



Imunossupressão em transplante renal e suas principais consequências: uma revisão sistemática

Victor Avelino de Almeida¹, Aracelly França Luís², Stéfani Ferreira de Oliveira³, Pedro José Rolim Neto⁴, Rosali Maria Ferreira da Silva⁵

Resumo

O sistema imunológico é a principal barreira para o sucesso do transplante renal, visando contornar essa dificuldade são utilizados agentes imunossupressores. A vasta possibilidade de imunossupressores diversifica as estratégias terapêuticas utilizadas, porém juntamente a elas são associadas diversas consequências danosas ao paciente. Por isso, objetivou-se levantar dados sobre as diversas possibilidades de imunossupressão utilizadas nos indivíduos pós-transplantados renais e suas consequências indesejadas. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática sobre as imunoterapias utilizadas no pós-transplante renal, baseando-se em relatos de casos clínicos e artigos de revisão relacionados ao tema, publicados no período de 2009 a 2018. Foi observado que a imunoterapia utilizada no pós-transplante renal possui maior risco no desenvolvimento de infecção nos três primeiros meses pós-transplante. Complicações cardiovasculares são comuns, sendo estas responsáveis por 30% dos casos de perda do enxerto. Outra consequência indesejada é a diabetes mellitus geralmente se instaura nos primeiros meses pós-transplantes, como consequências a alguns imunossupressores, tais como os glicocorticoides, inibidores de calcineurina e os inibidores de mTOR. Em alguns casos a rejeição do enxerto provoca distúrbio mineral e ósseo. O uso da terapia imunossupressora reduz as células leucocitárias (20 a 60% dos casos). Além do comprometimento às hemácias, com quadros de anemia, geralmente 30 a 40% dos pacientes pós-transplantados. Concluindo que a avaliação dos imunossupressores utilizados podem prever problemas associados, assim como permitir condutas protetoras e preventivas das comorbidades associadas à terapia imunossupressora.

Palavras-Chave: Imunossupressão, Transplante Renal e Agentes Imunossupressores

Immunosuppression in renal transplantation and its main consequences: a systematic review. The immune system is the main barrier to the success of kidney transplantation, aiming to circumvent this difficulty immunosuppressive agents are used. The vast possibility of immunosuppressants diversifies the therapeutic strategies used, but along

¹ Farmacêutico Residente Multiprofissional Integrada em Saúde, Hospital das Clínicas/UFPE, Recife, PE, Brasil

² Farmacêutica, Perita Criminal do Laboratório de Toxicologia ICPAS/PE, Recife, PE, Brasil

³ Doutoranda em Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, PE, Brasil

⁴ Departamento de Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, PE, Brasil

⁵ Departamento de Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, PE, Brasil, rosaliltm@gmail.com



with them are associated several damaging consequences to the patient. Therefore, it was aimed to collect data on the different possibilities of immunosuppression used in renal transplant recipients and their undesired consequences. A systematic review was carried out on the immunotherapies used in the post-renal transplantation, based on reports of clinical cases and review articles related to the subject, published in the period from 2009 to 2018. It was observed that the immunotherapy used in the post-renal transplant has a higher risk in the development of infection in the first three months post-transplantation. Cardiovascular complications are common, accounting for 30% of cases of graft loss. Another undesired consequence is diabetes mellitus usually develops in the first few months after transplantation, because of some immunosuppressants, such as glucocorticoids, calcineurin inhibitors and mTOR inhibitors. In some cases, rejection of the graft causes mineral and bone disorders. The use of immunosuppressive therapy reduces the leukocyte cells (20 to 60% of the cases). In addition to the involvement of the red blood cells, with anemia, usually 30 to 40% of post-transplant patients. Concluding that the evaluation of the immunosuppressants used can predict associated problems, as well as allow protective and preventive behaviors of the co-morbidities associated with immunosuppressive therapy.

Key-words: Imunossupression, Kidney Transplantation, Immunosuppressive Agents, Comorbidity

1. Introdução

O mau funcionamento de uma parte do sistema orgânico pode ter potencial nocivo ao indivíduo. Sendo a substituição ou inclusão de células, tecidos ou até mesmo de um órgão, em alguns casos, o melhor modo de manter a integridade funcional. Contudo, o sistema imunológico continua sendo a maior barreira para o sucesso desses procedimentos, desenvolvendo mecanismos elaborados e efetivos para combater agentes estranhos. Compreendê-los é importante, pois ajuda a entender os aspectos clínicos da rejeição do enxerto. Desse modo, facilitando o diagnóstico precoce, além da escolha mais apropriada para o tratamento imunossupressor do paciente pós-transplantado (SCHOLD, et al, 2010).

