



Análise da imunossupressão no pós-transplante renal em um hospital universitário de Pernambuco

Victor Avelino de Almeida¹, Eliane Leite de Sousa Magalhães², Stéfani Ferreira de Oliveira³, Pedro José Rolim Neto⁴, Aracelly França Luís⁵, Rosali Maria Ferreira da Silva⁶

Resumo

Objetivou-se analisar a imunossupressão dos indivíduos pós-transplantados renais no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). Foi realizado um estudo retrospectivo com os pacientes pós-transplantados renais acompanhados no HC/UFPE entre janeiro e dezembro de 2016, através dos prontuários, MAPAS, prescrições e exames laboratoriais realizados. Os dados obtidos foram organizados e avaliados pelo teste de qui-quadrado ao nível de significância (α) 0.05. O estudo apresentou 52,6% pacientes do sexo feminino, com idade média de 45 anos. Após o transplante os pacientes acompanhados pelo estudo foram internados 128 vezes por infecção. Observou-se que 93% desses utilizavam 3 medicamentos como estratégia terapêutica, dos quais 83% faziam uso da estratégia terapêutica composta por um inibidor de calcineurina, um agente antiproliferativo e um corticoide. O uso concomitante de imunossupressores com protetores gástricos foi evidenciado em 21,05% dos pacientes. Foi observado que 85,7% das infecções associadas ao esquema imunossupressor composto por inibidor da mTOR, agente antiproliferativo e corticoide foram relacionadas a pacientes do sexo feminino. O perfil hematológico desses pacientes revelou 23% de casos de anemia persistente, desses 33,3% utilizavam o esquema com inibidor de mTOR. O leucograma demonstrou que 64% dos pacientes com leucocitose associada a infecção estavam em uso de inibidor de calcineurina agente antiproliferativo e corticoide. Esse mesmo esquema imunossupressor foi correlacionado a 87,5% dos casos de linfopenia. Esse mesmo imunossupressor demonstrou estar correlacionado com quadros de infecção e anemia nos pacientes acompanhados. O estudo realizado possibilita auxílio nas condutas terapêuticas aos pacientes pós-transplantados.

Palavras-chave: Transplante Renal. Agentes Imunossupressores. Imunocompetência.

Analysis of immunosuppression in post-kidney transplantation at a university hospital in Pernambuco. The objective of this study was to analyze the

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

² Farmacêutica, HC/UFPE, Recife, PE, Brasil

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

⁴ Depto Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, PE, Brasil

⁵ Farmacêutica, Perita Criminal do Lab. Toxicologia do Instituto de Criminalística de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

⁶ Depto Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, PE, Brasil, rosalilm@gmail.com



immunosuppression of post-renal transplant recipients at Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (HC / UFPE). A retrospective study was carried out with post-kidney transplant patients followed at HC / UFPE between January and December 2016, using medical records, MAPS, prescriptions, po-deand laboratory tests performed. The data obtained were organized and evaluated by the chi-square test at the level of significance (α) 0.05. The study showed 52.6% female patients, with an average age of 45 years. After the transplant, the patients followed by the study were hospitalized 128 times for infection. It was observed that 93% of these used 3 drugs as a therapeutic strategy, of which 83% used the therapeutic strategy composed of a calcineurin inhibitor, an antiproliferative agent and a corticoid. The concomitant use of immunosuppressants with gastric protectors was observed in 21.05% of the patients. It was observed that 85.7% of infections associated with the immunosuppressive regimen composed of mTOR inhibitor, antiproliferative agent and corticoid were related to female patients. The hematological profile of these patients revealed 23% of cases of persistent anemia, of these 33.3% used the regimen with mTOR inhibitor. The leukogram showed that 64% of patients with leukocytosis associated with infection were using calcineurin inhibitor antiproliferative agent and corticoid. This same immunosuppressive regimen was correlated to 87.5% of cases of lymphopenia. This same immunosuppressant was shown to be correlated with cases of infection and anemia in the patients monitored. The study carried out enables post-transplant patients to assist in therapeutic procedures.

Keywords: Renal Transplantation. Immunosuppressive Agents. Immunocompetence.

1. Introdução

O transplante renal é uma das possibilidades de escolha para terapia renal substitutiva (TRS), quando bem-sucedido a 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 imunossuppressores 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 (Szuster et al. 2009).

Como forma de contornar as rejeições, no início dos anos 50, a radiação e os produtos químicos

foram utilizados como agentes imunossuppressores não seletivos. Na década seguinte foram utilizados em conjunto com esteroides, posteriormente novos agentes imunossuppressores foram desenvolvidos, mais eficazes, mais seletivos e menos tóxicos. Eventos adversos recentes relacionados aos medicamentos 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, e Schröppel 2018).

