

Disfunção Renal Após Transplante

*Yara Marcondes Machado Castiglia **

O transplante de rim é o tratamento para a doença terminal deste órgão. O maior número de indivíduos com insuficiência renal crônica e a melhor expectativa de vida para os mesmos elevaram a demanda de transplante renal. A terapia adequada com agentes imunossupressores é importante para evitar a rejeição, mas não influencia a incidência de insuficiência renal aguda (IRA) pós-isquêmica, que ainda permanece em cerca de 25%¹. IRA é uma grande responsável pela sobrevivência reduzida dos transplantados². Há maior ocorrência de IRA em rins de cadáver (15-30%) comparada com a de doadores vivos (aparentados ou não – 6%) que reduz a função do enxerto em longo prazo³.

Em razão das diferentes definições de IRA, a possibilidade de se fazer correlação direta entre os estudos clínicos é limitada. Um critério geralmente aceito como definição é a dependência de diálise durante pelo menos 7 dias após o transplante, desde que haja confirmação, por biópsia, de ausência de rejeição⁴. Alguns fatores de risco plausíveis para IRA, como a duração da isquemia quente ou o tempo de preservação fria, já foram identificados há tempos³. Entretanto, outros fatores do doador estão bastante envolvidos na gênese e fisiopatologia da IRA. Exemplo disso é o fato de que órgãos de cadáver com tempos de isquemia tão curtos quanto os de doadores vivos mostram incidência maior de IRA e sobrevivência reduzida como enxerto⁵.

O retardo no estabelecimento da função do rim transplantado resulta em oligúria, aumento da imunogenicidade do enxerto e possibilidade de episódios de rejeição aguda. Fatores relacionados ao doador e fatores pré-renais, renais e pós-renais do rim transplantado que dizem respeito ao receptor podem contribuir para essa condição. Estudos experimentais evidenciaram que tanto a isquemia quanto a reinstituição do fluxo sanguíneo, em rins danificados isquemicamente após preservação hipotérmica, ativam uma seqüência complexa de eventos que sustentam a lesão renal e têm papel central no desenvolvimento tardio da função do rim. O conhecimento da fisiopatologia da

* Departamento de Anestesiologia - Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

lesão da isquemia/reperfusão renais contribui para originar estratégias que diminuem a ocorrência de função tardia do enxerto, focalizando as condutas com o doador, as técnicas de procura e preservação do órgão, a administração de fluidos para o receptor, os agentes farmacológicos (vasodilatadores, antioxidantes, antiinflamatórios). Muitos fármacos novos mostram-se uma promessa em estudos com animais, prevenindo ou melhorando a lesão por isquemia/reperfusão e o possível retardo no estabelecimento da função do enxerto. Contudo, faltam, ainda, pesquisas clínicas. A terapia única para prevenção e tratamento talvez seja inatingível e os caminhos com muitos fármacos ou fármaco único visando múltiplos alvos serão os próximos passos para redução da lesão após o transplante e contra o retardo no estabelecimento da função do órgão transplantado⁶.

Durante os anos 1990s, a idade do doador aumentou e a incidência de rejeição aguda diminuiu. A função renal entre o terceiro e o sexto mês aumentou pouco, enquanto que a deterioração da função renal entre o terceiro e o décimo segundo mês melhorou significativamente. Esta modificação coincide com a introdução do mofetil micofenolato e tacrolimos. A tendência para a melhora persistente do rim logo após o transplante tornou-se mais evidente após a introdução dos regimes livres de anticalcineurin. Estudos com biópsias mostraram que há aumento do volume glomerular após o transplante com melhor ritmo de filtração glomerular. Este mecanismo de adaptação está diminuído em pacientes com nefropatia crônica do enxerto ou em pacientes com altos níveis de ciclosporina. Tomados como um todo, esses resultados sugerem que a melhora da função do enxerto renal pode ser parcialmente explicada pela maior adaptação glomerular após o transplante, porque se tem evitado o efeito vasoconstritor dos agentes anticalcineurin e por causa do decréscimo significativo na prevalência da nefropatia crônica do enxerto logo após o transplante⁷.

Durante os últimos anos, se aumentou bastante a sobrevivência de curto prazo dos enxertos após transplante, o mesmo não aconteceu com a sobrevivência de longo prazo⁸ em virtude da presença de lesão e disfunção renais progressivas conhecidas como nefropatia crônica do transplante ou rejeição crônica. Este processo envolve tanto fatores imunes como não-imunes. Fatores imunes incluem reconhecimento pelas células T e B de antígenos do doador, infecção pelo citomegalovírus e ativação de células endoteliais seguida por proliferação de células lisas vasculares.

Dentre os mecanismos não-imunes, a proteinúria e a hipertensão têm papel relevante. Além disso, o número reduzido de néfrons funcionantes pode desencadear processo inflamatório que, eventualmente, contribui para a perda do enxerto. Muitos estudos documentaram a eficácia do bloqueio do sistema renina-angiotensina na redução da proteinúria e na prevenção da deterioração da função renal em modelos experimentais de rejeição crônica. Os primeiros resultados prometem, porém pesquisas clínicas disponíveis são limitadas em termos de número de pacientes, consequentemente elas não podem ser consideradas definitivas⁸.