Inicialmente, a radiação e os produtos químicos foram utilizados como agentes imunossupressores não seletivos. No final dos anos 1950 e 1960, os agentes 6-mercaptopurina e azatioprina foram utilizados em conjunto com esteróides. Novos agentes imunossupressores foram desenvolvidos, sendo eles mais eficazes, mais seletivos e menos tóxicos, possibilitando avanços no campo do transplante (GABARDI; HALLORAN; FRIEDEWALD, 2011).

A imunossupressão é composta por duas fases: a fase de indução, que requer doses maiores desses medicamentos, quando comparadas às usadas na fase de manutenção. Os agentes imunossupressores em uso atualmente são os agentes ligantes à imunofilina, os inibidores da



mTOR (*Mechanistic Target of Rapamycin* ou alvo da rapamicina em mamíferos), os agentes antiproliferativos e os corticosteróides.

A ciclosporina e o tacrolimo são agentes de ligação à imunofilina, que agem como inibidores da calcineurina tendo seu mecanismo através da inibição da ativação de linfócitos T, bloqueando a produção de citocinas, principalmente IL-2 (interleucina 2) (SHAO, et al, 2016). Um exemplo de atividade inibidora da mTOR é o sirolimus, pertencente à classe dos antibióticos macrocíclico e é produto da fermentação de *Streptomyces hygroscopicus*. Ele age se ligando a proteína intermolecular FKBP-12, inibindo a transdução do sinal mediada por IL-2 resultando na parada do ciclo celular T e B na fase G₁-S (FARINHA, et al, 2013; MULGAONKAR; KAUFMAN, 2014).

Outra classe de agente imunossupressor são os antiproliferativos, que agem suprimindo a proliferação de células B e T. Um dos medicamentos é o micofenolato de mofetila (MMF), que interfere na síntese de purina através da inibição reversível não competitiva de inosina monofosfato desidrogenase (BELLIERE, et al, 2015). Por fim, os corticoides têm sido a principal escolha para a imunossupressão, sendo bastante importante no tratamento de episódios de rejeição aguda, principalmente a prednisona e seus análogos. Porém, devido aos efeitos adversos associados a eles, seu uso tem sido evitado, nos regimes imunoterapêuticos (BRASIL, 2014).

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica que subsidiou a presente revisão foi realizada baseada na consulta de trabalhos publicados nos últimos 10 anos (2009 a 2018), conforme as palavras chaves e base de dados, apresentados a seguir:

Nas bases de dados Google acadêmico, Scielo, Periódico Capes e LILACS foram usadas às palavras-chave: Descritores em ciências da Saúde (DeCS), com os termos Imunossupressão, Transplante Renal, Agentes Imunossupressores e Comorbidade. Na base de dados PubMed os MeSH terms: Imunossuppression and Kidney Transplantation and Immunosuppressive Agents or Kidney Transplantation and Immunosuppressive Agents and Comorbidity.

Para seleção de trabalhos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: 1) Idiomas: inglês, português e espanhol; 2) Artigos disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão foram: 1) Títulos considerados sem relevância; 2) Resumos que no decorrer da leitura não se mostraram relacionados com o estudo; 3) Artigos duplicados. A busca realizada resultou em 90 artigos. Destes, após a avaliação do resumo, 25 foram analisados integralmente.

3. Resultados e Discussão

Foram obtidos 25 artigos, os quais foram utilizados neste estudo, como mostrado no Quadro 1.



