se com 50% de hipóteses de ter atraso da função do enxerto.

Recentemente Grossberg et al (2006) questionou a utilidade do índex de Irish, mas segundo Hernández et al (2008), a amostra era muito pequena para poder avaliar a relevância dos dados.

O atraso da função renal dificulta a detecção de eventos no pós-transplante como, a trombose do enxerto, a rejeição aguda e as fístulas urinárias (Danovitch, 2005).

Segundo a maioria dos autores, nos pacientes em que é possível prever o atraso da função do enxerto é útil adiar ou diminuir a utilização dos inibidores da calcineurina.

Na primeira semana não é muito comum a ocorrência de infecções, daí que uma febre persistente poderá corresponder a uma manifestação de rejeição aguda. Quando ocorre dor sobre o enxerto, esta deve ser investigada, de modo, a diferenciar um episódio de rejeição, uma fístula urinária ou um hematoma (Danovith, 2005).

Primeiro trimestre após o transplante

Após o internamento o paciente pode ir para casa, mas antes de ir para casa, o mesmo deve conhecer os cuidados que tem que ter com a medicação, com a vigilância da tensão arterial, do débito urinário, do peso diário e da temperatura. A adesão a terapêutica deve ser garantida, especialmente, nas crianças. A medicação deverá ser adaptada e o mais simplificada possível e as mulheres pré-menopaúsicas devem retomar as medidas anticoncepcionais, já que de

acordo com Fuchs et al (2007), a fertilidade é restaurada após o transplante renal e uma gravidez não planeada pode comprometer a função e sobrevivência do enxerto e até do próprio feto. O exercício físico deve ser recomendado de forma progressiva.

Nos primeiros 30 dias, segundo Bertram et al (2000), os pacientes têm 2 a 3 consultas semanais, onde efectuam os controlos clínico-analiticos. No segundo e terceiro mês a consulta passa a ser semanal. O paciente pode retomar a sua actividade normal após as 6 semanas e a sua actividade laboral aos 3 meses.

Nas visitas semanais é importante pesquisar os episódios de rejeição aguda, as complicações cirúrgicas, os efeitos adversos da medicação imunossupressora e as infecções oportunistas.

Atendendo a este contexto existe um conjunto de critérios e medidas na vigilância do transplante na fase precoce.

O que fazer num paciente transplantado renal com febre?

Quando um paciente transplantado renal tem febre devemos colocar várias hipóteses como a infecção, a rejeição, os efeitos da medicação e a resposta inflamatória sistémica não infecciosa, ou até uma combinação de várias destas hipóteses.

Segundo alguns autores a febre é cada vez menos comum nos episódios de rejeição aguda, mais de 50% dos episódios não apresentam febre. Um factor que pode explicar este aspecto é a medicação imunossupressora utilizada (Smith et al, 2007 e Schroeder et al, 1998). A própria medicação imunossupressora, como os anticorpos policlonais e monoclonais, pode condicionar o aumento da temperatura.

A actuação perante a febre deve passar pela procura de focos infecciosos, controlo e reconhecimento de alterações da diurese e outras alterações da função renal, medição dos

níveis sanguíneos da imunossupressão e se necessário reorganizar o esquema imunossupressor.

Actuação num paciente com dor sobre o enxerto

A dor sobre o enxerto pode ter múltiplas causas e constitui um motivo de preocupação para tanto médico como o paciente (Smith et al, 2007). No período imediato, as causas mais frequentes são a pielonefrite aguda, as emergências cirúrgicas, a rejeição aguda, as colecções líquidas e até patologias de outros órgãos adjacentes. A tabela n.º XII apresenta as causas de dor sobre o enxerto no período imediato após o transplante renal.

Tabela n.ºXII: Causas de dor sobre o enxerto no pós-transplante imediato, de acordo com Smith et al (2007)

- **Pielonefrite aguda**
- **Rejeição aguda**
- **Colecções líquidas, como hematomas e urinomas**
- **Emergências cirúrgicas: hemorragia, trombose vascular, urinomas**
- **Patologias de órgãos adjacentes: intestino, ossos e pele**

O que fazer quando um paciente com transplante renal tem diarreia?

De acordo com Maes et al (2006), num paciente com diarreia no pós-transplante é importante reduzir a terapêutica não imunossupressora. Depois é necessário excluir / tratar qualquer infecção bacteriana, virusal ou fúngica e modificar o esquema imunossupressor, ao nível dos fármacos e/ou das doses. Assegurando que se mantém uma dose imunossupressora suficiente para evitar a rejeição, o micofenolato de mofetil pode ser interrompido durante 14 dias e retomado passado esse período. Poderá ser necessário efectuar uma colonoscopia com recurso

a biópsias. O tratamento deverá ser empírico até ao estabelecimento de um diagnóstico mais definitivo e pode passar pelo uso de fármacos anti-diarreicos e alterações na dieta do paciente.

A mortalidade no primeiro ano pós-transplante ronda os 5%, sendo que a maioria ocorre nos três primeiros meses. As taxas de mortalidade são superiores em pacientes mais velhos, em receptores de rins de dador cadáver e de dadores marginais. A taxa de mortalidade tem como principais causas a doença infecciosa e a doença cardiovascular (Danovitch, 2005).

V. Complicações Cirúrgicas

As complicações cirúrgicas da transplantação renal podem ser divididas em complicações específicas e não especificas da transplantação. Karam et al (2007) dividem os hematomas, as hérnias e as infecções em complicações não especificas e a trombose vascular, as fístulas urinárias, mais precoces no tempo, e estenose arterial, mais tarde no tempo, em complicações específicas da transplantação. O protocolo de seguimento da disfunção do enxerto no pós-transplante obriga a excluir as causas vasculares e urológicas antes de concluir por uma complicação médica.

Segundo alguns autores, verifica-se nos últimos tempos a diminuição da incidência das complicações cirúrgicas assim como a sua gravidade (Gogus et al, 2002 e Secin et al, 2002). A imunossupressão mais eficaz, o uso mais comedido dos corticosteróides, assim como a melhoria das técnicas cirúrgicas, constituem os motivos apontados por Karam et al (2007) para a diminuição da incidência das complicações cirúrgicas.

Na maioria das séries, as complicações urológicas têm uma incidência variável de 2,5% a 27% (Dalgic et al, 2006 e Zargar et al, 2005). Euglesbe et al (2007) consideram a existência de alguns factores de risco independentes para o aumento das complicações urológicas no pós-transplante como o receptor de sexo masculino, o receptor afro-americano e a técnica U-stich na anastomose ureteral.

Segundo Hohnke et al (1987), as complicações vasculares ocorrem em menos de 10% dos pacientes, mas nas últimas séries Kocak et al (2004) referem uma incidência entre 1 a 2%. Bentas et al (2008) observaram num estudo retrospectivo das complicações cirúrgicas no programa de sénior da transplantação na Europa, particularmente na transplantação renal, que apesar do maior número de complicações, estas não comprometeram a sobrevivência do enxerto e do paciente.

Complicações cirúrgicas precoces no período imediato:

Hemorragia

O risco hemorrágico no pós-operatório pode ser minimizado através do controlo dos parâmetros de coagulação no pré-transplante, com a suspensão de ácido acetil-salisilico e medicação anticoagulante, para além da necessidade eventual de administrar factores do complexo protrombinico ou de plasma fresco.

No pós-transplante imediato, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada quando ocorre a diminuição rápida do hematócrito e hipotensão. Martinez et al (2003) dividem as causas de hemorragia no pós-transplante, em causas relativas a intervenção cirúrgica, como o retroperitoneo por dissecção vascular, dissecção da bexiga ou do espaço peri-vesical; em causas relativas ao enxerto, como a lesões durante a extracção do enxerto ou a ruptura do mesmo; em causas relativas aos vasos principais, como má técnica de anastomoses ou aneurimas micóticos; e por fim causas relativas aos parâmetros da coagulação, como a coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia decorrente da terapêutica imunossupressora e as alterações hematológicas da urémia. Os mesmos autores aponta a hemostasia inadequada no bloco cirúrgico como a causa mais frequente de hemorragia e ainda a ruptura do enxerto como a complicação mais grave, resultando em 60% de perda do enxerto e 8% de mortalidade.

Segundo alguns autores, a obesidade, a existência de terapêutica anti-agregante plaquetar e anticoagulante são factores potenciadores da ocorrência de hemorragia (Karam et al, 2007). Osman et al (2003) acrescentam que no transplante de dador vivo, a existência de múltiplas artérias constitui um factor de aumento de risco hemorrágico. Para estes autores, a vigilância do estado hemodinâmico é crucial no período pós-operatório imediato, recorrendo a medição da tensão arterial, frequência cardíaca e vigiando a intensidade da hemorragia e o hematócrito.

Para o diagnóstico atempado a Ecografia e TC têm alta resolução na detecção da origem da hemorragia (Karam et al, 2007, e Martinez et al, 2003).

O tratamento pode ser, desde um tratamento conservador, com observação e vigilância mais apertada, até à revisão cirúrgica com a reparação da lesão, se assim se justificar.

Hematomas

Os hematomas são uma complicação comum no pós-transplante imediato. Park et al (2007) e Akbar et al (2005) afirmam que os hematomas podem desenvolver-se de forma espontânea ou constituírem uma consequência de um traumatismo ou biópsia. A importância a atribuir ao hematoma, depende do seu tamanho, localização e crescimento. Segundo alguns autores, o aumento de tamanho do hematoma pode indicar a necessidade de uma re-intervenção cirúrgica, visto que os grandes hematomas podem desviar o rim transplantado e condicionar hidronefrose (Akbar et al, 2005).

Nestes casos as manifestações clínicas consistem em dor sobre o enxerto associada a sinais de hipovolémia.

Segundo alguns autores, na ecografia, os hematomas apresentam um aspecto complexo e tempo-dependente. Os hematomas agudos são ecogénicos e a ecogenicidade diminui à medida que o tempo passa. Os hematomas mais antigos podem ser anecogénicos a apresentar

septações. Na TC, a aparência do hematoma é também tempo-dependente, por exemplo, um hematoma agudo apresenta um hiper sinal à TC, enquanto que os hematomas mais antigos, com conteúdos serosos, apresentam um sinal intermédio. Na ressonância magnética, os hematomas agudos apresentam grande intensidade em T1 e T2. Por fim, na cintigrafia os hematomas apresentam um padrão frio (Park et al, 2007 e Akbar et al, 2005).

Martinez et al (2003) referem que os hematomas pequenos podem ser tratados de forma mais conservadora, enquanto que os hematomas maiores devem ser drenados, na tentativa de evitar a sobre infecção dos mesmos, através de fenómenos compressivos. Akbar et al (2005) alertam para a ineficácia possível de uma drenagem percutânea, especialmente nos hematomas multiloculados, e ainda pelo risco do procedimento, incluindo os infecciosos.

Tromboses vasculares

A trombose vascular pode ocorrer na primeira semana do pós-tranplante. Constitui uma complicação rara, de acordo com Rouviere et al (2002) e tem uma incidência variável, de 0,5 a 0,8%.