A expansão do número de doadores idosos e do tempo de isquemia talvez leve a incidência mais alta de IRA. Além dos fatores de risco já bem conhecidos, muitos outros, ainda desconhecidos, do doador e receptor contribuem para o desenvolvimento da IRA e serão identificados nos próximos anos pela análise ampliada da expressão do gene no genoma e através de dados clínicos e moleculares. Assim, a identificação desses fatores de risco e a exploração dos eventos fisiopatológicos devem melhorar o entendimento da IRA. Com todo esse conhecimento, é tido como certo que medidas profiláticas ou terapêuticas emergirão em futuro próximo¹.

A nefropatia crônica do aloenxerto é, além da morte do receptor com rim funcionante, a causa mais comum da perda do transplante. Caracteriza-se pela perda gradativa da função e substituição do tecido renal por material fibrótico. Se a patogênese ainda não é clara, parecendo ser multifatorial, envolve também eventos que ocorrem tanto precocemente quanto tardiamente após o transplante. Mecanismos dependentes de antígenos do doador parecem cruciais para o desenvol-

vimento da rejeição crônica. Embora agentes imunossupressores modernos tenham reduzido o número e a gravidade dos episódios de rejeição aguda, seus efeitos na rejeição crônica são menos óbvios⁹.

Na rejeição crônica, a histopatologia não é específica, mas em muitos casos são bastante encontrados a glomerulopatia e os capilares peritubulares com muitas camadas. Vários fatores de risco foram identificados, como receptor com baixa idade, raça negra, sensibilização prévia, incompatibilidade histológica e episódios de rejeição aguda, especialmente episódios de rejeição vascular e que ocorrem tardiamente após o transplante. A rejeição crônica desenvolve-se em enxertos que sofrem danos intermitentes ou persistentes e em razão de respostas humoral ou celular, respostas estas resultantes de reconhecimento indireto de antígenos do doador. Fatores de progressão, idade avançada do doador, disfunção renal, hipertensão, proteinúria, hiperlipidemia e tabagismo aceleram a deterioração da função do rim. No tecido, a senescência condicionada pela isquemia/reperfusão pode contribuir para o desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto. A opção mais eficaz para a prevenção da insuficiência renal da rejeição crônica é evitar lesão do enxerto pelos mecanismos imune e não-imune, juntamente com manutenção de imunossupressão não-nefrotóxica¹⁰.

Desde que muitos fatores patogênicos estão envolvidos na progressão da nefropatia crônica do transplante, uma abordagem multifarmacológica com imunossupressores específicos e bloqueadores do sistema renina-angiotensina foi proposta para controlar e/ou prevenir lesão crônica e deterioração renal progressiva. Resultados preliminares em modelos experimentais também são promissores. Dados de pesquisas clínicas prospectivas, entretanto, são obrigatórios para confirmar a eficácia dessa estratégia multifarmacológica em prevenir rejeição crônica.

Com relação ao tempo para que aconteça insuficiência em um rim transplantado, este é determinado pela função inicial alcançada após o transplante, pelo número e gravidade das lesões deste rim e pelas características do tecido. As agressões a um enxerto normalmente encontradas são as lesões da isquemia/reperfusão, os episódios de rejeição aguda, a nefrotoxicidade relacionada a fármacos, a hipertensão e a hiperlipidemia. As características teciduais importantes seriam a suscetibilidade a lesões e a habilidade de reparar suas próprias lesões¹¹.

Os fatores de risco independentes de antígenos do doador envolvidos na fisiopatologia da disfunção renal crônica do transplante, como obesidade, diabetes mellitus pós-transplante, dislipidemia, hipertensão arterial e proteinúria¹², também são conhecidos como de risco para a doença cardiovascular, juntamente com a síndrome de resistência à insulina na população geral. A resistência à insulina, por sua vez, é considerada a característica fisiopatológica central desta síndrome. O que não melhora nosso entendimento sobre a fisiopatologia da disfunção renal crônica do transplante, mas estimula o desenvolvimento de novos tratamentos e estratégias para prevenção desta entidade¹¹.