Quadro 1: Retrato do estudo

Autor	Local	Desenho	Ano	Resumo
SZUSTER, D.A.C. et al.	Brasil	Coorte	2009	Morbidade e mortalidade dos pacientes em terapia renal substitutiva
TIZO, J. M.; MACEDO, L. C.	Brasil	Artigo de Revisão	2018	Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal
KRÜGER, B.; RIEGEL, W.; SCHRÖPPEL, B.	Alemanha	Artigo de Revisão	2018	Inovações clínicas em transplante renal e dialise
MOMPER, J. D. et al.	Estados Unidos	Transversal	2011	Uso do tacrolimus no pós-transplante renal e hepático.
TROTTER, J. F.; LIZARDO-SANCHEZ, L.	Estados Unidos	Artigo de Revisão	2014	Uso do Everolimus no transplante de órgãos.
MEIER-KRIESCHE, Herwig-ulf et al.	Estados Unidos	Transversal	2011	O uso do Micofenolato de Mofetil em Pacientes com Transplante Renal em diferentes estágios do Pós-Transplante
HALLER, M. C. et al.	Áustria	Artigo de Revisão	2016	Controvérsias sobre o uso de esteroides no pós-transplante renal
SRIPERUMBUDURI, S, et al.	Índia	Transversal	2017	Redução dos números de infecções no pós-transplante em um hospital indiano com o decorrer dos anos.
KUMAR, K. V. S. H. et al.	Índia	Coorte	2016	Perfil de infecções em receptores de transplante renal da Índia.
LEWIS, T.; KIRBY, E.; KYLE, J. A.	Estados Unidos	Artigo de Revisão	2014	Quadro de infecções em pacientes pós-transplantados renais
STOUMPOS, S.; JARDINE, A. G.; MARK, P. B.	Reino Unido	Artigo de Revisão	2014	Morbidade e mortalidade cardiovascular após transplante renal
NEALE, J.	Reino Unido	Artigo de Revisão	2015	Fatores de risco cardiovascular após transplante renal.
OKUMI, M. et al.	Japão	Coorte	2017	Doença cardiovascular em receptores de transplante renal
KROTH, L. V.	Brasil	Transversal	2015	Avaliação dos 35 anos de transplante renal no hospital São Lucas da PUCRS.
GOMES, V. et al.	Portugal	Transversal	2018	Diabetes com início recente após transplante renal: incidência e fatores associados.
PALEPU, S.	Canadá	Artigo de Revisão	2015	Diabetes mellitus de início recente após transplante renal: estado atual e direções futuras.
BOUQUEGNEAU, A. et al.	Bélgica	Artigo de Revisão	2016	Anormalidade óssea após o transplante renal.
TAWEESED, P. T.	Tailândia	Artigo de Revisão	2015	Distúrbio mineral e ósseo após transplante renal
BIRNE, R. et al.	Portugal	Artigo de Revisão	2014	Distúrbio mineral e ósseo em pacientes renais
LIANG, X. et al.	Canadá	Coorte	2018	Leucopenia em paciente pós-transplantado renal
JAFARI, A. et al.	Irã	Caso-controle	2017	Citopenia no período inicial pós-transplante.
SMITH, A. et al.	Estados Unidos	Coorte	2014	Incidência e Manejo da Leucopenia/Neutropenia em pacientes após transplante renal
REINDL-SCHWAIGHOFER, R.; OBERBAUER, R.	Áustria	Artigo de Revisão	2014	Distúrbios sanguíneos após transplante renal.
YANG, Y.; YU, B.; CHEN, Y.	China	Artigo de Revisão	2015	Distúrbios sanguíneos tipicamente associados ao transplante renal
LIM, A. K.; KANSAL, A.; KANELIS, J.	Austrália	Transversal	2018	Fatores associados à anemia em receptores de transplante renal



3.1 Transplante Renal

O transplante renal é uma das possibilidades de escolha para terapia renal substitutiva (TRS). Quando bem-sucedida essa TRS oferece uma melhor qualidade de vida ao paciente, menor risco de mortalidade quando comparada às diálises. No entanto, os pacientes necessitam de um acompanhamento rigoroso após o transplante, uma vez que estão em regimes imunossupressores complexos que os tornam suscetíveis à infecção, neoplasia maligna e doença cardiovascular (DCV). Além disso, os pacientes geralmente apresentam múltiplas comorbidades associadas à doença renal em estágio terminal (TIZO; MACEDO, 2018).