Os medicamentos imunossuppressores são utilizados em duas fases: a fase de indução inicial, que requer doses muito maiores desses medicamentos e a fase de



manutenção posterior. Os agentes imunossupressores utilizados na fase de manutenção atualmente são os seguintes: Inibidores da calcineurina, Inibidores da mTOR, Agentes antiproliferativos e Corticosteroides.

Os inibidores da calcineurina suprimem a ativação de linfócitos T por inibição da produção de citocinas, especificamente IL-2. Eles estão associados a inúmeras toxicidades que muitas vezes são doses dependentes. 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, porém ambos apresentam o mesmo mecanismo de ação. Neurotoxicidade, alopecia e diabetes mellitus pós-transplante desenvolvem-se com mais frequência com o uso de tacrolimus do que com ciclosporina. Hirsutismo, hipertrofia gengival, hipertensão e hiperlipidemia desenvolvem-se com mais frequência com o uso de ciclosporina do que tacrolimus (Momper et al. 2011; Shao et al. 2016).

Dentre os inibidores de mTOR (ImTOR), o Sirolimus, um antibiótico macrocíclico produzido por fermentação de *Streptomyces hygroscopicus*, está associado a numerosos efeitos adversos, tais como leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, formação de linfocele, pneumonite e função prolongada de enxerto retardado (Farinha et al. 2013; Mulgaonkar e Kaufman 2014). O everolimus, outro medicamento dessa classe, tem como vantagem a ausência de nefrotoxicidade (Trotter e Lizardo-Sanchez 2014).

Os agentes antiproliferativos inibem a replicação do DNA e suprimem a proliferação de células B e T,

dentre os medicamentos dessa classe tem-se Azatioprina, micofenolato mofetil (MMF), ciclofosfamida e a leflunomida. Os efeitos adversos do MMF são náuseas, diarreia, leucopenia e trombocitopenia. A introdução do MMF mostrou-se associada à melhora ou estabilização da função renal, mesmo vários anos após o transplante (Meier-Kriesche et al. 2011; Belliere et al. 2016).

Os regimes mais recentes estão tentando minimizar o uso de esteroides e, assim, evitar os efeitos adversos associados a eles. 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).

Mesmo com imunossupressão adequada após o transplante renal, o risco de complicações infecciosas, cardiovasculares, malignas e metabólicas aumenta. Tendo em vista que as recentes estratégias imunossupressoras minimizam o perfil de efeitos colaterais específicos da imunossupressão mantendo a potência imunossupressora (Krüger, Riegel, e Schröppel 2018), o objetivo do presente estudo foi analisar a terapia de imunossupressão e a imunocompetência de pacientes no pós-transplante renal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).

2. Material e Método

2.1 Tipo de estudo

O estudo foi realizado de forma longitudinal descritiva retrospectiva, analisando os esquemas de imunossupressão realizados pelos pacientes

que foram submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). Para análise foram utilizadas como objeto as cartas de acompanhamento dos pacientes após transplante, também denominados MAPAS, além dos prontuários, sendo estes adquiridos no 10º andar do HC/UFPE.

2.2 População, amostra e coleta

Os pacientes incluídos na pesquisa deveriam atender aos critérios de ter sido submetido ao transplante no período compreendido entre 2005 e 2015, além de possuir maioridade no ato do transplante; Os critérios de exclusão foram: pacientes que alteraram a terapia renal substitutiva para a hemodiálise, que modificaram a farmacoterapia de imunossupressão entre janeiro a dezembro de 2016 e/ou tiveram o desfecho do óbito.

A coleta foi realizada através dos dados contidos nos MAPAS e nos prontuários referentes aos pacientes transplantados após janeiro de 2005 no HC/UFPE, sendo o período de análise desses pacientes entre janeiro e dezembro de 2016.

Para determinar a amostra do estudo foi considerada 5% de margem de erro, 95% de nível de confiança e 50 % de heterogeneidade da população, desse modo obtendo o valor de 76 pacientes.

Sendo a amostra constituída pelos pacientes que atendam aos critérios de inclusão e exclusão. As coletas foram realizadas através do preenchimento das fichas de coleta que se compõe de três seções:

➤ Primeira seção: se refere aos critérios de inclusão e exclusão, além de alguns dados de identificação.