Alguns autores apontam para a necessidade de evocar o diagnóstico, particularmente num transplante renal funcionante, quando ocorre diminuição da diurese e aumento da creatininémia (Karam et al, 2007; Park et al, 2007 e Akbar et al, 2005). Constitui um diagnóstico mais difícil, nos transplantes com atraso da função renal e obriga a necessidade de controlo sistemático da vascularização do transplante através de ecodoppler, de acordo com Aschwanden et al (2006), ou através da cintigrafia desde o primeiro dia do pós-transplante, segundo Karam et al (2007)

As tromboses vasculares apesar de serem raras constituem complicações bastantes graves, já que o rim transplantado não apresenta vascularização colateral, e com isso tolerância muito reduzida à isquémia quente, resultando em perda do enxerto.

As tromboses de inicio mais precoce constituem um reflexo da técnica cirúrgica, enquanto que as tromboses mais tardias estão associadas a rejeição aguda.

Trombose venosa

Park et al (2007) e Akbar et al (2005) consideram que a trombose venosa é uma complicação rara de disfunção do transplante. De acordo com Ismail et al (1997) e Duckett et al (1991), as tromboses venosas variam de 0,4% no adulto, a 2,5% nas crianças.

As manifestações clínicas da trombose venosa são a oligúria repentina, a dor local e o edema.

Karam et al (2007) afirmam que a trombose é mais frequente nos transplantes à direita do que à esquerda. À direita, a veia renal é mais curta, com risco aumentado de compressão, e por sua vez de trombose, contudo, Park et al (2007) e Akbar et al (2005) referem um aumento da prevalência de trombose venosa no quadrante inferior esquerdo. Esta atribuída à compressão da veia ilíaca esquerda comum, entre o sacro e a artéria ilíaca comum esquerda (Síndrome silencioso da compressão da artéria ilíaca).

O reconhecimento atempado é crucial na tentativa de evitar a perda do enxerto, com o recurso de uma trombectomia. Ainda assim, o enfarte do enxerto pode ocorrer, obrigando a nefrectomia do transplante (Park et al, 2007; Aschwanden et al, 2006; e Akbar et al, 2005).

Trombose arterial

A trombose arterial constitui uma complicação ainda mais rara, que segundo Ismail et al (1997) apresenta uma incidência entre os 0,4 a 2%. Esta complicação pode levar a perda do enxerto, apenas evitável com uma revascularização precoce (Martinez et al, 2003).

Karam et al (2007) atribui a trombose arterial a problemas na técnica cirúrgica: anastomoses de má qualidade, lesões de ateroma no receptor e/ou no dador, dissecção inaparente da intima

da artéria do transplante, e dissecção da artéria ilíaca secundária ao nível da clampagem com sinais de isquémia do membro inferior homolateral.

Clinicamente, podemos suspeitar de trombose arterial quando ocorre anúria e deterioração de função renal no pós-operatório imediato, especialmente em rins com boa função prévia.

O diagnóstico pode ser efectuado através da ausência de fluxo num rim hipoecogénico na ecografia, ecodoppler, e através da ausência de fluxo ao nível da cintigrafia e arteriografia (Karam et al, 2007 e Martinez et al, 2003).

Fístulas urinárias

As fístulas urinárias constituem as complicações urinárias mais frequentes no período imediato do pós-transplante (Karam et al, 2004; Gous et al, 2002; e Secin et al, 2002).

O extravasamento de urina pode ocorrer a todos os níveis, desde do parênquima renal até a anastomose ureterovesical. Alguns autores referem que a fístula urinária é mais frequente ao nível da anastomose ureterovesical (Zavos et al, 2008; Karam et al, 2007; e Martinez et al, 2003).

Segundo Karam et al (2007), Akbar et al (2005) e Martinez et al (2003), as fístulas urinárias podem manifestarem-se clinicamente com: a saída de urina pelo orifício cutâneo externo, pela cessação da diurese, pelo edema localizado, maioritariamente, ao nível dos genitais externos, mas também da perna ipsilateral, existência de colecção perirenal e/ou peri-vesical à ecografia (urinoma).

O diagnóstico é efectuado através da ecografia, como uma colecção de líquido bem definida, com aspecto anecogénico, sem septações e com aumento de tamanho rápido. A drenagem pode ser ecoguiada, sendo que o valor aumentado da creatinina no líquido comparativamente a concentração plasmática aponta para o diagnóstico. O cistograma e a cintigrafia também

permitem identificar a fístula urinária (Park et al, 2007; Akbar et al, 2005; e Martinez et al , 2003).

Karam et al (2007) dão particular importância às fístulas vesicais, às fístulas por necrose isquémica do parênquima renal e à necrose ureteral.

As fístulas vesicais constituem complicações raras. A remoção precoce da sonda vesical e as dificuldades miccionais das pessoas mais velhas constituem factores potenciadores da formação de fístulas vesicais. A cistografia miccional confirma o diagnóstico. O tratamento está dependente do tamanho da fístula. Por exemplo, Martinez et al (2003) consideram que nas fístulas mais pequenas é necessário manter a sonda vesical por mais tempo, enquanto que nas fístulas vesicais maiores pode ser necessário ressecar os bordos fistulosos e manter a sonda, pelo menos mais 10 dias.

As fístulas por necrose isquémica do parênquima renal são extremamente raras, particularmente pela melhoria da técnica cirúrgica, com respeito por todos os ramos arteriais. A TC faz o diagnóstico e o tratamento consiste na ablação do tecido necrótico com substituição do mesmo por epiplon.

A necrose ureteral é provocada sobretudo por isquémia. Independentemente dos factores relativos a técnica cirúrgica, Karam et al (2000) consideram que a idade elevada dos dadores e o atraso da função do transplante podem favorecer a necrose ureteral. Shaul et al (1999) afirmam que um retorno venoso ureteral deficiente pode potenciar a necrose ureteral. Por fim, Peretti et al (2004) referem que a infecção por citomegalovírus também pode potenciar a necrose ureteral. As medidas preventivas são importantes para evitar a necrose ureteral, como o preservamento de todos os ramos arteriais e pelo tecido em torno do uretér. Nas situações de dúvida sobre a vascularização do uréter é aconselhável efectuar uma anastomose pielo-ureteral ou uretero-ureteral logo de inicio (Karam et al, 2007).

Após efectuar o diagnóstico, o tratamento pode ser efectuado através do recurso a endoscopia ou a cirurgia. Karam et al (2007) consideram que o tratamento endoscópico pode ser associado a colocação de uma sonda duplo J e da drenagem do urinoma. Karam et al (2007) e Li Marzi et al (2005) preferem o tratamento cirúrgico com a reimplantação ureteral na bexiga, nas situações em que o uretér é suficientemente longo e bem vascularizado, ou então utilizando o uréter próprio. A figura n.º IV apresenta um algoritmo da actuação nas fístulas urinárias.

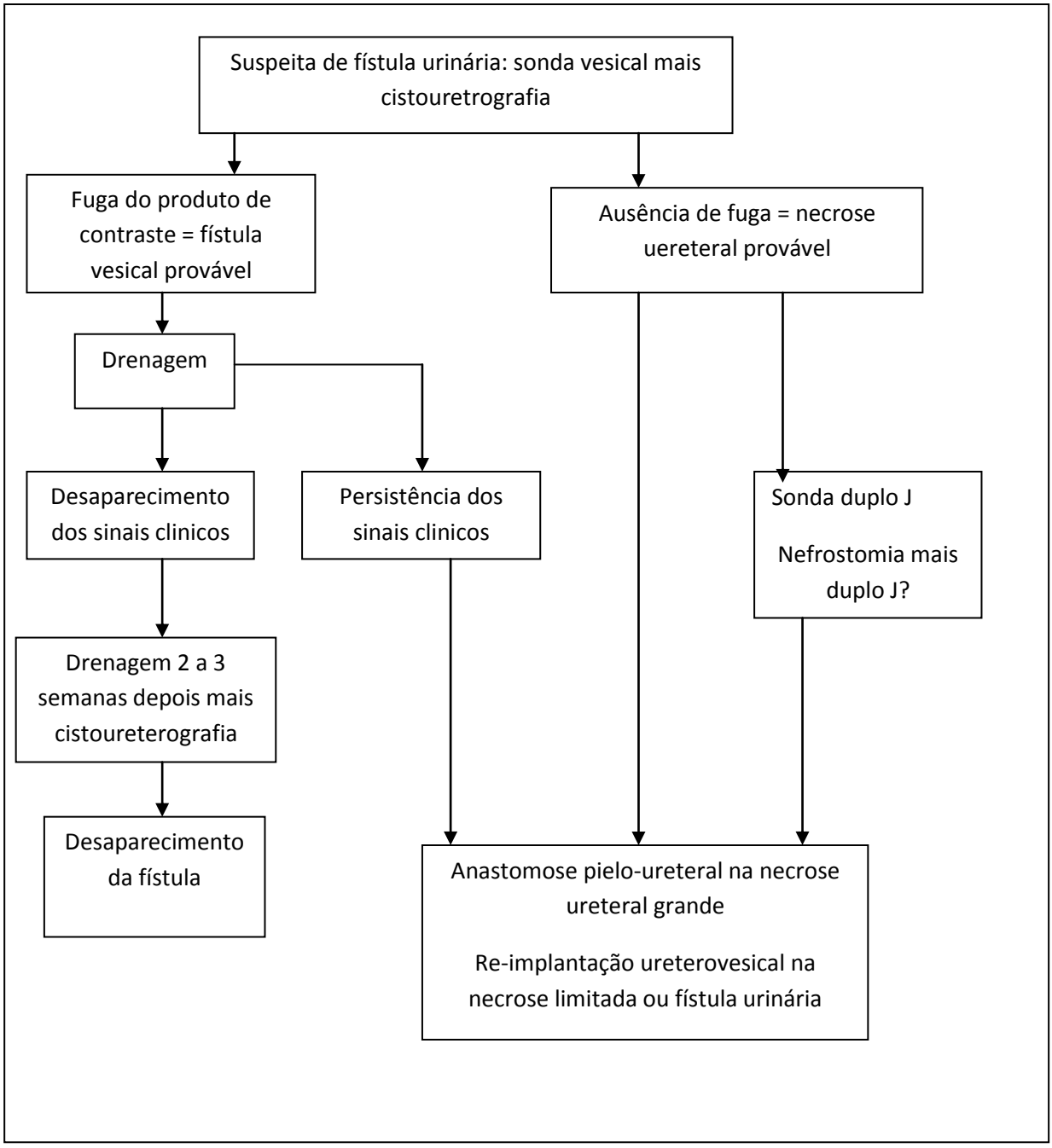

Figura n.º IV: Algoritmo decisional para as Fístulas urinárias. Adaptado de Karam G, Maillet F, Braud G, Battisti S, Hétet JF, et al (2007) Complications chirurgicales de la transplantations rénale. Ann Urol 41: 261-275.

Obstrução urinária

As obstruções urinárias são complicações raras no período imediato do pós-transplante e com efeito a obstrução urinária pode não condicionar dor devido a ausência de inervação.