Os pacientes são acompanhados pela clínica de nefrologia pelo menos nos primeiros três a seis meses após o transplante. A frequência de acompanhamento varia entre as clínicas e depende da estabilidade do paciente. Geralmente, os receptores de transplantes renais são observados em algumas fases: 1^a) duas vezes por semana nas primeiras duas a quatro semanas após o transplante, 2^a) semanalmente durante um mês, 3^a) duas em duas semanas durante um mês e por último 4^a) de três em três meses no primeiro ano após o transplante. A terapia imunossupressora é gradualmente reduzida durante os primeiros três a seis meses para evitar efeitos adversos da medicação e, ao mesmo tempo, impedir a rejeição (BRASIL, 2014).

Os pacientes continuam a exigir monitoramento cuidadoso para garantir que o enxerto esteja funcionando de maneira ideal e para avaliar as complicações causadas pelos efeitos colaterais dos medicamentos imunossupressores, como infecção, malignidade e diabetes mellitus. Além disso, os pacientes podem ter complicações relacionadas à função renal reduzida, como anemia e distúrbio mineral e ósseo, além da possibilidade de complicações cardiovasculares (TIZO; MACEDO, 2018).

3.2 Imunossupressão

Como forma de contornar as rejeições no início dos anos 50, a radiação e os produtos químicos foram utilizados como agentes imunossupressores não seletivos. No final dos anos 1950 e 1960, os agentes 6-mercaptopurina e azatioprina foram utilizados em conjunto com esteroides. Novos agentes imunossupressores foram desenvolvidos, sendo eles mais eficazes, mais seletivos e menos tóxicos, possibilitando avanços no campo do transplante. A experiência adversa recente com medicamentos, incluindo rofecoxib, eritropoietina e rosiglitazona, mesmo após sua aprovação, resultou em medidas de segurança aumentadas, que abordam déficits percebidos no sistema para aprovação de medicamentos e segurança pós-comercialização (KRÜGER; RIEGEL; SCHRÖPPEL, 2018).

Os medicamentos imunossupressores são utilizados em 2 fases: a fase de



indução inicial, que requer doses muito maiores desses medicamentos e a fase de manutenção posterior. Os agentes imunossuppressores utilizados na fase de manutenção atualmente são os seguintes:

Inibidores da calcineurina:

Os agentes de ligação à imunofilina disponíveis são a ciclosporina e o tacrolimus. Esses agentes são inibidores da calcineurina; eles suprimem principalmente a ativação de linfócitos T por inibição da produção de citocinas, especificamente IL-2. Eles estão associados a inúmeras toxicidades que muitas vezes são dependentes da dose. A nefrotoxicidade ocorre com os dois medicamentos. Hirsutismo, hipertrofia gengival, hipertensão e hiperlipidemia desenvolvem-se mais frequentemente com ciclosporina do que tacrolimus. Tacrolimus é um antibiótico de lactona macrólido produzido pelo fungo do solo *Streptomyces tsukubaensis*. Ele se liga a uma proteína intracelular diferente (FKBP-12) da ciclosporina, mas tem o mesmo mecanismo de ação. Neurotoxicidade, alopecia e diabetes mellitus pós-transplante desenvolvem-se mais frequentemente com tacrolimus do que com a ciclosporina (MOMPER, et al., 2011; SHAO, et al., 2016).

Inibidores da mTOR:

Sirolimus é um antibiótico macrocíclico produzido por fermentação de *Streptomyces hygroscopicus*. Ele se liga ao FKBP-12 e presumivelmente modula a atividade do inibidor de mTOR (ImTOR), que inibe a transdução do sinal mediada

por IL-2 e resulta na parada do ciclo celular T e B na fase G1-S. Sirolimus está associado a numerosos efeitos adversos, tais como leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Também tem sido associada à mucosite, cicatrização tardia de feridas, formação de linfocele, pneumonite e função prolongada de enxerto retardado (FARINHA, et al., 2013; MULGAONKAR; KAUFMAN, 2014). Além do Sirolimus, outro medicamento ImTOR utilizado no Brasil é o everolimus, uma das grandes vantagens de desse medicamento é a ausência de nefrotoxicidade (TROTTER; LIZARDO-SANCHEZ, 2014).