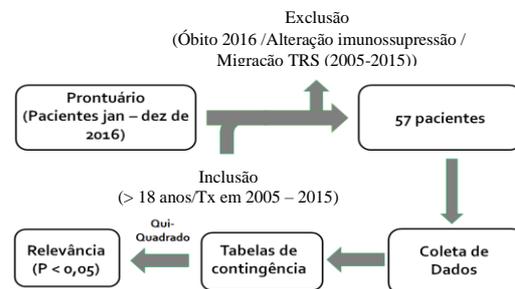


Figura 1 – Fluxograma do método

Essa seção é constituída das seguintes informações:

- Identificação do paciente (iniciais do nome e número de registro);
- Idade do transplante;
- Dia do transplante;
- Falecimento no período da pesquisa;
- Mudança de Terapia Renal Substitutiva (TRS)

➤ Segunda seção: Dados referentes aos medicamentos usados pelos pacientes. Essa seção é constituída das seguintes informações:

- Dose e a posologia dos imunossupressores utilizados
- Dose e a posologia do protetor gástrico utilizado

➤ Terceira seção: Refere-se aos dados laboratoriais coletados no período de janeiro a dezembro de 2016. Os parâmetros laboratoriais coletados no MAPA ou a partir do programa Master Tools do HC, sendo observada a manutenção dos níveis em intervalos de padrões utilizados no HC/UFPE, serão:

- Hemoglobina (entre 12 a 16 g/dL para as mulheres e 14 a 18 g/dL para os homens); classificado como HB baixa, HB normal, HB alta e HB oscilante (normal para anemia ou baixa).
- Leucograma:

- Leucócitos (4000 a 11000 leucócitos por mm³ de sangue), classificada como leucopenia, leucócitos normais, leucocitose e leucócitos oscilantes (leucócitos normais para leucopenia).
- Linfócitos (25 e 45 % dos leucócitos circulantes), classificada como linfopenia, linfócitos normais e linfocitose.
- Quantidade de infecções durante período pós-transplante, além do analisado (janeiro a dezembro de 2016).
- Em alguns casos foram contabilizados o "Sem Registro" das informações estudadas.

Os parâmetros laboratoriais acima descritos foram analisados, pois possuem relação com os seguintes efeitos adversos aos

medicamentos ou quadros clínicos associados à imunossupressão: anemia, leucopenia ou leucocitose e infecções. Esses parâmetros foram coletados em três momentos, podendo ser classificados como constantes em alto, baixo e normal ou oscilante (níveis dos parâmetros analisados mudam de classificação entre as coletas):

- 1) 1ª Coleta (momento inicial – M0)
- 2) 2ª Coleta (3 meses após M0)
- 3) 3ª Coleta (6 meses após M0)

A avaliação dos imunossupressores foi realizada tendo por base a estratégia terapêutica utilizada, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Grupos Terapêuticos de imunossupressores

Grupo terapêutico	Estratégia Terapêutica
Grupo 1	Agentes Antiproliferativos
Grupo 2	Agentes Antiproliferativos / Corticoides
Grupo 3	Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo
Grupo 4	Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo / Corticoide
Grupo 5	Inibidor da mTOR/ Agente Antiproliferativo / Corticoide

2.3 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas empregando o programa Microsoft Excel 2016[®] para avaliar qual a correlação entre os imunossupressores utilizados e a imunocompetência do paciente (quantidade de infecções e dados laboratoriais). As associações entre duas variáveis qualitativas foram avaliadas através da montagem de Tabelas de contingência pelo teste do Qui-quadrado. Os valores de P menores que o nível de significância (α) 0.05 foi considerado estatisticamente relevante.

2.4 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco, sob o CAAE nº 80859317.1.0000.5208. Os dados coletados foram extraídos de fontes secundárias, autorizado previamente pela chefia do setor, logo não foi necessário o uso de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O trabalho foi desenvolvido mediante aprovação dos setores envolvidos na pesquisa.



3. Resultados e Discussão

3.1 Características dos pacientes

As características clínicas dos 76 pacientes neste estudo estão

apresentadas na Tabela 2., com tempo de transplante médio durante análise, período de 2016, de 9 anos.

Tabela 2 – Características da amostra estudada, pacientes pós-transplantados acompanhados no HC/UFPE.

Variáveis	Frequência	
	N	(%)
Idade		
Mediana (variação)	45 (19 a 70)	-
Sexo		
Feminino	40	52,6
Masculino	36	47,4
Tempo de transplante em 2016		
Mediana (variação)	9 (1 a 18)	-

Em 2014 foi realizada uma avaliação de 600 transplantes renais no HC FMB-UNESP (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista) até dezembro de 2011. Nesse estudo esses pacientes foram divididos em 3 grupos, segundo o período de transplante. A era 1 (1987 a 2000), cuja média de idade dos pacientes foi de 33,3 (\pm 13,7 anos); a era 2 (2001 a 2006) com média de idade de 35,1 (\pm 14,2) e a era 3 (2007 a 2011) apresenta idade média de 45,5 (\pm 15,4 anos), semelhante ao apresentado por esse estudo (45 \pm 10,6 anos, Tabela 2) (de Andrade et al. 2014).