De acordo com Karam et al (2007), o diagnóstico é particularmente difícil nos transplantes com atraso da função renal. Devemos ponderar este diagnóstico quando observamos a deterioração da função renal e aparece uma dilatação à ecografia. O aparecimento da dilatação à ecografia é tardio e obriga a colocação de uma sonda de nefrostomia com controlo ecográfico.

A existência de uma pequena dilatação do sistema colector pode ser condicionada por edema no local de implantação, não significando uma obstrução urinária (Karam et al, 2007).

A obstrução pode ser confirmada com recurso a pielografia intravenosa ou melhor através da pielografia anterogada percutânea.

No período mais precoce do pós-transplante, a obstrução urinária pode resultar de coágulos sanguíneos, má técnica cirúrgica, torção do uretér e compressão extrínseca por um hematoma ou abcesso.

Karam et al (2007) afirmam que o tratamento poderá ser por via endoscópica ou por via cirúrgica. A intervenção por via endoscópica pode ser efectuada por via anterogada ou retrógrada, embora não esteja muito aconselhada, pelo risco de recidiva ao retirar a sonda

duplo J. A re-intervenção cirúrgica é utilizada particularmente nas obstruções urinárias provocadas por uma causa extrínseca. A figura n.ºV enuncia um algoritmo de tratamento das estenose ureterais.

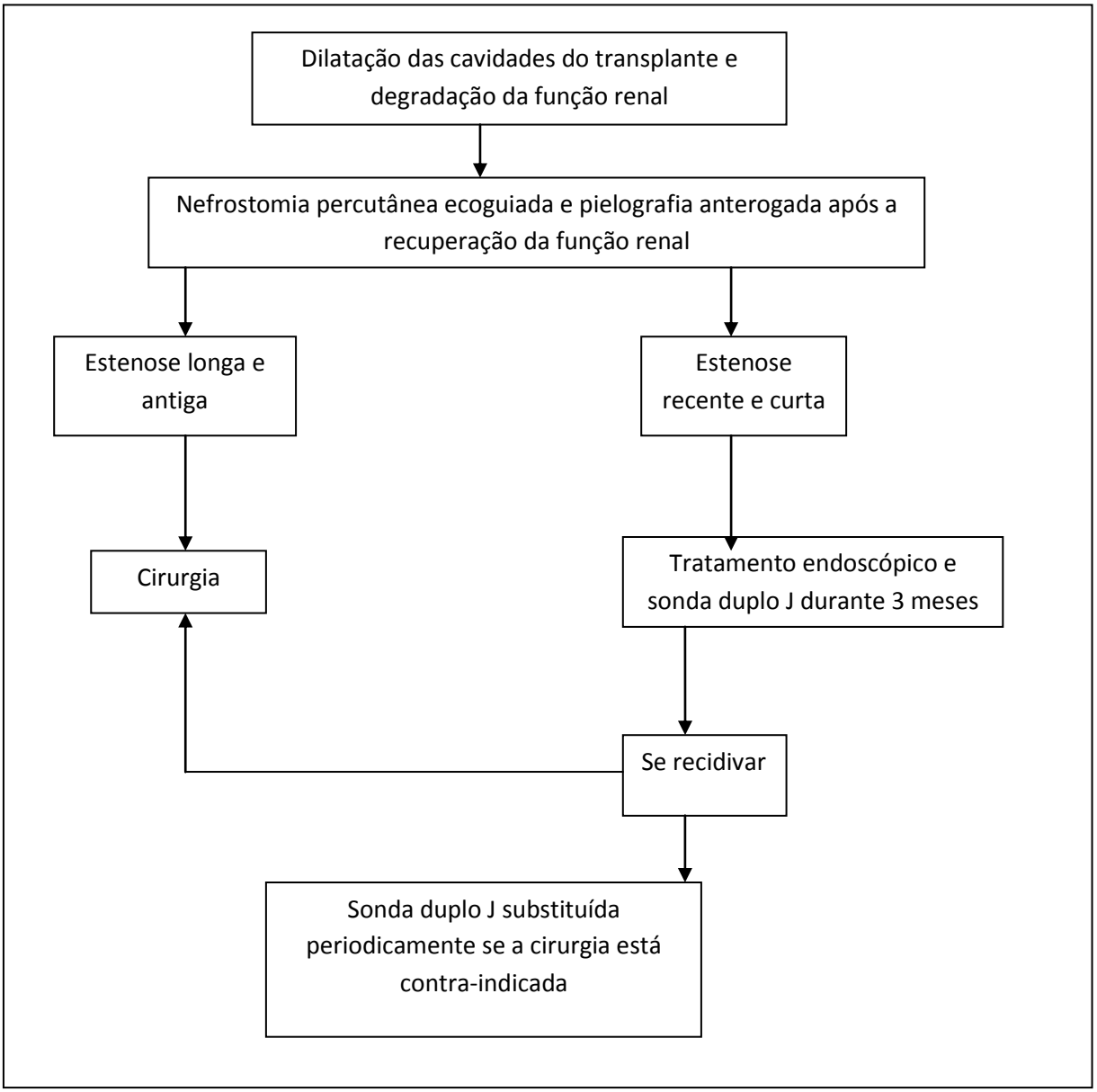

Fig. N.º V : Algoritmo decisional da obstrução urinária. Retirado de Karam G, Maillet F, Braud G, Battisti S, Hétet JF, et al (2007) Complications chirurgicales de la transplantations rénale. Ann Urol 41: 261-275.

Infecção da ferida cirúrgica

As infecções da ferida cirúrgica ocorrem em 5% dos casos e podem ser divididas em infecções superficiais e profundas, ou ambas (Karam et al, 2007).

As infecções superficiais são habitualmente provocadas por germes cutâneos, como *Staphylococcus aureus*. Na avaliação retrospectiva de 245 transplantes, Veroux et al (2008) confirmaram que 4% dos pacientes tiveram infecção da ferida cirúrgica nos primeiros 30 dias após a cirurgia. Os agentes microbiológicos envolvidos foram maioritariamente a *Pseudomona aueroginosa* e o *Staphylococcus aureus*, mas também foram isolados o *Streptococcus agalactiae* e *Candida albicans*. Na ausência de febre, a antibioterapia é desnecessária, procedendo-se apenas a limpeza e drenagem da ferida, com o objectivo da cicatrização secundária (Karam et al, 2007).

As infecções profundas, ocorrem tipicamente à 3ª semana do pós-transplante, podem manifestar-se por febre, dor e alteração do estado geral. Karam et al (2007) apontam a obesidade, os hematomas, a diabetes, as reintervenções cirúrgicas e a imunossupressão como causas favorecedores de infecções profundas. Martinez et al (2003) referem que os germes mais comummente implicados são os estafilococos e as bactérias gram negativas aeróbias. Sendo necessário efectuar culturas dos exsudatos para pesquisa de bactérias e fungos para adequar a antibioterapia. O tratamento consiste na drenagem percutânea ou cirúrgica associada a antibioterapia.

Eventração

Karam et al (2007) afirmam que as eventrações ocorrem em 3 a 5 % dos casos. A obesidade, a diabetes, a rejeição, as complicações cirúrgicas, as infecções parietais, os corticosteróides e os inibidores do mTOR são factores potenciadores de eventrações (Karam et al, 2007; Rogers et al, 2005; e Goel et al, 2004). Mas de acordo com Flechner et al (2004) os dois factores de

risco mais determinantes são a obesidade e o atraso na recuperação da função do enxerto renal.

A terapêutica consiste na utilização de tensores sintéticos como na população geral.

Complicações cirúrgicas mais tardias do período pós-transplante imediato

Estenose ureteral

Após o primeiro mês, a estenose ureteral constitui uma complicação bastante frequente, e tem uma incidência entre 2 a 7,5% (Karam et al, 2006; Hobart et al, 2000; e Faenza et al, 1999).

Karam et al (2006) e Martinez et al (2003) afirmam que a estenose ureteral é mais frequente no terço distal, particularmente a nível da anastomose uretero-vesical. É provocada sobretudo por isquémia. Os factores favorecedores de estenose ureteral são os mesmo que potenciam a necrose ureteral.

Tal como as obstruções urinárias mais precoces no tempo, o seu diagnóstico é efectuado à ecografia, com a presença de dilatação das cavidades pielo-caliciais do transplante e associadamente um aumento da creatininémia.

Segundo alguns autores a maioria das estenoses ocorre durante o primeiro ano pós-transplante, enquanto que outros autores apontam que 70% das mesmas ocorrem nos 3 primeiros meses (Karam et al, 2006 e Schwartz et al, 2001).

O tratamento consiste, primeiramente, na drenagem da via excretora, através da colocação de uma sonda duplo J por via endoscópica. Outros autores referem também a colocação por via percutânea de uma sonda de nefrostomia ecoguiada. O gesto de drenagem permite recuperar rapidamente a função renal (Karam et al, 2007).

Posteriormente deve ser efectuada uma pieloureterografia anterogada, de modo a determinar o sítio e o tamanho preciso da estenose. Nas situações em que existe a possibilidade de compressão extrínseca é necessário efectuar a TC.

Em qualquer dos casos o tratamento será dependente da antiguidade da estenose.

Estenose da artéria renal transplantada

A estenose da artéria renal transplantada é habitualmente uma complicação tardia. Contudo não é incomum uma apresentação precoce. A mesma constitui não só uma causa importante de perda do enxerto mas também de morte prematura do receptor.

Segundo Fervenza et al (1998), a estenose da artéria renal transplantada têm uma incidência variável de 1 a 23% mas, de acordo com Karam et al (2007), a incidência pode variar entre 1,8% a 38%. Esta variabilidade na incidência está dependente das diferentes definições e técnicas diagnósticas utilizadas.

A apresentação mais frequente de estenose da artéria renal está presente em pacientes com hipertensão refractária a terapêutica medicamentosa, em paciente com hipertensão associada a um sopro abdominal ou em pacientes com disfunção do enxerto (Park et al, 2007 e Bruno et al, 2004).

A estenose ocorre habitualmente no local da anastomose mas também pode ocorrer antes ou depois da mesma. Segundo Akbar et al (2005), a estenose pré-anastomótica pode ser devida à doença arteriosclerótica do dador, enquanto que a estenose da anastomose pode ser devida à lesão de reperfusão, à má técnica cirúrgica, ou até à reacção ao material de sutura. A estenose pós-anastomótica pode ser devida a rejeição, a torção ou compressão da artéria e ao fluxo turbulento provocado por uma incorrecta posição do rim transplantado.

Bruno et al (2004) correlacionam as diferentes localizações da estenose e o tempo de aparecimento das queixas com as diferentes etiologias. Fervenza et al (1998) referem que a estenose a nível da anastomose pode ser devida a traumatismo provocado nas artérias tanto do dador como do receptor, nos diferentes momentos de manipulação, e ocorre precocemente no pós-transplante.

Rengel et al (1998) relacionam a maior incidência de estenose da artéria renal transplantada nos transplantes de dadores cadáveres com o maior tempo de isquémia fria, possivelmente originando danos vasculares e fibrose. Nos períodos assintomáticos, os pacientes mantém apenas a tensão arterial aumentada, mas nos pacientes medicados para a hipertensão arterial, a hipoperfusão é ainda maior e como não apresentam alterações tensionais, que possam alertar para o diagnóstico, pode ocorrer uma rápida deterioração da função renal ou até insuficiência renal aguda, provocada pelos fármacos antihipertensores, como o IECA.