Agentes antiproliferativos:

Azatioprina e micofenolato mofetil (MMF) são os agentes comumente usados nesta categoria. Outros agentes antiproliferativos, como a ciclofosfamida e, mais recentemente, a leflunomida, também foram utilizados. Os agentes antiproliferativos inibem a replicação do DNA e suprimem a proliferação de células B e T. MMF é um derivado orgânico sintético do produto de fermentação natural ácido micofenólico (MPA) que causa inibição reversível não competitiva de inosina monofosfato desidrogenase. Isso interfere com a síntese de purina. Os efeitos adversos do MMF são náuseas, diarreia, leucopenia e trombocitopenia. A infecção invasiva por CMV (citomegalovírus) foi por vezes associada ao MMF. A introdução do MMF mostrou-se associada à melhoria ou estabilização da função renal, mesmo



vários anos após o transplante (MEIER-KRIESCHE, et al., 2011; BELLIERE, et al., 2015).

Corticosteroides:

Os esteroides têm sido a pedra angular da imunossupressão e ainda são utilizados. No entanto, os regimes mais recentes estão tentando minimizar o uso de esteroides e, assim, evitar os efeitos adversos associados a eles. Uma revisão realizada em 2016 concluiu que a retirada de esteroides, seja precoce ou tardia, pode ser segura, eficaz e bem tolerada em pacientes com baixo risco de rejeição aguda. Nos últimos anos, doses iniciais reduzidas de esteroides, nunca maiores do que 30 mg/dia, com redução rápida, atingindo doses de manutenção de 5 mg/dia entre 30 e 45 dias após o transplante, têm sido utilizadas sem nenhum prejuízo da eficácia do regime imunossupressor (HALLER, et al., 2016).

3.3 Principais complicações da imunossupressão

Mesmo com imunossupressão adequada após o transplante renal, o risco de complicações infecciosas, cardiovasculares, malignas e metabólicas (osteoporose, diabetes) aumenta. Em particular, o diabetes mellitus é significativo, pois aumenta consideravelmente o risco de doença cardiovascular. Portanto, o objetivo das recentes estratégias imunossupressoras é minimizar o perfil de efeitos colaterais específicos da imunossupressão, mantendo a potência imunossupressora,

principalmente os processos infecciosos (KRÜGER; RIEGEL; SCHRÖPPEL, 2018).

Infeções:

É mais provável que ocorram infecções nos primeiros meses após o transplante, uma vez que a fase de indução exige doses altas de imunossupressor. Embora haja redução de dose na fase de manutenção o risco de infecção persiste. Do mesmo modo que ocorre na população adulta, as infecções mais comuns que ocorrem nos pacientes transplantados com mais de seis meses de transplante incluem as infecções do trato respiratório superior e infecções do trato urinário (KUMAR, et al., 2016; SRIPERUMBUDURI, et al., 2017).

Ao observarmos os pacientes imunossuprimidos com sobrevida prolongada, em especial, verificamos um crescente da incidência e, do espectro de infecções oportunistas. Como exemplo pode-se citar, o citomegalovírus, poliomavírus, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, hepatite viral B e C, herpes vírus simples, vírus varicella-zoster, vírus Epstein-Barr e *Mycobacterium tuberculosis*. Esses pacientes após o procedimento de transplante são, rotineiramente, submetidos a profilaxia antimicrobiana e antiviral, sendo de maior importância no primeiro ano seguido ao procedimento. Quando há regularidade epidemiológicas em quadros de infecções fúngicas, são incluídos antifúngicos na profilaxia (LEWIS; KIRBY; KYLE, 2014).

Problemas cardiovasculares:

Quando comparados aos pacientes em diálise, os pacientes transplantados renais possuem risco menor de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, porém apresentam um risco maior quando comparados a população em geral. Sendo essa a causa mais comum de morte relacionada ao enxerto pós-transplante, porém é notável a redução da mortalidade relacionada (STOUMPOS; JARDINE; MARK, 2014).

Cinquenta a 60% das mortes pós-transplantes são diretamente atribuíveis a doenças cardiovasculares, com uma incidência de doença cardíaca isquêmica de aproximadamente 1 por 100 pessoas-ano em risco (NEALE, 2015). Sendo responsável por 30% da perda total do enxerto, com as maiores taxas logo após o transplante (OKUMI, et al., 2017). Notavelmente, a incidência de morte cardiovascular após o transplante parece estar diminuindo de alguma forma, apesar do envelhecimento e do aumento da carga de comorbidade entre os receptores de transplante, o que pode refletir avanços no tratamento médico ou riscos competitivos de câncer e infecção.