Segundo estudo realizado com cerca de 1000 transplantados em diferentes momentos terapêuticos (1987 a 2016) da história do transplante brasileiro no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (Nga et al. 2018), o aumento na idade média demonstra melhores condições terapêuticas e de acompanhamento dos pacientes.

Uma análise de regressão logística multivariada realizada na Pensilvânia nos Estados Unidos identificou

que receptores do sexo masculino estavam altamente associados com o atraso na função do enxerto em relação ao feminino do receptor. Concluiu-se que o sexo afeta significativamente a tolerância à lesão de reperfusão de isquemia renal em camundongos e humanos, e descreve benefício terapêutico com a administração de estrogênio em camundongos, implicando um potencial para intervenção terapêutica para melhorar clinicamente a tolerância à isquemia (Aufhauser et al. 2016).

Andrade et al. (2014), em seu estudo, demonstra maior quantidade de homens transplantados, apresentando cerca de 62% nos últimos anos. Enquanto que no presente estudo observa-se uma leve maioria do sexo feminino (52,6%) corroborando com outro estudo realizado em 2015 com pacientes transplantados renais no período pós-operatório tardio de um hospital em Recife, acompanhando 21 pacientes, com 52,4% do sexo feminino (Pereira e Monteiro 2016).

Desses 76 pacientes, 15 deles evoluíram à óbito e 4 deles migraram para hemodiálise. Desse modo, houve

exclusão de 19 pacientes do estudo, permanecendo 57 pacientes no decorrer do estudo.

3.2 Perfil de imunossupressores

As estratégias de imunossupressão utilizadas pelos pacientes durante a manutenção do tratamento foram diversas, podendo ser divididas em cinco categorias como apresentada na metodologia (Tabela 1).

O estudo revelou que 92,97% dos pacientes avaliados utilizam estratégias terapêuticas compostas por três medicamentos imunossupressores, dos quais cerca de 83% desses faziam uso da estratégia terapêutica composta por um inibidor de calcineurina, um agente antiproliferativo e um corticoide. O perfil dos imunossupressores utilizados pelos pacientes está retratado na Tabela 3.

Tabela 3 – Imunossupressores e protetores gástricos nos pacientes transplantados renais no HC/UFPE 2016.

Esquema de imunossupressão	Feminino		Masculino		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Agentes Antiproliferativos	2	6,45	0		2	3,5
Com protetor gástrico	1	3,22	0		1	1,75
Sem protetor gástrico	1	3,22	0		1	1,75
Agentes Antiproliferativos / Corticoides	0		1	3,84	1	1,75
Com protetor gástrico	0		0		0	
Sem protetor gástrico	0		1	3,84	1	1,75
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo	0		1	3,84	1	1,75
Com protetor gástrico	0		1	3,84	1	1,75
Sem protetor gástrico	0		0		0	
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo / Corticoide	25	80,64	19	73,07	44	77,19
Com protetor gástrico	5	16,12	2	7,69	7	12,25
Sem protetor gástrico	20	64,51	17	65,38	37	64,75
Inibidor da mTOR/ Agente Antiproliferativo / Corticoide	4	12,90	5	19,23	9	15,78
Com protetor gástrico	2	6,45	1	3,84	3	5,26
Sem protetor gástrico	2	6,45	4	15,38	6	10,52
Total	31	100	26	100	57	100

A expressividade desse esquema terapêutico reflete os melhores resultados na redução de rejeição de enxerto. Com aumento expressivo da adesão nos últimos anos houve uma redução de 35% de casos registrados para 6% de rejeição de enxerto (Nga et al. 2018). Poucos faziam uso de menos de três imunossupressores, com a representatividade de 3,5% para os que faziam uso de apenas um imunossupressor.

Além da rejeição do enxerto, o elevado risco de sangramento gástrico por úlcera peptídica pelo uso

prolongado de corticoides e agentes imunossupressores (principalmente micofenolato) é bastante comum nesse tipo de paciente (Courson et al. 2016; Tomizawa et al. 2017), foram avaliados o uso de protetores gástricos concomitantes aos imunossupressores. Os dados apresentados nos revelam que 21,05% desses pacientes estavam utilizando protetor gástrico em 2016, dentro desse grupo a maioria pacientes do sexo feminino 66,7%.

Apesar da importância do uso do protetor gástrico em alguns casos

de imunossupressão, devem ser tomadas precauções em seu uso, principalmente quando utilizado inibidor de bomba de próton (principalmente omeprazol). Esse poderá alterar características fisiológicas que afetam a farmacocinética do micofenolato, reduzindo a forma biodisponível do fármaco, o ácido micofenólico (Knorr et al. 2014). Diante disso observou-se que 80% dos pacientes acompanhados que utilizam omeprazol como protetor gástrico, também fazem uso do micofenolato de mofetila ou de sódio.