Na figura n.ºVI apresenta-se um algoritmo para encontrar a causa e proporcionar tratamento adequado aos pacientes com estenose da artéria renal transplantada.

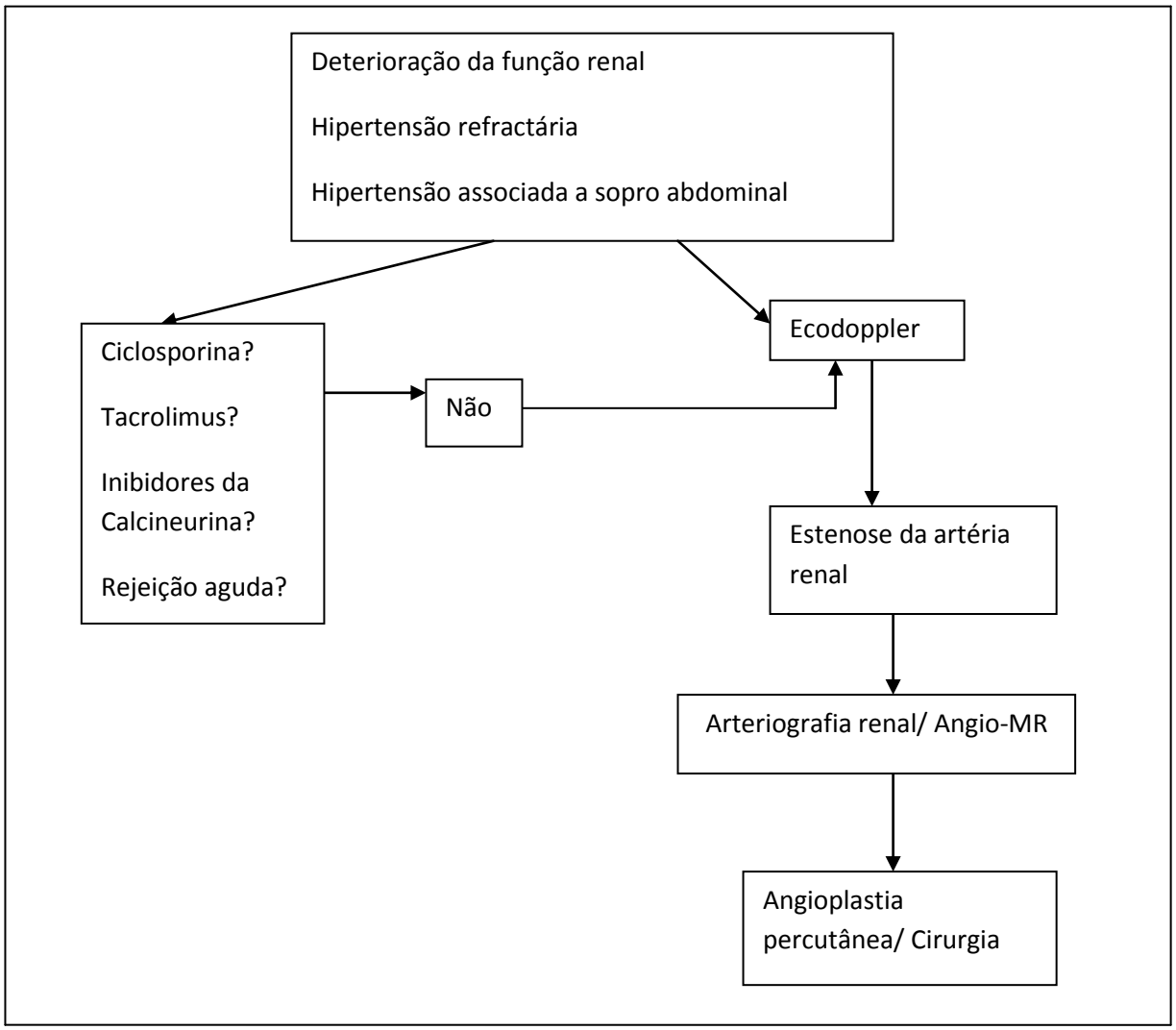

Figura n.ºVI: Algoritmo para tratamento da estenose da artéria renal transplantada. Fonte: Bruno et al. Transplant Renal Artery Stenosis. J Am Soc. Nephrol 2004; 5: 134-141.

No diagnóstico diferencial da estenose da artéria renal é importante ter também em conta a toxidade da terapêutica imunossupressora, assim como a estenose da artéria ilíaca e a hipótese de rejeição aguda.

Para Park et al (2007) e Tublin et al (1995), a ecografia é o primeiro exame a realizar. Primeiramente é efectuado um mapeamento da artéria renal, com recurso ao ecodoppler, já que as áreas estenóticas irão apresentar fluxo com velocidade aumentada.

Park et al (2007) referem os seguintes critérios do ecodoppler para classificar uma estenose como grave:

- Velocidades superiores a 2m/s ou alteração da frequência focal superior a 7,5 KHz (transdutor de 3 MHz);
- Velocidade do gradiente estenótico e pré-estenótico superior a 2:1;
- Turbulência distal marcada.

O diagnóstico deve ser confirmado por angiorressonância ou por arteriografia. Após a confirmação do diagnóstico, o tratamento está indicado quando a estenose tem repercurssão funcional e clínica ou quando o risco de trombose é elevado (Karam et al, 2007).

O tratamento pode ser efectuado por angioplastia percutânea através da veia femoral ou então através da cirurgia. Park et al (2007) consideram que a angioplastia percutânea é o tratamento inicial de escolha, pela morbilidade reduzida, custo moderado e efectividade elevada. Karam et al (2007) referem 70% de bons resultados na sua utilização e Raynaud et al (1994) apontam que mais de 20% das estenoses necessitam de dilatações repetidas.

Bruno et al (2004) afirmam que a cirurgia está indicada nos pacientes em que a angioplastia percutânea não apresenta resultados satisfatórios e nas estenoses severas, para as quais a angioplastia percutânea é inacessível. Os mesmos autores consideram que a cirurgia é considerada uma terapêutica de 2ª escolha, ou de socorro, mas a qual se deve recorrer quando a estenose ultrapassa os 70% do lúmen arterial.

VI. Complicações Médicas

1. Rejeição

Segundo Halloram et al (2004), a rejeição tem uma incidência inferior a 10%, mas Park et al (2007) afirma que a incidência pode ser superior a 40%, no período imediato do pós-transplante, entre a primeira e a terceira semana.

A rejeição aguda constitui o primeiro diagnóstico à excluir quando ocorre disfunção do enxerto (Bertram et al, 2000). Os sinais típicos de rejeição, como a febre, a oligúria e a dor sobre o enxerto, são cada vez menos frequentes não ocorrendo em mais de 50% dos pacientes com episódios de rejeição aguda (Smith et al, 2007). A mesma deve ser diferenciada da toxicidade dos inibidores da calcineurina, das infecções e da obstrução urinária. O diagnóstico precoce da rejeição aguda e o seu tratamento minimizam os efeitos a longo prazo na função do enxerto (Bertram et al ,2000).

Rejeição hiperaguda e rejeição aguda – o papel dos anticorpos

A rejeição hiperaguda é condicionada pela presença de anticorpos anti-HLA do dador. Aragão et al (2004) considera que os anticorpos IgG anti-HLA da classe I são particularmente importantes na rejeição hiperaguda. É possível na maioria dos pacientes detectar a formação de anticorpos anti-HLA específicos do dador.

A rejeição hiperaguda pode ocorrer imediatamente no pós-transplante ou então acontecer vários dias depois. Estas rejeições são cada vez mais raras em virtude dos estudos cuidadosos no pré-transplante quer no dador quer no receptor (Danovitch , 2005). Os pacientes podem apresentar anúria/oligúria, febre e dor sobre o enxerto. O mesmo autor aponta para a necessidade de exploração cirúrgica imediata e se necessário efectuar biópsia intraoperatória para avaliar da viabilidade do enxerto.

Mas a rejeição aguda mediada por anticorpos pode ocorrer mais tarde, nas primeiras semanas após o transplante, e de forma mais discreta que na rejeição hiperaguda. Danovitch (2005)

refere ainda que ocorre um aumento isolado da creatininémia, sendo por isso necessária a biópsia para o diagnóstico.

Noutros casos a sensibilização prévia e a imunossupressão reduzida constituem factores de risco tanto para a rejeição hiperaguda como para a aguda (Cornell et al, 2008).

Cornell et al (2008) considera que o reconhecimento da rejeição mediada por anticorpos tornou-se mais simples através da identificação da mancha C4d nas biópsias do enxerto marcado nos capilares peritubulares. Estes correlacionam-se com a necrose fibrinoide ou neutrofilica e com os níveis de anticorpos circulantes.

Rejeição aguda mediada por células

Estes episódios de rejeição podem ser detectados logo no final da primeira semana do pós-transplante mas ocorrem habitualmente mais tarde (Danovitch, 2005).

Segundo Cornell et al (2007), a clínica caracteriza-se por um aumento abrupto da creatininémia, edema e em algumas vezes febre e dor sobre o enxerto.

A biópsia é também necessária para efectuar o diagnóstico e, de acordo com Park et al (2007), a ecografia e a cintigrafia podem ajudam a monitorizar o tratamento. Nestes exames imagiológicos a rejeição aguda correlaciona-se com a diminuição ou inversão do fluxo diastólico detectado no eco-doppler.

Alguns autores apontam para necessidade de identificar outros marcadores não invasivos, para além dos níveis de creatinina no soro, de modo a compensar as limitações e inconvenientes da biópsia. O objectivo será utilizar amostras mais simples de obter como o sangue e urina, onde são pesquisados marcadores moleculares de sofrimento do enxerto (Gwinmer, 2007).

2. Infecciosas

A infecção constitui a causa mais comum de morbilidade e mortalidade em pacientes que mantém imunossupressão crónica (Pourmaud et al, 2007 e Alangaden et al, 2006). Entre os transplantes de órgãos sólidos, o transplante renal está associado a taxas de infecção baixas

(Danovitch, 2005). Hörl et al (2002) referem que o aumento do número de infecções no programa europeu de transplantação sénior.

De acordo com Veroux et al (2008), o risco de infecção no pós-transplante renal está dependente da exposição epidemiológica prévia, do esquema imunossupressor e das consequências dos procedimentos invasivos. Hörl et al (2002) consideram que as novas e mais potentes drogas imunossupressoras abrem caminho para infecções oportunistas mais graves.

Segundo alguns autores, as infecções constituem a causa principal de hospitalizações no pós-transplante, para além da morbilidade e mortalidade que as mesmas condicionam (Dharnidharka et al, 2004).

Alguns autores defendem que o equilíbrio entre os novos fármacos imunossupressores e a profilaxia anti-microbiana, anti-fúngica e anti-viral é parte integrante da terapêutica médica da transplantação, e Veroux et al (2008) considera que isso diminuiu a incidência de infecções oportunistas no período imediato do pós-transplante (Chan et al, 2001).