Diabetes mellitus:

Há um número considerável de pacientes que desenvolvem a diabetes mellitus após o transplante renal, alguns fatores de risco pré-existent (idosos, obesidade, raça afro-americana, história familiar de diabetes) predispõem esses pacientes, assim como agravo no glicometabolismo quando há mudança de imunossupressor (KROTH, 2015).

Comumente, a diabetes se desenvolve nos primeiros meses pós-transplante, porém há risco permanente nesses pacientes por toda vida (GOMES, et al., 2018). Desse modo, se faz necessário acompanhamento constante dos níveis de glicose no sangue em jejum ou, alternativamente, os níveis de hemoglobina glicada, tendo início nos três meses após o transplante, caso os níveis de glicose plasmática em jejum sejam de difícil obtenção.

Para alguns pacientes, o esquema de imunossupressão pode ser alterado ou reduzido para minimizar os riscos no desenvolvimento da diabetes; em outros casos, agentes orais ou regimes de insulina precisarão ser implementados para controlar adequadamente os níveis de glicose. Glicocorticóides, inibidores de calcineurina e inibidores de mTOR podem afetar negativamente os níveis de glicose no sangue. Diminuir ou eliminar esses medicamentos, quando possível, ajudará com níveis anormais de açúcar no sangue (PALEPU, 2015).

Distúrbio mineral e ósseo:

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento desse quadro envolvem a osteodistrofia renal pré-transplante, glicocorticóides, inibidores da calcineurina (ICN), hiperparatiroidismo persistente e deficiências de cálcio e vitamina D. Logo esses pacientes devem ser regularmente monitorados quanto aos quadros acima citados, assim como os níveis de fósforo. Além disso, os pacientes pós-transplantados devem ser submetidos à avaliação da densidade

mineral óssea, visualizar possíveis osteoporose (BOUQUEGNEAU, et al., 2016).

A redução na função renal compromete a produção da enzima 1α -hidroxilase renal que é responsável pela reação final de hidroxilação na síntese de calcitriol. A consequência disso é a redução nos níveis de cálcio, estimulando, conseqüentemente, o aumento dos níveis de PTH (Hormônio da paratireoide). Sendo este hormônio denominado de cálcio-trófico sistêmico, ou seja, provoca a descalcificação óssea; todo paciente com taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m² deverá realizar avaliação de níveis de PTH rotineiramente (TAWEESED, 2015).

O cálcio e o fósforo têm alta afinidade de ligação um pelo outro. Se a concentração de um, ou de ambos, aumenta no plasma, há grande risco de formação de uma ligação iônica, criando um complexo insolúvel. A precipitação pode diminuir os níveis de cálcio sérico, o que estimula a secreção de PTH. Em casos de aumento do PTH, o colecalciferol liga-se aos receptores de vitamina D₃ das glândulas paratireóides, antagonizando a produção de PTH. O colecalciferol também estimula a absorção intestinal de cálcio, levando ao aumento do cálcio sérico (BIRNE, et al., 2014).

3.4 Problemas hematológicos

Leucopenia:

A chance do paciente apresentar pelo menos um episódio de leucopenia ou neutropenia varia de 20 a 60% durante tratamento imunossupressor,

dependendo dos fatores envolvidos. Comumente relacionada aos medicamentos utilizados no esquema imunossupressor, tais como os depletors linfocitários (globulina antitímocito de coelho ou alemtuzumab), agentes antimetabólicos (azatioprina, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, agentes antivirais (ganciclovir ou valganciclovir), inibidores da calcineurina e trimetoprim-sulfametoxazol. Outros fatores causais são as infecções virais, tais como CMV, parvovírus B19, herpesvírus humano do tipo 6 e influenza, sendo estes presentes com incidência importante nos pacientes pós-transplantados (SMITH, et al., 2014; JAFARI, et al., 2017; LIANG, et al., 2018).

Nos casos em que pacientes sejam acometidos por esse quadro, normalmente é indicada a redução da dose ou descontinuação do medicamento com potencial redutor dos leucócitos. Contudo essas alterações podem comprometer a estabilidade do enxerto no paciente, devendo ser monitorado e realizadas com cautela.