Um estudo multicêntrico realizado na Coreia do Sul apresentou como segundo maior caso de alteração de esquema imunossupressor os processos infecciosos com 29,6% dos casos, cujo padrão de mudança mais comum foi a retirada de um agente antiproliferativo, o micofenolato (39,1%) (Chang et al. 2017).

Quando observamos a estratégia terapêutica composta por inibidor da mTOR, agente antiproliferativo e corticoide, podemos observar

que 85,7% ($p= 0,0319$) dos casos de infecção são relacionados aos pacientes do sexo feminino, apesar de haver sutil superioridade no número de pacientes do sexo masculino utilizando esse esquema (55,5%), como apresentado na Tabela 3.

Outra consequência evidentemente esperada é a imunodeficiência durante o uso dos imunossupressores, desse modo, há alta possibilidade de processos infecciosos acometerem os pacientes em uso desses medicamentos. A Tabela 4 demonstra os casos de internamento por infecção de qualquer natureza após o transplante renal, dos 57 pacientes do estudo.

Foram observados 128 casos de internamentos por infecção dos pacientes acompanhados após o transplante renal até o ano de 2016. Desses casos, a maioria foi de pacientes do sexo feminino com 87 casos registrados o que corresponde a 67,97%.

Tabela 4 – Casos de internamento por infecção x imunossupressores pós transplante renal.

Imunossupressor	Feminino		Masculino		Total		Valor de P
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Agentes Antiproliferativos	6	6,89	0		6	4,68	0,3594
Agentes Antiproliferativos / Corticoides	0		4	9,75	4	3,12	0,0133
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo	0		1	2,43	1	0,78	0,2160
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo / Corticoide	51	58,62	31	75,60	82	64,06	0,1869
Inibidor da mTOR/ Agente Antiproliferativo / Corticoide	30	34,48	5	12,19	35	27,34	0,0319
TOTAL	87	100	41	100	128	100	-

Após realização do transplante esses pacientes necessitaram de 128 internamentos por serem acometidos por algum processo infeccioso de qualquer natureza, sendo as

mulheres as pacientes com maior registro de entrada no hospital (68% dos casos). Apesar dos estudos apresentarem o estrogênio endógeno

como nefroprotetor (Garovic e August 2016).

No ano de 2016 o número de internamentos por qualquer motivo foi de 26, apresentando em sua maioria, pacientes do sexo feminino, 69,2% dos casos, proporção similar a totalidade de internamento pós-transplante. Porém ao avaliar os internamentos por motivo de infecção, neste mesmo ano, os homens possuem maior representatividade com 53,3% dos casos registrados. Semelhantemente, em acompanhamento a pacientes internados por infecção no pós-transplante, pesquisadores indianos relataram maiores casos relacionados à pacientes do sexo masculino (cerca de 77%). Desse casos, os mais comuns relacionavam-se a infecção do trato urinário

(ITU) com registro de 33% dos casos (Makkar et al. 2015).

3.3 Perfil hematológico

3.3.1 Hemoglobina x imunossupressor

Na correlação dos níveis de hemoglobina (HB) com os imunossupressores (Tabela 5), foi observado que 23% dos pacientes acompanhados apresentaram anemia persistente. Salientando os 33,3% dos pacientes que fizeram uso do inibidor de mTOR como um dos agentes imunossupressores, com quadro de anemia persistente por pelo menos 3 meses, somando aos 22,2% dos pacientes que, em uso do mesmo medicamento, apresentaram oscilação de níveis normais de hemoglobina para anemia ($p = 0,0307$).

Tabela 5 – Imunossupressores X hemoglobina (HB), observação de anemia no pós-transplante-HC/UFPE

Imunossupressor	HB Baixa	HB Normal	HB Alta	HB oscilante	Total	Valor de P
Agentes Antiproliferativos	1	1	0	0	2	0,8545
Agentes Antiproliferativos / Corticoides	0	1	0	0	1	0,9918
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo	1	0	0	0	1	0,4613
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo / Corticoide	8	35	1	0	44	0,8687
Inibidor da mTOR/ Agente Antiproliferativo / Corticoide	3	4	0	2	9	0,0307
TOTAL, N (%)	13	41	1	2	57	-
	23%	72%	2%	4%	100%	

A ocorrência de anemia pelo uso de um inibidor de mTOR pode variar entre 8 a 27% dos casos (Kaplan, Qazi, e Wellen 2014). Contudo, há vantagens que se sobrepõe a essa possível consequência, tal como melhores respostas na taxa de filtração glomerular com sobrevida comparável aos inibidores de

calcineurina (Murakami, Riella, e Funakoshi 2014).