No fenômeno de isquemia/reperfusão renais, as células endoteliais são o maior alvo de lesão. O distúrbio da fisiologia destas células leva ao edema e estreitamento do lúmen dos vasos sanguíneos. Atribui-se este efeito à diminuição da sintase do óxido nítrico da célula endotelial. O óxido nítrico está reduzido significativamente no decurso da hipóxia, provocando disfunção do tônus da musculatura lisa vascular. Em seguida a uma lesão de isquemia/reperfusão, a resposta inflamatória resulta em ativação endotelial com aumento da adesão e migração da célula dendrítica. Esta provém da linhagem tanto mielóide quanto linfóide. Após fagocitarem o antígeno, são as principais células para iniciar a resposta imune. Assim, leucócitos reativos contra o enxerto são recrutados para o sítio de inflamação. Finalmente, as interações entre célula dendrítica e célula endotelial são determinantes na rejeição antígeno-específica do enxerto em lesão por isquemia e reperfusão. Células dendríticas,



que ativam células T naivas (células T em repouso, que nunca foram estimuladas) reativas contra o enxerto, têm papel central no estabelecimento da imunidade aloantígeno-específica. No decurso da hipóxia, a rejeição inicia-se na camada ativada das células endoteliais do doador, o que forma uma barreira imunogênica para células dendríticas migratórias e células T. As células dendríticas do hospedeiro que se ligam às células endoteliais do doador ativadas após a isquemia invadem os tecidos enxertados, ou permanecem estacionárias na camada subendotelial, ou migram para dentro de vasos linfóides e órgãos linfóides secundários, onde apresentam antígenos do doador para as células T naivas do hospedeiro. A rejeição do órgão é mediada por células T do hospedeiro reativas ao tecido do doador, as quais são ativadas por células dendríticas do doador (ativação direta) ou do hospedeiro (ativação indireta). A ligação entre células dendríticas e células endoteliais, com migração, seria o primeiro passo na lesão renal por isquemia/reperfusão que é responsável pela rejeição do alotransplante¹³.

Lesão e disfunção endoteliais são processos sistêmicos reconhecidos e importantes na hipertensão e doença cardiovascular aterosclerótica. Insuficiência renal associa-se com dificuldade de vasodilatação dependente do endotélio que pode ser, parcialmente, conseqüência de níveis circulantes aumentados de dimetil arginina assimétrica. A disfunção endotelial persiste após o transplante renal, apesar de melhorada. Estatinas parece que diminuem esta disfunção, assim como a retirada de inibidores de calcineurina, mesmo que não haja evidências de que essas estratégias sejam positivas para a sobrevivência do paciente ou do enxerto. Em receptores de transplante, a disfunção endotelial (na vasculatura do órgão transplantado) pode ser um processo separado contribuindo para a nefropatia crônica do enxerto e para níveis circulantes de células endoteliais e seus componentes¹⁴.

Receptores idosos de rim são considerados indivíduos com resposta imune pobre. Se um único episódio de rejeição aguda ocorrer, este fato provavelmente encurtará o tempo do enxerto, bem como a sobrevivência do paciente desta faixa etária¹¹. Duas questões são identificadas com a utilização de rins de doadores mais velhos (> 50 anos). Primeira, eles apresentam maior incidência de rejeição intersticial aguda, quando comparados com rins de doadores mais jovens. Segunda, uma vez que ocorra o episódio de rejeição, a habilidade de organizar um processo de reparo tecidual está diminuída. Uma explicação para a maior perda de rins transplantados de doadores mais velhos que apresentaram episódios de rejeição aguda é que tais rins já têm menos néfrons que funcionam adequadamente e o efeito acumulado de danos resulta em morte prematura do enxerto, comparando-se com rins de doadores mais jovens. Seria possível melhorar as condições dos rins de doadores idosos para receptores jovens com imunossupressão mais vigorosa nos pós-operatório imediato. Se o receptor também é idoso, ainda não se sabe, contudo, se esta seria conduta apropriada.

Referências Bibliográficas

1. Schwarz C, Oberbauer R - The influence of organ donor factors on early allograft function. *Curr Opin Urol*, 2003;13:99-104.
2. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR et al - Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation*, 2001;71:515-523.
3. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ et al - Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*, 1997;63:968-974.
4. Schwarz C, Regele H, Steininger R et al - The contribution of adhesion molecule expression in donor kidney biopsies to early allograft dysfunction. *Transplantation* 2001;71:1666-1670.
5. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW et al - High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995;333:333-336.

6. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH et al - Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364:1814-1827.
7. Seron D, Fulladosa X, Moreso F - Risk factors associated with the deterioration of renal function after kidney transplantation. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S113-S117.
8. Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G - Functional loss of the transplanted kidney: immunological and non-immunological factors. *G Ital Nefrol*, 2004;21(Suppl 26):S28-33.
9. Joosten SA, van Kooten C, Paul LC - Pathogenesis of chronic allograft rejection. *Transpl Int* 2003;16:137-145.
10. Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C et al - Chronic renal allograft rejection: pathophysiology considerations. *Kidney Int* 2005;68:1-13.
11. de Fijter JW – The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging*, 2005;22:433-449.
12. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ et al - Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003;41:859-867.
13. Schlichting CL, Schareck WD, Weis M - Renal ischemia-reperfusion injury: new implications of dendritic cell-endothelial cell interactions. *Transpl Proc* 2006;38:670-673.
14. Mark PB, Murphy K, Mohammed AS - Endothelial dysfunction in renal transplant recipients. *Transpl Proc* 2005;37:3805-3807.