Anemia:

Há uma alta taxa de pacientes que apresentam anemia após o transplante, aproximadamente 30 a 40% dos receptores. Esses geralmente apresentam o quadro nos primeiros meses após o transplante, devido à redução da produção de eritropoietina endógena e deficiência de ferro que está associada doença renal crônica (REINDL-SCHWAIGHOFER; OBERBAUER, 2014).



Alguns dias após o transplante, a anemia persiste por causa de perda de sangue e inflamação, porém outros fatores podem contribuir para essa redução de células vermelhas, como atraso na função do enxerto, indução e manutenção da terapia imunossupressora, assim como a retirada abrupta da eritropoetina (YANG; YU; CHEN, 2015).

Geralmente a anemia é solucionada com um período máximo de 12 meses após o transplante, alguns fatores como a não deficiência de ferro e a ausência da disfunção do enxerto contribuem para uma recuperação ainda mais rápida. No entanto, a anemia pode se desenvolver tardiamente no transplante período em associação com diminuição da função aloenxerto, drogas imunossupressoras, agentes antivirais, infecções, e o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (LIM; KANSAL; KANELIS, 2018).

4. Conclusão

Diante dos aspectos observados, o uso combinado dos imunossupressores é uma estratégia com finalidade de reduzir índices de rejeição aguda do transplante, diminuição das hipóteses de rejeição crônica e aumento da vida do enxerto. Porém, o potencial dos agentes imunossupressores expõe o paciente ao alto risco de infecções oportunistas, problemas cardiovasculares, desenvolvimento da diabetes mellitus, distúrbio mineral e ósseo, além dos problemas hematológicos associados que,

geralmente, acompanham a imunoterapia.

Esses relatos são, principalmente, observados em pacientes transplantados há poucos meses, devido a dosagens elevadas no período de indução. Com essa vasta possibilidade de alternativas e combinações utilizadas, além do risco associado ao tratamento, avaliar os esquemas de imunossupressão auxilia nas condutas clínicas e na padronização dos medicamentos em uso em âmbito hospitalar e ambulatorial.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. Os autores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

- BELLIÈRE, J. et al. Pilot conversion trial from mycophenolic acid to everolimus in ABO-incompatible kidney-transplant recipients with BK viremia and/or viremia. **Transplant International**, v. 29, n. 3, p.315-322, 16 dez. 2015.
- BIRNE, R. et al. Mineral and Bone Disease. **Portuguese Journal Of Nephrology & Hypertension**. p. 69-75. Mar. 2014.
- BOUQUEGNEAU, A. et al. Bone Disease after Kidney Transplantation. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, v. 11, n. 7, p.1282-1296, 15 fev. 2016.
- BRASIL. Portaria SAS/MS nº 712, de 13 de agosto de 2014. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no transplante renal**, Brasília, DF, mar 2014.
- FARINHA, A. et al. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin in kidney transplantation:



- impact of conversion on allograft and patient survival. **Port J Nephrol Hypert**, Lisboa, v. 27, n. 2, p.101-107, abr. 2013.
- GABARDI, S.; HALLORAN, P. F.; FRIEDEWALD, J. Managing Risk in Developing Transplant Immunosuppressive Agents: The New Regulatory Environment. **American Journal Of Transplantation**, v. 11, n. 9, p.1803-1809, 9 ago. 2011.
- GOMES, V. et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: Incidence and associated factors. **World Journal Of Diabetes**, v. 9, n. 7, p.132-137, 15 jul. 2018.
- HALLER, M. C. et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, p.5-50, set. 2016.
- JAFARI, A. et al. Cytopenia occurrence in kidney transplant recipients within early post-transplant period. **Journal Of Research In Pharmacy Practice**, v. 6, n. 1, p.31-39, 2017.
- KROTH, L. V. **Avaliação dos 35 anos de transplante renal no Hospital São Lucas da PUCRS**. 2015. 133 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade católica do rio grande do sul, Porto Alegre, 2015.
- KRÜGER, B.; RIEGEL, W.; SCHRÖPPEL, B. **Nieren transplantation und Dialyse – Update 2018**. Dmw - Deutsche Medizinische Wochenschrift, v. 143, n. 07, p.488-492, abr. 2018.
- KUMAR, K. V. S. H. et al. Profile of infections in renal transplant recipients from India. **Journal Of Family Medicine And Primary Care**, v. 5, n. 3, p.611-614, 2016.
- LEWIS, T.; KIRBY, E.; KYLE, J. A. Infection in Kidney Transplantation. **The Pharmacist's Resource For Clinical Excellence**, v. 8, n. 39, p.10-20, ago. 2014.
- LIANG, X. et al. Incidence and Risk Factors for Leukopenia in Kidney Transplant Recipients Receiving Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis. **Progress In Transplantation**, v. 28, n. 2, p.124-133, 20 mar. 2018.
- LIM, A. K.; KANSAL, A.; KANELIS, J. Factors associated with anaemia in kidney transplant recipients in the first year after transplantation: a cross-sectional study. **Bmc Nephrology**, v. 19, n. 1, p.1-10, 5 out. 2018.
- MEIER-KRIESCHE, H. et al. Mycophenolate Mofetil Initiation in Renal Transplant Patients at Different Times Posttransplantation: The TranCept Switch Study. **Transplantation**, v. 91, n. 9, p.984-990, maio 2011.
- MOMPER, J. D. et al. The Impact of Conversion From Prograf to Generic Tacrolimus in Liver and Kidney Transplant Recipients With Stable Graft Function. **American Journal Of Transplantation**, v. 11, n. 9, p.1861-1867, 30 jun. 2011.
- MULGAONKAR, S.; KAUFMAN, D. B. Conversion from calcineurin inhibitor-based immunosuppression to mammalian target of rapamycin inhibitors or belatacept in renal transplant recipients. **Clinical Transplantation**, v. 28, n. 11, p.1209-1224, 4 out. 2014.
- NEALE, J. Cardiovascular risk factors following renal transplant. **World Journal Of Transplantation**, v. 5, n. 4, p.183-195, 2015.
- OKUMI, M. et al. Cardiovascular disease in kidney transplant recipients: Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) cohort study. **Clinical And Experimental Nephrology**, v. 22, n. 3, p.702-709, 20 nov. 2017.
- PALEPU, S. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. **World Journal Of Diabetes**, v. 6, n. 3, p.445-455, 2015.
- REINDL-SCHWAIGHOFER, R.; OBERBAUER, R. Blood disorders after kidney transplantation. **Transplantation Reviews**, v. 28, n. 2, p.63-75, abr. 2014.
- SCHOLD, J., et al. The relative risk of overall graft loss and acute rejection among African American renal transplant recipients is attenuated with advancing age. **Clinical Transplantation**, v. 25, n. 5, p.721-730, 22 out. 2010.
- SHAO, K. et al. Different Effects of Tacrolimus on Innate and Adaptive Immune Cells in the Allograft Transplantation. **Scandinavian Journal Of Immunology**, v. 83, n. 2, p.119-127, 28 jan. 2016.
- SMITH, A. et al. Incidence and Management of Leukopenia/Neutropenia in 233 Kidney Transplant Patients Following Single Dose Alemtuzumab Induction. **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 10, p.3400-3404, dez. 2014.
- SRIPERUMBUDURI, S, et al. Declining trend of infections in renal transplant recipients in a tertiary care hospital from India. **Indian J Transplant**, 11:143-8; 2017.
- STOUMPOS, S.; JARDINE, A. G.; MARK, P. B. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. **Transplant International**, v. 28, n. 1, p.10-21, 20 ago. 2014.



Ciências da Saúde

SZUSTER, D. A. C. et al. Potencialidades do uso de bancos de dados para informação em saúde: o caso das Terapias Renais Substitutivas (TRS) - morbidade e mortalidade dos pacientes em TRS. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 19, n. 4, p.308-316, out. 2009.

TAWEESED, P. T. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. **World Journal Of Transplantation**, v. 5, n. 4, p.231-242, 2015.

TIZO, J. M.; MACEDO, L. C. PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES E EFEITOS COLATERAIS PÓS-

TRANSPLANTE RENAL. **Revista Uningá Review**, v. 24, n. 1, jan. 2018.

TROTTER, J. F.; LIZARDO-SANCHEZ, L. Everolimus in liver transplantation. **Current Opinion In Organ Transplantation**, v. 19, n. 6, p.578-582, dez. 2014.

YANG, Y.; YU, B.; CHEN, Y. Blood disorders typically associated with renal transplantation. **Frontiers In Cell And Developmental Biology**, v. 3, p.1-12, 19 mar. 2015.