3.3.2 Leucócitos x imunossupressor

O perfil do leucograma é um dos parâmetros constantemente avaliados nos pacientes pós-transplantados, cujo perfil esperado para os pacientes com níveis normais

dessas células de defesa seja entre 4000 a 11000 leucócitos por mm³ de sangue.

Como observado na Tabela 6, 84% dos pacientes acompanhados apresentam normalidade nos níveis de leucócitos no período estudado. Nos pacientes que estavam em uso da combinação de inibidor

de calcineurina, agente antiproliferativo e corticoides podemos observar uma parcela de 9% da amostra com leucopenia persistente e 6,8% apresentaram oscilação da normalidade para a leucopenia, porém sem correlação relevante estatisticamente.

Tabela 6 – Imunossupressores X Leucócitos, possíveis impactos da imunossupressão nas células brancas.

Imunossupressor	Leucopenia	Leucócitos Normais	Leucocitose	Leucócitos oscilantes	Total	Valor de P
Agentes Antiproliferativos	0	2	0	0	2	0,9962
Agentes Antiproliferativos / Corticoides	0	1	0	0	1	0,9986
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo	0	1	0	0	1	0,9986
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo / Corticoide	1	36	4	3	44	0,8748
Inibidor da mTOR/ Agente Antiproliferativo / Corticoide	1	8	0	0	9	0,6809
TOTAL, N (%)	2 (4%)	48 (84%)	4 (7%)	3 (5%)	57 (100%)	-

Há relatos na literatura que embasam a leucopenia no pós-transplante atrelada a alguns fatores determinantes, tais como a linha de base de leucócitos do receptor, o índice de massa corporal basal, além da capacidade funcional do enxerto (LIANG et al., 2018). Logo há outras variáveis a serem consideradas, além dos poucos dados disponíveis para determinar uma relação dos agentes imunossupressores utilizados pelos pacientes nesse estudo com os quadros de leucopenia presente.

Alguns casos de leucocitose foram observados nos pacientes acompanhados, isso se deve aos quadros de infecção apresentados pelos pacientes (5% do total de pacientes avaliados) (Riley e Rupert 2015). Esse total está associado a estratégia terapêutica composta por

inibidores de calcineurina, agente antiproliferativo e corticoides, cujo índice de infecção associada compõe 64% do total de infecções no período analisado (Tabela 4).

3.3.3 Linfócitos x imunossupressor

Os linfócitos típicos foram avaliados, com o intuito de observar a capacidade de defesa adaptativa do paciente transplantado contra possíveis infecções oportunistas. O perfil observado é apresentado na Tabela 7.

A maioria dos pacientes acompanhados apresentou manutenção da normalidade na proporcionalidade de linfócitos na totalidade de células de defesa (58%). Porém a quantidade de pacientes com linfopenia é expressiva, com representatividade de 28% dos casos, ressaltando que 33,8% (87,5 % dos casos

totais de linfopenia) dos pacientes que faziam uso de inibidor de calcineurina, agente antiproliferativo e

corticoide, contudo sem forte correlação ($p = 0,9588$).

Tabela 7 – Imunossupressores e possível interferência na expressão de linfócitos.

Imunossupressor	Linfopenia	Linfócitos Normais	Linfocitose	Sem Registro	Total	Valor de P
Agentes Antiproliferativos	0	2	0	0	2	0,6610
Agentes Antiproliferativos / Corticoides	0	1	0	0	1	0,8807
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo	1	0	0	0	0	0,6055
Inibidores da Calcineurina / Agente Antiproliferativo / Corticoide	14	23	3	4	44	0,9588
Inibidor da mTOR / Agente Antiproliferativo / Corticoide	1	7	0	1	9	0,8935
TOTAL, N (%)	16 (28%)	33 (58%)	3 (5%)	5 (9%)	57 (100%)	-

Obs: Linfócitos normais (25 a 45% dos leucócitos circulantes).

Um estudo realizado na Arábia Saudita em 2018 mostrou que a linfopenia está associado a 46% dos casos de citomegalovírus (Siddiqui et al. 2018). No estudo não houve distinção da natureza da infecção, porém foi observado que 25% dos casos de infecção estavam associados a linfopenia.

3 Conclusão

O estudo revelou que os esquemas com três imunossupressores apresentaram melhores resultados devido a menor rejeição do enxerto em pacientes que os utilizavam. Apesar disso houve uma correlação entre o único grupo que utilizou o inibidor da mTOR como um dos imunossupressores com uma alta taxa de infecções em pacientes do sexo feminino, além desse mesmo grupo apresentar uma relação relevante com os casos de anemia.