O principal factor de risco para as infecções oportunistas é a dose total de imunossupressão (Smith et al, 2007). Tendo isto em conta, os pacientes com maior número de episódios de rejeição, os pacientes com esquemas que incluem anticorpos mono/policlonais, os pacientes com doença auto-imune e os pacientes com transplante renal múltiplo, apresentam risco acrescido de infecções oportunistas.

Períodos de Infecção no Pós-transplante

As infecções no pós-transplante apresentam padrões semelhantes e podem ser divididas em três períodos ao longo do tempo, o primeiro mês, do primeiro ao sexto mês e depois do sexto mês (Smith et al,2007 e Fishman et al, 1998). (Ver tabela n.º XIII).

Tabela n.ºXIII: Períodos de infecção no Pós-transplante

	Primeiro mês	Do primeiro ao sexto mês	Depois do sexto mês
Bacterianas	Infecções pós-operatórias Infecções nosocomiais	Patogéneos bacterianos incomuns: Listeria, Nocordia, Legionella, Mycobacterium spp.	Patogéneos adquiridos na comunidade
Virusais	Vírus Herpes simplex, Vírus da hepatite B, Vírus da Hepatite C, Vírus da imunodeficiência adquirida	Citomegalovírus Vírus Epstein-Barr Vírus Varicella-zoster Herpes vírus 6 ou 7 Vírus influenza Vírus respiratório sincicial Adenovírus	Citomegalovírus Parvovírus B19 Vírus Varicella-zoster Papilomavírus Vírus da hepatite B Vírus da hepatite C Vírus Epstein-Barr Herpes vírus 8 Papilomavírus

Fúngicas	Candidiase esofágica Candidiase disseminada	Aspergillus spp., Cryptococcus, Candida	Cryptococcus
Parasitárias	Raras	Pneumonia por Pneumocystis carinii Toxoplasmose Strongyloidose Leishmaniose	Incomum

Fonte: Smith et al, Assessment and management of a patient with a renal transplant. Br J Hosp Med 2007; 68(12): 656-662.

Primeiro mês

No primeiro mês podem ocorrer infecções bacterianas, virais e fúngicas. Raramente são transmitidas infecções activas através do enxerto, particularmente devido ao exaustivo exame pré-transplante (Fishman et al, 1998).

Pode ser necessário efectuar culturas tanto do dador como do receptor na altura da transplantação de modo a preparar melhor a antibioterapia no pós-transplante.

A maioria de infecções neste período é provocada por bactérias nosocomiais.

Do primeiro ao sexto mês

Após o primeiro mês, o padrão de infecção é alterado. As infecções virusais ultrapassam as infecções bacterianas.

O citomegalovírus, o vírus epstein-barr, herpes vírus, vírus das hepatites B e C e o vírus da imunodeficiência adquiria, se estiverem presentes no receptor ou no enxerto começam a manifestar-se nesta altura. À medida que estes vírus imunomodeladores se manifestam, juntamente com a imunossupressão, abrem caminho para as infecções bacterianas e fúngicas oportunistas.

Depois do sexto mês

De acordo com Fishman et al (1998), a partir do sexto mês, os pacientes podem dividir-se em três categorias. Os pacientes com um transplante bem sucedido e funcionante e com um esquema imunossupressor de baixa dose, apresentam infecções semelhantes as da população geral, principalmente a nível do aparelho respiratório. Os pacientes que possuem infecções virusais crónicas ou progressivas apresentam alterações orgânicas derivadas dos vírus ou então poderão ter patologia oncológica provocada pelos mesmos. Por fim, temos o último grupo de pacientes, nos quais existiram episódios de rejeição recorrente/crónica. Estes pacientes estão sujeitos a infecções oportunistas mais graves.

Infecções no pós-transplante imediato

Tabela n.ºXIV: Tempo decorrido após algumas infecções oportunísticas e o Transplante

Bacterianas	
Clostridium difficile	2 semanas →
Nocardia	1-6 meses →
Mycobacterium tuberculosis	1-6 meses →
Listeria monocytogenes	1-6 meses

Fúngicas	
Pneumocystis carinni	1-6 meses
Candida albicans	0-2 meses
Aspergillus fumigatus	1-4 meses
Mucor	1mês →
Virusais	
Herpes simplex	0-2 meses
herpes vírus 6-8	1-6 meses
Hepatite B	0-1 mês
Hepatite C	1mês →
Citomegalovírus	1mês →
Varicella-zoster	1-6 meses
Parbovirus B19	1mês →
Epstein-Barr	1-6 meses →

Infecções bacterianas

Tabela n.º XV: Infecções Bacterianas oportunistas após a transplantação renal

Bactéria	Clínica	Diagnostico	Prevenção	Tratamento
Nocardia (Hörl et al, 2002; Laurent et al, 1999)	Pneumonia Nódulos cutâneos Abcessos cerebrais	Rx tórax RMN craniana Punção dos nódulos e testes microbiológicos	Desconhecida	Meropenem+ Trimetroprin+ Sulfatometoxazol Ceftriaxone+ Imipenem+ Ampicilina

Listeria monocytogenes (Hörl et al, 2002 e Hofer et al, 1999)	Febre Meningite Meningoencefalite	Hemocultura Testes microbiológicos no LCR	Transmitida no leite e derivados animais	Ampicilina Penicilina G Tetraciclina
Mycobacterium tuberculosis (Yuste et al, 2006; Bertram et al, 2000)	Febre Tosse Dispneia Artromialgias Sudorese nocturna Perda de peso	Exame físico Prova tuberculina Rx tórax Estudos bacteriológicos	Vacinação pré-transplante em receptor negativo Profilaxia com isoniazida e piridoxina durante 6 a 9 meses em receptor negativo e dador positivo	6-9 meses de isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol ou espiramicina
Clostridium difficile (Danovitch, 2005)	Diarreia Colite pseudomembranosa Obstrução intestinal Abcessos intra-abdominais Bateriémia	Pesquisa da toxina nas fezes	Infecção nosocomial e pelo contacto com mãos e fórmites	Metronidazol Vancomicina Colectomia (megacolon tóxico)

As infecções bacterianas constituem a causa principal de infecção no primeiro mês depois do transplante, de acordo com Yuste et al (2006) são a segunda causa de infecção no segundo mês depois do transplante.

Infecção do tracto urinário

A infecção do tracto urinário é maioritariamente causada por infecção bacteriana. Oguz et al (2002) e Maraha et al (2001) referem que as infecções do tracto urinário têm uma incidência entre 35% a 79%. Sendo que, a maior parte das infecções decorre no período imediato do pós-transplante e costumam ser recorrentes. Alangaden et al (2006) consideram que a discrepância tão grande na incidência pode ser devida as diferenças na definição de infecção do tracto urinário, do período de seguimento e dos diferentes esquemas profilácticos utilizados. Yuste et al (2006) apontam para a necessidade de pesquisar factores potenciadores de infecção como a estenose uretero-vesical, o refluxo ureteral e a bexiga neurogénica. O risco de infecção do tracto urinário está directamente relacionado com a complexidade da cirurgia. Existem vários factores de risco para a infecção do tracto urinário no transplante renal como, o sexo feminino, a instrumentação da via urinária, a diabetes mellitus, os traumatismos a nível do enxerto, a infecção urinária pré-existente e a diálise prolongada no pré-transplante (Schmaldienst et al, 2002).

Alangaden et al (2006) e Valera et al (2006) referem que a E. coli e o E. faecalis são os principais microorganismos causadores de infecção do tracto urinário e, de acordo com Schmaldienst et al (2002), são as mesmas bactérias causadoras de infecção na população geral. Alangaden et al (2006) afirmam que os enterococcus provocam infecções do tracto urinário especialmente no período imediato do pós-transplante e aponta como explicação para este facto, a utilização profiláctica de trimetroprin e sulfametoxazol que terá seleccionado estas bactérias. Contudo Takai et al (1998) não reconhecem nenhuma alteração epidemiológica dos uropatogéneos na transplantação renal. Di cocco et al (2008) e Fishman et al (1998) acrescentam que a exposição aos patogéneos nosocomiais e o próprio transplante renal constituem factores de risco para as infecções do tracto urinário.

A avaliação retrospectiva das infecções urinárias causadas por microorganismos resistentes realizada por Di cocco et al (2008) alertam para o aumento da resistência ao trimetroprin mais sulfametoxazol e a cefotaxime após o transplante renal. Isto poderá significar a necessidade de rever no futuro os protocolos de antibioterapia standard.

Martinez et al (2003) referem que a infecção urinária constitui a causa mais frequente de bacteriémia e de sépsis. Neste doentes, Alangaden et al (2006) não observaram aumento de incidência de complicações relacionadas com a infecção urinária, como a bacteriémia e a pielonefrite, no período imediato do pós-tranplante.

As infecções urinárias podem manifestar-se desde a bacteriúria assintomática até a clínica típica da infecção urinária.

O diagnóstico é efectuado com recurso a sumária de urina e urocultura sistemáticas. Na urina devem ser realizadas tanto as culturas bacterianas como fúngicas, também estando indicado efectuar culturas dos stents urogenitais utilizados.

Segundo Martinez et al (2003), é aconselhavel a remoção precoce dos dispositivos de drenagem cirúrgica e da sonda vesical e a utilização de antisépticos urinários para além da antibioterapia direccionada ao agente causador da infecção.

A pielonefrite do enxerto, de acordo com o mesmo autor, é mais frequente nas pacientes do sexo feminino sexualmente activas, ou quando é necessário utilizar frequentemente instrumentação. Cursa com febre, dor à palpação sobre o enxerto e diminuição da função renal. Smith et al (2007) referem que a pielonefrite aguda do transplante é a causa mais frequente de dor sobre o enxerto no período imediato do pós-transplante. A clínica da pielonefrite aguda é similar a dos episódios de rejeição aguda, e por isso é importante efectuar o diagnóstico diferencial. Deve ser iniciado um esquema empírico de antibioterapia e ajustar mais tarde com os resultados do antibiograma e da urocultura (Martinez et al, 2003).

Infecção da pele e tecidos moles

As infecções da ferida cirúrgica ocorrem precocemente no período pós-transplante e são tipicamente provocadas por baterias. A bacteriémia é mais comum nos pacientes transplantados renais do que na população geral (Smith et al, 2007).

A bacteriémia é uma complicação frequente no pós-operatório do transplante. É definida pela presença de bactérias cultiváveis na corrente sanguínea. Veroux et al (2008) referem que a maior fonte de infecção é o cateter venoso central e que os microorganismos mais frequentes são a E. coli, o E. faecalis, o S. hemolyticus e o S. aureus.

Infecções respiratórias

As infecções bacterianas pulmonares constituem uma causa ameaçadora de vida no pós-transplante renal imediato relativamente importante (Danovitch, 2005). Nestes casos é importante reduzir ou suspender a medicação imunossupressora mantendo a corticoterapia para melhor tratar estas infecções.

Na série realizada por Veroux et al (2008), no período imediato do pós-transplante, cerca de 12% dos pacientes apresentaram pneumonia. Nos pacientes em que se conseguiu determinar o o agente causal foram encontrados os seguintes agentes *Staphylococcus hemolyticcus, Pneumocystis carinni* e *Aspergillus.*

Yuste et al (2006) referem que através do controlo das infecções oportunistas provocadas por fungos filamentosos e por citomegalovírus aumentou a incidência de pneumonia de etiologia bacteriana nos receptores de transplante renal.

O risco de pneumonia está aumentado em pacientes com maior risco de aspiração, como os pacientes com intubação prolongada, com alteração do reflexo de engasgamento, com patologia de base pulmonar, ou com sonda nasogástrica prolongada. O diagnóstico do agente

passa pela recolha de sangue e expectoração, para cultura e realização de TC pulmonar e fibroscopia brôquica, podendo ser necessário biopsar o tecido pulmonar. Os métodos mais invasivos são utilizados de acordo com a gravidade da pneumonia.

A medida que se avança no pós-transplante a pneumonia pode ser provocada por outros agentes, como a legionella mas até o citomegalovírus pode estar presente.

É muito importante efectuar o diagnóstico definitivo com base em culturas para melhor direccionar a terapêutica e ao mesmo tempo conseguir-se minimizar o risco de sobre-infecção, a toxicidade dos antibióticos e mesmo os custos do tratamento.

Infecções virusais

As infecções virusais constituem o principal problema do transplante renal entre o primeiro e o sexto mês.

Para Yuste et al (2006) e Kotton et al (2005), a imunossupressão após a transplantação torna os pacientes mais susceptíveis à infecção virica. Para além disso, Yuste et al (2006) referem que a ausência de memória imunológica específica para os diferentes vírus, nos pacientes seronegativos, constitui um factor de risco importante para as primoinfecções no pós-transplante.

As fontes de infecção virusal são diversas, a flora endógena, a exposição na comunidade (ar, água, alimentos contaminados - Adenovírus, Influenza), o próprio enxerto (Citomegalovirus, Vírus epstein-barr, Herpes vírus 8, Poliomavirus BK e o Poliomavirus JC) e os contactos directos com portadores de potenciais agentes patogénicos.

Os mesmos autores consideram que os pacientes com esquema imunossupressor que inclui os anticorpos anti-linfocitários estão mais susceptíveis às infecções virusais oportunistas e os

pacientes com história de herpes vírus podem ter uma reactivação no período imediato do pós-transplante (1º-2º mês) (Kotton et al, 2005).

Qualquer infecção adquirida com o enxerto, como o vírus da hepatite B, o vírus da hepatite C ou o vírus da imunodeficiência adquirida, também se podem manifestar no primeiro mês após o transplante. Kavras et al (2004) afirmam que o síndrome hemafagocitico, com uma prevalência de 0,4% nos pacientes com transplante renal, está associado a várias infecções virusais e não virusais, como o vírus epstein-barr, citomegalovírus, herpes vírus, vírus varicella-zoster, vírus da imunodeficiência adquirida, parvovirus B19, bactérias gram negativas, tuberculose, leishmaniose e sépsis fúngica.

Kotton et al (2005) consideram que a infecção por citomegalovírus é mais frequente entre o primeiro e o quarto mês ou após a cessação da profilaxia. O vírus epstein-barr e o vírus varicella-zoster são mais frequente entre o segundo e o sexto mês. O poliomavirus BK manifesta-se nos primeiros seis meses e mais tarde. Por fim, os vírus adquiridos na comunidade podem aparecer em qualquer altura.

As infecções virusais podem ter uma apresentação atípica, mais frequente nestes pacientes, o prurido pode ser mais ou menos intenso do que previsto, as apresentações podem ser mais graves, com disseminação para além dos dermatomos, associando por exemplo a varicela a pneumonia. Para além disso, as apresentações também podem ser enganosas como a infecção por poliomavirus BK que pode simular um episódio de rejeição aguda, um episódio de obstrução uretérica e até piúria estéril (Kotton et al, 2005).

O tratamento deve ser o mais específico possível, de modo, a evitar a toxicidade dos agentes antimicrobianos e para isso devem ser utilizados testes microbiológicos para efectuar um diagnóstico rápido.

O primeiro passo consiste em diminuir a medicação imunossupressora, seguida de terapêutica anti-viral. Segundo alguns autores, a redução dos inibidores da calcineurina e dos agentes antimetabólicos deverá ser considerada, já que, a mesma leva ao aumento da imunidade pelos linfócitos CD8.(Kotton et al, 2005). Depois se existirem outras co-infecções deverão ser tratadas também. Por fim, no esquema terapêutico poderão ser incluídas imunoglobulinas ou factores estimulantes das linhas celulares como terapêuticas adjuvantes, como no caso de leucopenia grave.

Este protocolo terapêutico implica alguns riscos como a rejeição aguda e a insuficiência supra-renal aguda, como resultado da redução precoce da corticoterapia.

Tabela n.º XVI: Infecções virusais no pós-transplante

Vírus	Clínica	Diagnostico	Prevenção	Tratamento
Herpes simplex (Amenábar et al, 2006; Kotton et al, 2005)	Lesões mucocutâneas: orais, anogenitais e oculares Disseminação visceral Encefalite	Isolamento do vírus nas lesões Detecção do ADN do HSV no soro e LCR Cultura	Aciclovir Ganciclovir	Aciclovir Famciclovir Ganciclovir Valganciclovir
Herpes vírus 6,7 (Kotton et al, 2005; Clark et al, 2003; Matthias et al, 2002; Rossi et al, 2001; Brennan et al, 2000 e Kidd et al, 2000)	HHV 6: Febre Prurido Hepatite Supressão medular Pneumonite intersticial Encefalite Ambos: Exacerbação da	Detecção do ADN no soro plasmático e urina Serologia	Desconhecida	Redução da imunossupressão Ganciclovir – HHV7 Terapêutica anti-viral

	rejeição do enxerto Aumento do risco da progressão da infecção por citomegalovírus			
Poliomavírus BK (Dadhania et al 2008; Hirsch et al 2005; Ramos et al, 2004; Vats et al 2003; Held et al, 2000, Nickeleit et al, 2000)	Disfunção do enxerto Virúria assintomática Cistite hemorrágica Nefrite intersticial Ulceração ureteral Estenose ureteral Piúria estéril	Citologia urinária Sumária de urina Análise quantitativa viral no plasma e na urina por PCR Biópsia do enxerto	Evitar o uso de micofenolato de mofetil e de tacrolimus Desmame precoce da corticoterapia? Evitar usar terapêutica de indução com globulina antitimócito?	Redução da imunossupressão Ciclovir Quinolonas
Parvovirus B19 (Waldman et al, 2007; Kotton et al, 2005, Cavallo et al, 2003, Barsoum et al, 2002, Geetha et al, 2000, Murer et al, 2000, e Wong et al, 1999)	Eritema Febre Fadiga Artralgia Diarreia Anemia resistente a eritropoetina Pancitopenia Glomerulopatias Microangiopatia trombotica do enxerto Disfunção do enxerto	Hemograma com plaquetas Sumária de urina Pesquisa de ADN viral no plasma e tecido renal Punção da medula óssea Biópsia renal	Desconhecida	Imunoglobulina intravenosa Redução da imunossupressão

	Miocardite Hidropsia fetal, morte intra-uterina e aborto Síndrome hemafagocitico Vasculite			
Citomegalovírus (Kotton et al, 2005; Brennan, 2001; Kletzmayr et al , 2001 e Bertram et al, 2000)	Febre Leucopenia Trombocitopenia Linfócitos atípicos Artralgias Hepatite Encefalite Pneumonite Esofagite Colite Retinite	Detecção no soro do antígeneo e ADN do citomegalovírus Sumária de urina Biópsia renal e intestinal Fundoscopia	Ganciclovir ou valganciclovir nos pacientes de risco (dador positivo e receptor negativo e dador negativo e receptor positivo) Imunoglobulina anti-CMV (situações de risco elevado)	Valganciclovir Ganciclovir Imunoglobulina anti-CMV Foscarnet Ciclofovir Leflunomide
Vírus Varicella-Zoster (Kotton et al, 2005, Ishikawa et al, 2000; Parnham et al, 1995)	Prurido Neuralgia Coagulação intravascular disseminada Pancreatite Pneumonite Encefalite Meningite	Monitorização da carga viral	Vacinação no pré-transplante	Imunoglobulina anti varicella-zoster Aciclovir parentérico Redução da terapêutica imunossupressora
Vírus Epstein-	Febre	Monitorização da	Selecção de	Redução da

Barr **(Yuste et al, 2006 e Kotton et al, 2005)**	Síndrome tipo mononucleose(linfocitose com ou sem linfoadenopatias ou faringite) Meningite Hepatite Pancreatite Hemorragia gastrointestinal Cefaleias Síndrome linfoproliferativo pós-transplante	carga viral	dador e receptor compatível na seronegatividade ou seropositividade para EBV	imunossupressão Terapêutica anti-linfócitos B Quimioterapia
Vírus da Hepatite B **(Yuste et al, 2006 e Kotton et al, 2005)**	Hepatite	Determinação do AgHBs e carga viral	Vacinação dos candidatos a transplantação seronegativos Biópsia hepática pré transplantes nos receptores com AgHBs positivo Tratamento com interferão antes do transplante Selecção do dador e receptor concordante com a serologia de	Lamiduvina Adeforvir Entecavir

			ambos	
Vírus da Hepatite C (Baid-Agrawal et al, 2008; Kotton et al, 2005)	Hepatite crónica Hepatite colestática fibrosante Glomerulonefrite membranoproliferativa recorrente Nefropatia membranosa Microangiopatia trombotica	Detecção de carga viral por PCR	Tratamento antes da transplantação do receptor de HVC positivo e selecção concordante entre a serologia do dador e receptor	Ribavirina e interferão alfa Peg em casos individualizados e graves
Influenza A e B (Kotton et al , 2005 e Bertram et al, 2000)	Gripe Sobre infecção bacteriana	Ensaios imunoflorescentes	Vacina da gripe anual Considerar profilaxia com amantidina, rimantidina ou oseltamivir se não estiverem vacinados Evitar a exposição a indivíduos com infecção activa	Considerar a administração de amantidina, rimantida e oseltamivir nas primeiras 48 horas

Infecções fúngicas

Apesar de todos os progressos na transplantação renal, as infecções fúngicas constituem uma causa importante de morbilidade e mortalidade.

As infecções fúngicas tem uma incidência mais baixa nos transplantes renais do que nos outros transplantes de órgãos sólidos e constituem a terceira causa de infecção depois do transplante (Yuste et al, 2006).

Os mesmos autores referem que a mortalidade das formas invasivas fúngicas nestes pacientes é superior a 50%. Podemos atribuir esta mortalidade ao diagnóstico tardio, à eficácia moderada dos tratamentos e ainda ao impedimento na utilização de certos antifúngicos, pelos seus efeitos tóxicos e interacções com a terapêutica imunossupressora.

Os factores de risco para a infecção fúngica invasora são à corticoterapia, à antibioterapia pré-transplante, à colonização prévia por fungos, à complexidade da cirurgia, à infecção por citomegalovírus, ao excesso de imunossupressão e ao re-transplante (Yuste et al, 2006).