Esses resultados permitem aos profissionais, durante o acompanhamento clínico, uma melhor atenção às particularidades da terapia imunossupressora dos pacientes

transplantados. Desse modo, permitindo orientações e condutas otimizadas aos pacientes, almejando uma melhoria da resposta terapêutica, aumento na adesão ao tratamento, assim como redução nos possíveis desconfortos referidos em cada tratamento imunossupressor. Tais como, o uso devido de um protetor gástrico que não interfira na biodisponibilidade do imunossupressor.

Ainda assim, faz-se necessário um estudo com maior relevância estatística pela limitada quantidade da amostra. Desse modo, uma análise com maior amostragem deve ser realizada. Apesar das limitações apresentadas pelo estudo, foi possível extrair alguns dados relevantes.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais,



Ciências da Saúde

tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

- Andrade, Luis Gustavo Modelli de, Paula Dalsoglio Garcia, Mariana Moraes Contti, Andre Lopes da Silva, Vanessa Burgugi Banin, Juliana da Cunha Duarte, e Maria Fernanda Cordeiro de Carvalho. 2014. "The 600 Kidney Transplants Performed at the Botucatu Medical School Hospital - UNESP: Changes Over." *Jornal Brasileiro de Nefrologia: 'orgão Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 36 (2): 194–200. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140030>.
- Aufhauser, David D., Zhonglin Wang, Douglas R. Murken, Tricia R. Bhatti, Yanfeng Wang, Ge Guanghui, Robert R. Redfield, et al. 2016. "Improved Renal Ischemia Tolerance in Females Influences Kidney Transplantation Outcomes." *Journal of Clinical Investigation* 126 (5): 1968–77. <https://doi.org/10.1172/JCI84712>.
- Belliere, Julie, Nassim Kamar, Catherine Mengelle, Asma Allal, Federico Sallusto, Nicolas Doumerc, Xavier Game, et al. 2016. "Pilot Conversion Trial from Mycophenolic Acid to Everolimus in ABO-Incompatible Kidney-Transplant Recipients with BK Viruria and/or Viremia." *Transplant International* 29 (3): 315–22. <https://doi.org/10.1111/tri.12718>.
- Chang, Ji Yeun, Jihyun Yu, Byung Ha Chung, Jaeseok Yang, Sung Joo Kim, Chan Duck Kim, Sang Ho Lee, et al. 2017. "Immunosuppressant Prescription Pattern and Trend in Kidney Transplantation: A Multicenter Study in Korea." *PLoS ONE* 12 (8): 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183826>.
- Courson, Alesa Y., John R. Lee, Meredith J. Aull, Jennifer H. Lee, Sandip Kapur, and Jennifer K. McDermott. 2016. "Routine Prophylaxis with Proton Pump Inhibitors e Post-Transplant Complications in Kidney Transplant Recipients Undergoing Early Corticosteroid Withdrawal." *Clinical Transplantation* 30 (6): 694–702. <https://doi.org/10.1111/ctr.12736>.
- Farinha, Ana, Patrícia Matias, Cristina Jorge, Margarida Bruges, Teresa Adragão, Rita Birne, André Weigert, e Domingos Machado. 2013. "Inhibitors of the Mammalian Target of Rapamycin in Kidney Transplantation: Impact of Conversion on Allograft and Patient Survival." *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension* 27 (2): 101–7.
- Garovic, Vesna D., e Phyllis August. 2016. "Sex Differences and Renal Protection: Keeping in Touch with Your Feminine Side." *Journal of the American Society of Nephrology* 27 (10): 2921–24. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040454>.
- Haller, Maria C., Ana Royuela, Evi V. Nagler, Julio Pascual e Angela C. Webster. 2016. "Steroid Avoidance or Withdrawal for Kidney Transplant Recipients." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 (8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005632.pub3>.
- Kaplan, Bruce, Yasir Qazi, e Jason R. Wellen. 2014. "Strategies for the Management of Adverse Events Associated with MTOR Inhibitors." *Transplantation Reviews* 28 (3): 126–33. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2014.03.002>.
- Knorr, John P., Mariel Sjeime, Leonard E. Braitman, Pankaj Jawa, Radi Zaki e Jorge Ortiz. 2014. "Concomitant Proton Pump Inhibitors with Mycophenolate Mofetil and the Risk of Rejection in Kidney Transplant Recipients." *Transplantation* 97 (5): 518–24. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000436100.65983.10>.
- Krüger, Bernd, Werner Riegel e Bernd Schröppel. 2018. "Nierentransplantation Und Dialyse - Update 2018." *Dtsch Med Wochenschr* 143: 488–92.
- Makkar, Vikas, Manish Kumar, Rajesh Mahajan e N S Khaira. 2015. "Comparison of Outcomes and Quality of Life between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in Indian ESRD Population." *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 9 (3): OC28-31. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11472.5709>.
- Meier-Kriesche, Herwig Ulf, Pierre Merville, Helio Tedesco-Silva, Uwe Heemann, Petar Kes, Hermann Haller, Lionel Rostaing, Nesrin