A Candida spp. e o Aspergillus spp., são as espécies mais frequentemente causadoras de infecção no pacientes com transplante renal. No primeiro mês, as infecções por cândida são frequentes e estão associadas a complexidade da cirurgia e a episódios de rejeição aguda. O espectro clínico varia desde a candidiase esofágica e mucocutânea, às infecções da ferida cirúrgica, cistite, pielonefrite e a fungémia de instrumentação intravascular.

O *Pnemocystis carinii* pode ocorrer do primeiro ao sexto mês especialmente em pacientes com altas doses de corticosteróides e sem profilaxia adequada.

VII. Conclusões

A transplantação renal constitui o melhor tratamento substitutivo da função renal, permitindo uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Todavia e apesar dos inegáveis benefícios apresenta complicações.

Estas complicações são multifactoriais, podendo ser decorrentes da complexidade da cirurgia, das comorbilidades do paciente, da imunossupressão e das diferentes exposições epidemiológicas entre dador e receptor.

No período imediato após o transplante podem ocorrer complicações cirúrgicas, mais precoces, e médicas, mais tardias.

Podemos concluir que as complicações cirúrgicas, no período imediato do pós-transplante, apresentam uma incidência baixa, no entanto, a anastomose urinária constitui, ainda, um problema importante. A melhoria na técnica cirúrgica, assim como a melhoria na eficácia dos esquemas imunossupressores, constituem os principais motivos para a diminuição das complicações cirúrgicas.

O reconhecimento e diagnóstico precoce das complicações referidas permite o tratamento precoce com diminuição substancial da mortalidade e morbilidade das complicações. É importante referir que a maioria daquelas complicações apresenta causas favorecedoras que através de medidas preventivas poderão ser evitadas.

O conceito chave da imunossupressão moderna tem por objectivos aumentar a sobrevivência do enxerto a curto prazo, minimizando os efeitos secundários, e o aumento da sobrevivência do doente a longo prazo com indução de tolerância do receptor ao enxerto.

Apesar de todos os benefícios a imunossupressão apresenta muitos efeitos adversos e toxicidade que por vezes leva à necessidade de rever e alterar o esquema imunossupressor. Não obstante dos grandes avanços nesta área continua por descobrir a terapêutica imunossupressora ideal.

O atraso da função do enxerto constitui um problema importante no período imediato ao transplante e condiciona pior prognóstico a longo prazo na função e na sobrevivência do enxerto.

A incidência de rejeição aguda diminuiu substancialmente nas últimas duas décadas, sobretudo desde a introdução da ciclosporina. Hoje em dia, a sua incidência ronda os 10 a 20%, dependendo das séries. A biópsia continua a ser necessária para o diagnóstico e para orientar a terapêutica, embora estejam em investigação vários marcadores de rejeição não invasivos. A rejeição aguda deve ser diferenciada da toxicidade dos inibidores da calcineurina, das infecções e das complicações cirúrgicas mais tardias.

Dois terços da mortalidade do primeiro ano pós-transplante decorrem nos três primeiros meses. É sobretudo causada por infecções e doenças cardiovasculares. As doenças infecciosas para além de poderem causar a morte do receptor, aumentam a susceptibilidade para a perda do enxerto. Assim, é muito importante efectuar, desde logo, uma avaliação cuidadosa, tanto do dador como do receptor no sentido de as prevenir no pós-transplante imediato. As infecções bacterianas obrigam a metodologias cuidadosas no diagnóstico e tratamento das infecções estabelecidas, de forma a evitar o surgimentos de resistências e sobre-infecções. As mesmas constituem a causa principal de infecção no primeiro mês, seguidas infecções virusais e fúngicas, em especial as infecções urinárias e as infecções respiratórias. Após este período, as infecções virusais constituem a principal causa de infecção, devendo ser atribuída particular atenção à infecção por citomegalovírus.

VIII. Referências Bibliográficas

1. Aschwandem M, Thalhammer C, Schaub S, Wolff T, et al (2006) Renal vein thrombosis after renal transplantation early diagnosis by duplex sonography prevented fatal outcome. Nephrol Dial Transplant 21: 825-6.
2. Akbar SA, Salem R, Jafri SZH, et al (2005) Complications of renal transplantation. Radio Graphics 25: 1335-1356.
3. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, Elamm JM, West MS Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A (2006) Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 20: 401-409.
4. Amenábar JJ, Durán MI, Montijo M, Lampreabe I (2006) Encefalitis por virus herpes simple en patiente portadora de transplante renal. Estúdio de um caso y revision de la literatura. Nefrologia 26(2): 270-4.
5. Aragão E, Moura LA, Pacheco-Silva (2004) Monitoring Anti-HLA class I IgG antibodies in renal transplant recipients. Transplant Proc 36: 836-837.
6. Augustine JJ, Hricik DE (2007) Minimization of Immunosuppression in kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 16: 535-541.
7. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D et al (2008) Hepatitis C virus infections in haemodialysis and kidney transplant patients. Rev Med Virol 18: 97-115.
8. Barsoum NR, Bunnapradist S, Mougdil A, et al (2002) Treatment of parvovirus B19 infection allows for successful kidney transplantation without disease recurrence. Am J Transplant 2: 425-428.
9. Bentas W, Jones J, Karaoguz A, Tilp U, Probst M, et al (2008) Renal Transplant in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant senior programme. Nephrol Dial Transplant 23: 2043-2051.
10. Bertram LK, Vasquez MA, Harmon WE, et al (2000) Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 11: 1-86.
11. Brennan DC (2001) Cytomegalovirus in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol12: 848-855.
12. Brennan DC, Storch GA, Singer GG, et al (2000) The prevalence of human herpes vírus-7 in renal transplant recipients is unaffected by oral or intravenous ganciclovir. J Infect Dis 181: 1557-1561.
13. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P (2004) Transplant renal artery stenosis. J Am Soc Nephrol 15: 134-141.
14. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM (2000) Difference in Quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. Am J Kidney Dis 35(4): 629-637.
15. Cavallo R, Merlino C, Re D, et al (2003) B19 virus infection in renal transplant recipients. J Clin Virol 26: 361-368.
16. Chan L, Gaston R, Hariharan S (2001) Evolution of immunosuppressin and continued importance of acute rejection in renal transplantation. Am J Kidney Dis 38 (6): 2
17. Clark DA, Griffiths PD (2003) Relevance of infection in the immunocompromised host. BrJ Haematol 120: 384-395.
18. Cornell LD, Smith RN, Colvin RB (2008) Kidney Transplantation: Mechanisms of Rejection and Acceptance. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 3: 189-220.
19. Crutchlow MF, Bloom RD (2007) Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. Clin J Am Soc Nephrol 2: 343-355.
20. Danovitch, GM (2005) Handbook of Kidney Transplantation, 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins.
21. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE (2004) Post-Transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. Am J Transplant 4: 384.
22. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, Muthukumar T, et al (2008) Epidemiology of BK Virus in Renal Allograft Recipients: Independent Risk Factors for BK Virus Replication. Transplantation 86(4): 521-8.
23. Dalgic A, Boyvat H, Karakayali G, et al (2006) Urologic complications in 1523 renal transplantations: the Baskent University Experience. Transplant Proc 38: 543.
24. Davies MN, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M (2007) Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. Nephrol Dial Transplant 22: 2440-2448.
25. Di Cocco P, Orlando G, Mazzotta C, Rizza V, D`Angelo M, Clemente K, et al (2008) Incidence of urinary tract infections caused by germs resistant to antibiotics commonly used after renal transplantation. Transplant Proc 40: 1881-1884.

26. Doxford H, (2007) UK Renal Registry Report 2007.
27. Duckett T, Bretan PNJ, Cochran ST, et al (1991) Non invasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. J urol 146: 403-406.
28. Englesbe MJ, Dubay DA, Gillespie BW, Moyer AS, Pelletier SJ, Sung RS, Magee JC, Punch JD, Campbell DA, Merion RM (2007) Am J Transpl 7: 1536-41.
29. Faenza A, Nardo B, Catena F, Scolari MP, et al (1999) Ureteral stenosis after kidney transplantation. A study on 869 consecutive transplants. Transplant Int 12: 334-40.
30. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J (1998) Renal artery Stenosis in kidney transplants. Am J kidney Dis 31: 142-148.
31. Fishman JA, Rubin RH (1999) Infection in organ-Transplant recipients. N Engl J Med 338(24): 1741-1751.
32. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, et al (1999) The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. Transplantation 76: 1729-34.
33. Friend P, Russ G, Oberbauer R, Murgia MG, Tufveson G, Chapman J, Blancho G, Mota A, et al (2007) Incidence of anemia in sirolimus-treated renal transplant recipients: the importance of preserving renal function. Transplant International 20: 754-760.
34. Fuchs KM, Wu D, Ebcioglu Z (2007) Pregnancy in Renal Transplant Recipients. Semin Perinatol 31: 339-347.
35. Gaston RS (2006) Current and Evolving Immunosuppressive Regimens in Kidney Transplantation. Am J Kidney Dis 47(4): 3-21.
36. Geetha D, Zachary JB, Baldado HM, et al (2000) Pure red cell aplasia caused by Parvovirus B19 infection in solid organ transplant recipients: a case report and review of literature. Clin Transplant 14: 586-591.
37. Giustacchini P, Pisanti F, Citterio F, et al (2002) Renal vein Thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. Transplant Proc 34: 2126-7.
38. Grossberg JA, Reinert SE, Monaco AP, et al (2006) Utility of a mathematical nomogram to predict delayed graft function: a single-center experience. Transplantation 81:155-9.
39. Gogus C, Yaman O, Soygur T, Beduk Y, Gogus O (2002) Urological complications in renal transplantation: long-term follow-up of the woodruff ureteroneocystostomy procedure in 433 patients. Urol Int 69: 99-101.
40. Gow PJ, Pillay D, Mutimer D (2001) Solid organ transplantation in patients with HIV infection. Transplantation 72: 177-181.
41. Gwinmer W (2007) Renal Transplants rejection markers. World J Urol 25: 445-454.
42. Halloran PF. (2004) Immunossupressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 351: 2715-29.
43. Held TK, Biel SS, Nitsche A, et al (2000) Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis and simultaneous CMV reactivation with Ciclovir. Bone Marrow Transplant 26: 347-350.
44. Hernández D, Rufino M, González-Posada JM, et al (2008) Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation. Transplantation reviews 22: 21-26.
45. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CR, et al (2005) Polyomavírus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 79: 1277.
46. Hobart MG, Streem SB, Gill IS (2000) Renal Transplant complications. Minimally invasive management. Urol Clin North Am 27: 787-98.
47. Hofer CB, Melles CE, Hofer E (1999) Listeria monocytogenes in renal transplant recipients. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 41: 375-377.
48. Hohnke C, Abendroth D, Schleibner S, Land W (1987) Vascular complications in 1200 kidney transplantations. Transplant Proc 19: 3691-2.
49. Hörl MP, Schmitz M, Ivens K, Grabensee B (2002) Oportunistic infections after renal transplantation. Curr Opin Urol 12: 115-123.
50. Hricik DE (2002) Steroid-free Immunosuppression in Kidney Transplantation: an editorial review. Am J Transplantation 2: 19-24.
51. Irish WD, Mccollum DA, Tesi RJ, et al (2003) Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 14: 2967-74.
52. Ishikawa J, Tanabe K, Shimmura H, et al (2000) Primary Varicella virus in adult renal transplant recipients: case reports. Transplant Proc 32: 1952-1953.
53. Ismail H, Kalicinski P, Drewniak T, Smirska E, et al (1997) Primary vascular

thrombosis after renal transplantation in children. Pediatric Transplant 1: 43-7.
54. Jeloka TK, Ross H, Smith R, Huang M, et al (2007) Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients. Clin Transplant 21: 609-614.
55. Kalble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M (2005) EUA guidelines on renal transplantation. Eur Urol 47: 156-66.
56. Karam G, Maillet F, Braud G, Battisti S, Hétet JF, et al (2007) Complications chirurgicales de la transplantations rénale. Ann Urol 41: 261-275.
57. Karam G, Malliet F, Parant S, Soulillou JO, et al (2004) Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival. Transplantation 78: 725-9.
58. Karam G, Hetet JF, Maillet F, Rigaud J, et al (2006) Late ureteral Stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. Am J Transplant 6: 352-6.
59. Karras A, Thervet E, Legendre C (2004) Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. Transplantation 77: 238-243.
60. Kidd IM, Clark DA, Sabin CA, et al (2000) Prospective study of human beta herpes víruses after renal transplantation. Transplantation 69: 2400-2404.
61. Kletzmayr J, Kreuzwieser E, Klauser R (2001) New developments in the management of cytomegalovirus infection and disease after renal transplantation. Curr Opin Urol 11: 153-158.
62. Kocak T, Nane I, Ander H, Ziylan O et al (2004) Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. Urol Int 72: 252-6.
63. Kotton CN, Fishman JA (2005) Viral Infection in the Renal Transplant Recipient. J Am Soc Nephrol 16: 1758-1774.
64. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al (1996) A study of the quality of little and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int 341: 1725-30.
65. Laurent F, Mick V, Boiron P (1999) Nocardia infections: clinical and biological aspects. Ann Biol Clin 57: 545-554.
66. Li Marzi V, Filocarmo MT, Dattolo E, Zanazzi M, et al (2005) The Treatment of fistulae and ureteral Stenosis after kidney transplantation. Transplant Proc 37: 2516-7
67. Maes B, Hadaya K, de Moor B, et al (2006) Severe diarrhea in renal transplant recipients: results of the DIDACT study. Am J Transplant 6: 1466-1472.
68. Mahara B, Bonten H, van Hoof H, et al (2001) Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during 1 year follow-up. Clin Microbiol Infect 7: 619.
69. Matignon M, Dahan K, Fruchaud G, Audard V, Grimbert P, Lang P, et al (2007) Transplantation rénale: indications, résultats, limites et perspectives. Presse Med 36: 1829-34.
70. Martínez AGJ, Regueiro DP, Boned MAT, Serrano CS, Mateo EM, Martínez PG, Torres JML, Sanz LA R (2003) Transplante Renal. Técnica y Complicaciones. Actas Urol Esp 27(9): 662-677.
71. Mazuecos A, Pascual J, Gómez E et al (2006) Transplante renal en pacientes com infecciónes VIH en Espanha. Nefrología 26 (1): 113-120.
72. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JÁ & Kaplan B (2002). Association of antibody induction with short and long-term cause specific mortality in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 13: 769-772.
73. Mota A (2005) Sirolimus: a new option in transplantation. Expert Opin Pharmacother 6(3): 479-487.
74. Murer L, Zacchello G, Bianchi D, et al (2000) Thrombotic Microangiopathy Associated with Parvovirus B19 infection after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 11: 1132-1137.
75. Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, et al (2000) Testing for poliomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. N Engl J Med 342: 1309-15.
76. Oguz Y, Bulucu F, Oktenli C, et al (2002) Infectious complications in 135 Turkish renal Transplant patients. Cent Eur J Public Health 10: 153.
77. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al (2001) Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and waited-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol 12: 589-597.
78. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennet WM (2005) Cardiovascular complications of immunosuppressive agents in renal transplant recipients. Expert Opin Drug Saf 4(1): 29-44.

79. Oosterlee A, Rahmel A (2007) Eurotransplant International Foundation, Annual Report 2007
80. Osman Y, Shokeir A Ali-el-Dein B, Tantawy M, et al (2003) Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. J Urol 169: 859-62.
81. Parnham AP, Flexman JP, Saker BM, Thatcher GN (1995) Primary Varicella in adult renal transplantation recipients: a report of three cases plus review of the literature. Clin Transplant 9: 115-118.
82. Park SB, Kim JK, Cho KS (2007) Complications of renal transplantation-ultrasonographic evaluation. J Ultrasound Med 26: 625-633.
83. Pedroso SL, Martins LS, Sousa S, et al (2006) Pulmonary alveolar proteinosis- a rare pulmonary toxicity of sirolimus. Transplant International 20: 291-296.
84. Peretti N, Said MH, Bouvier R, Rhandawa P, et al (2000) Cytomegalovirus infections may cause ureteral necrosis. Transplantation 69: 670-1.
85. Perico N, Ruggenenti P, Scalamogna M, Remuzzi G (2003) Tackling the shortage of donor kidneys: how to use the best that we have. Am J Nephrol 23: 245-59.
86. Pourmand G, Salem S, Mehrsai A et al (2007) Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. Transpl Infect Dis 9: 302
87. Quiroga I, Mcshane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S et al (2006) Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. Nephrol Dial Transplant 21: 1689-96.
88. Ramos E, Vicenti F, Lu WX, Shapiro R, et al (2004) Retransplantation in patients with graft loss cause by polyoma virus nephropathy. Transplantation 75: 131-133.
89. Raynauda A, Lucino S, de Almeida AMC, Beyssen B, Gaux JC (1994) Percutaneous endoluminal engioplasty of the transplanted kidney: long-term follow-up. J Radiol 75: 81-6.
90. Remuzzi G, Craveddi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G et al (2006) Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. N Engl J Med 354: 343-52.
91. Rengel M, Gomes da Silva G, Inchaustegui L, Lampreave JL, Robledo R, et al (1998) Renal artery stenosis after kidney transplantation: diagnostic and therapeutic approach. Kidney Int Suppl 68: 99-106.
92. Ríos SD, Martínez DR, Dublin E, et al (2008) Evaluacion del syndrome isquémia-reperfusión y papel de la preservación del injerto en la extracción renal laparoscópica versus abierta en un modelo experimental porcino de donante vivo. Actas Urol Esp 32(1): 119-127.
93. Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, Wissing M, Pradier O, Remmelink M, Byl B et al (2001) Fatal primary infection due to human herpes vírus 6 variant A in renal transplant recipient. Transplantation 71: 288-292.
94. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budge K, Rigotti P, Mariat C et al (2005) Corticosteroid-free Immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and Daclizumab induction in renal transplantation. Transplantation 79: 807-14.
95. Sádaba B (2006) Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el transplante. An Sist Sanit Navar 29(2): 207-218.
96. Schmaldienst S, Dittrich E, Horl WH (2002) Urinary tract infections after renal transplantation. Curr Opin Urol 12: 125.
97. Schwartz BF, Chatham JR, Bretan P, Goharderakhshan R, et al (2001) Treatment of refractory kidney transplant ureteral strictures using balloon cautery endoureterotomy. Urology 58: 536-9.
98. Secin FP, Rovegno AR, Marrugat RE, Virasoro R, et al (2002) Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. J Urol 168: 926-30.
99. Shaul DB, Xie HW Shimada H, Hardy BE, Anderson KD (1999) Venous ischemia as a cause of ureteral necrosis in transplanted ureters. J Pediatric Surg 34: 1725-7.
100. Silva LA, Park SI, Pinheiro-Machado P et al (2006) Impact of initial exposure to calcineurina inhibitors on kidney graft function of patients at high risk to develop delayed graft function. Braz J Med Biol Res 39: 43-52.
101. Smith MPW, Baker RJ (2007) Assessment and management of patient with a renal transplant. Br J Hosp Med 68 (12): 656-662.
102. Sociedade Portuguesa de Nefrologia: www.spnefro.pt
103. Sollinger HW (2004) Mycophenolates in transplantation. Clin Transplant18: 485-492.
104. Tanabe K (2003) Calcineurin Inhibitors in renal transplantation- what is the best option?. Drugs 63(15) 1535-1548.

105. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG (1998) Urinary tract infections following renal transplantation. Clin Transplant 12: 19.
106. Ter Meulen CG, Van Riemsdijk I, Hene RJ, Christiaans MH, Born GF, Van Gelder T, et al (2004) Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, muilticenter study. Am J Transplant 4: 803-10.
107. Trullás JC, Miró JM, Barril G, et al (2005) Transplante renal en pacientes infectados por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin ;23(6):363-74.
108. Tublin ME, Dodd GD III (1995) Sonography of renal transplantations. Radiol Clin North Am 33: 447-459.
109. US Renal Data System: USRDS 2008 Annual Data Report: Volume One: Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States, and Volume Two: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Collins A.
110. Valera B, Genti MA, Cabello V, et al (2006) Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. Transplant Proc 38: 2414.
111. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, et al (2003) Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. Transplantation 75: 105-112.
112. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, Gagliano M, et al (2008) Inefective Complications in Renal Allograft Recipients: Epidemiology and Outcome. Transplant Proc 40: 1873-1876.
113. Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Gagliano M, et al (2008) New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: the role of immunosuppression. Transplant Proc 40: 1885-1887.
114. Vicenti F, de Andres A, Becker T, Choukroun G, Cole E, González-Posada JM, et al (2006) Interleukin-2 receptor antagonist induction in moderne immunosuppression regimens for renal transplant recipients. Transpl Int 19: 446-57.
115. Waldman M, Kopp JB (2007) Parvovirus B19 and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2: 47-56.
116. Wong TYH, Chan PKS, Leung CB, et al (1999) Parvovirus B19 Infection causing red cell aplasia in renal transplantation on tacrolimus. Am J Kidney Dis 34: 1132-1136.
117. Yigit B, Tellioglu G, Berber I, Aydin C, Kara M, Yanaral F, Titiz I (2008) Surgical Treatment of Urologic Complications After Renal Transplantation. Transplant Proc 40: 202-204.
118. Yuste JR, del Pozo JL, Quetglás EG, Azanza JR (2006) Infecciones más comunes en el paciente trasplantado. Na Sist Sanit Navar 29 (29): 175-205.
119. Zargar MA, Shanhrokh H, Fallah MMR et al (2005) Comparing Taguchi and anterior Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplantation. Transplant Proc 37: 3077.
120. Zavos G, Pappas P, Karatzas T, Karidis NP, Bokos J, Stravodimos K, Theodoropoulou E, Boletis J, Kostakis A (2008) Urological Complications: Analysis and Management of 1525 Consecutive Renal Transplantations. Transplant Proc 40: 1386-1390.