- Gafner, e Corrado Bernasconi. 2011. "Mycophenolate Mofetil Initiation in Renal Transplant Patients at Different Times Posttransplantation: The TranCept Switch Study." *Transplantation* 91 (9): 984–90. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182130966>.
- Momper, J. D., T. A. Ridenour, K. S. Schonder, R. Shapiro, A. Humar, e R. Venkataramanan. 2011. "The Impact of Conversion from Prograf to Generic Tacrolimus in Liver and Kidney Transplant Recipients with Stable Graft Function." *American Journal of Transplantation* 11 (9): 1861–67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03615.x>.
- Mulgaonkar, Shamkant, e Dixon B. Kaufman. 2014. "Conversion from Calcineurin Inhibitor-Based Immunosuppression to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors or Belatacept in Renal Transplant Recipients." *Clinical Transplantation* 28 (11): 1209–24. <https://doi.org/10.1111/ctr.12453>.
- Murakami, N., L. V. Riella, e T. Funakoshi. 2014. "Risk of Metabolic Complications in Kidney Transplantation after Conversion to MTOR Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis." *American Journal of Transplantation* 14 (10): 2317–27. <https://doi.org/10.1111/ajt.12852>.
- Nga, Hong Si, Luis Gustavo Modelli Andrade, Mariana Moraes Contti, Mariana Farina Valiatti, Maryanne Machado da Silva, e Henrique Mochida Takase. 2018. "Evaluation of the 1000 Renal Transplants Carried out at the University Hospital of the Botucatu Medical School (HCFMB) - UNESP and Their Evolution over the Years." *Jornal Brasileiro de Nefrologia: Órgão Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 40 (2): 162–69. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3871>.
- Pereira, Flávia Erika Felix, e Heloisa Mirelle Costa Marília Tokiko de Oliveira Tomiya Monteiro. 2016. "Perfil Nutricional de Pacientes Transplantados Renais Atendidos No Ambulatório de Nutrição de Um Hospital de Recife-PE". *Rev Bras Nutr Clin* 31 (1): 29–33.
- Riley, Lyrad K., e Jedda Rupert. 2015. "Evaluation of Patients with Leukocytosis." *American Family Physician* 92 (11): 1004–11.
- Shao, K., Y. Lu, J. Wang, X. Chen, Z. Zhang, X. Wang, X. Wang, H. Yang, e G. Liu. 2016. "Different Effects of Tacrolimus on Innate and Adaptive Immune Cells in the Allograft Transplantation." *Scandinavian Journal of Immunology* 83 (2): 119–27. <https://doi.org/10.1111/sji.12398>.
- Siddiqui, Wasim A, IssaAl Salmi, Amitabh Jha, Abbas Pakkyara, Mohammad Yasir, e Faisal A Shaheen. 2018. "Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Patients" *Transplantatio*: julho de 2018 - Volume 102 - Edição - p S675-S676 doi: 10.1097 / 01.tp.0000543617.17944.55.
- Szuster, Daniele Araújo Campo, Gisele Macedo da Silva, Eli Lola Gurgel Andrade, Francisco de Assis Acúrcio, Waleska Teixeira Caiaffa, Isabel Cristina Gomes, Elaine Leandro Machado, et al. 2009. "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 TT - Capabilities of the Use of Database for Information on Health: The Case of Renal Replac." *Rev. Méd. Minas Gerais* 19 (4): 308–16. <http://www.medicina.ufmg.br/rmmg/index.php/rmmg/article/download/190/175>.
- Tomizawa, Minoru, Fuminobu Shinozaki, Rumiko Hasegawa, Yoshinori Shirai, Yasufumi Motoyoshi, Takao Sugiyama, Shigenori Yamamoto, e Naoki Ishige. 2017. "Immunosuppressive Agents Are Associated with Peptic Ulcer Bleeding." *Experimental and Therapeutic Medicine* 13 (5): 1927–31. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4214>.
- Trotter, James F., e Luis Lizardo-Sanchez. 2014. "Everolimus in Liver Transplantation." *Current Opinion in Organ Transplantation* 19 (6): 578–82. <https://doi.org/10.1097/MOT.000000000000127>.