

Fatores Relacionados à Injúria Crônica do Enxerto

Factors Related To Chronic Allograft Injury

Christine Facco Saturnino^{a*}; Thierry Fernando Rodrigues de Oliveira^a; Nathalie Gaebler Vasconcelos^a; Juliana da Silva Agostini^{ab}

^aUniversidade Federal da Grande Dourados, MS, Brasil

^bUniversidade Federal de Mato Grosso, MT, Brasil

*E-mail: chris_fs@yahoo.com.br

Recebido: 23 de agosto de 2011; Aceito: 23 de fevereiro de 2012

Resumo

A injúria crônica do enxerto (ICE) é também conhecida como nefropatia crônica do enxerto ou rejeição crônica e possui vários fatores em sua gênese. Os fatores relacionados a esta condição podem ser divididos em imunológicos e não-imunológicos, podendo surgir a qualquer momento após o transplante. Considerando que ainda não houve melhorias significativas nas taxas de sobrevida de enxertos renais a longo-prazo, e que muitos dos transplantados acometidos pela ICE não têm ciência de seus fatores desencadeantes, é importante que se tenha maior conhecimento do processo como um todo. Deste modo, o objetivo deste trabalho foi verificar, por meio de levantamento bibliográfico, os fatores relacionados à injúria crônica do enxerto, suas incidências em transplantados renais e suas possíveis procedências. A pesquisa realizada levou em consideração todos os fatores associados à injúria crônica do enxerto que haviam sido analisados em outros estudos e que possuíam, portanto, alguma relação com esta patologia. Dentre os fatores de risco relacionados com o surgimento da injúria crônica e, conseqüentemente, com a redução da sobrevida do enxerto, destacam-se episódios de rejeição aguda, baixa compatibilidade HLA entre o doador e receptor, toxicidade dos imunossupressores, lesão de isquemia/reperfusão, hipertensão, entre outros. Diante do exposto, foi possível observar algumas interações nos mecanismos patológicos dos fatores de risco da ICE, onde existe uma espécie de reação em cadeia que leva ao acúmulo de diversas lesões renais e, finalmente, ao desenvolvimento da injúria crônica do enxerto.

Palavras-chave: Rejeição de Enxerto. Transplante de Rim. Fatores Imunológicos. Imunossupressores.

Abstract

The chronic allograft injury (CAI) is also known as chronic graft nephropathy (CAN) or chronic rejection and has several factors in its genesis. Factors associated with this condition can be divided into immunological and non-immunological and may arise at any time after the transplant. Since there have been no significant improvements in long-term survival rates of kidney graft and many renal transplant patients affected by the CAI are unaware of its causative factors, is important to have greater knowledge of the process as a whole. Thus, the aim of this study was to verify through a literature review the factors related to chronic allograft injury, its incidences on renal transplant patients and its possible origins. The research investigated all factors associated with chronic allograft injury discussed in other studies. Among the risk factors associated with the onset of chronic kidney injury and consequently with reduced graft survival, stand out episodes of acute rejection, low HLA compatibility between donor and receptor, toxicity of immunosuppressive agents, ischemia/reperfusion, hypertension, and others. This review article showed interactions in the pathological mechanisms of risk factors, which present a chain reaction that may lead to the accumulation of several kidney injuries and eventually to the development of chronic allograft injury.

Keywords: Graft Rejection. Kidney Transplantation. Immunologic Factors. Immunosuppressive Agents.

1 Introdução

Apesar dos avanços nas terapias imunossupressoras que reduziram a perda de enxerto a curto-prazo, não houve melhorias significativas nas taxas de sobrevida do enxerto a longo-prazo¹, sendo a injúria crônica do enxerto (ICE) o maior obstáculo^{2,3} e segunda maior causa de perda do enxerto, ficando atrás somente da morte do paciente⁴. A dificuldade em melhorar a sobrevida do enxerto a longo-prazo deve-se em parte pela complexidade da ICE, que possui múltiplos fatores, imunológicos e não-imunológicos, que contribuem para conseqüências histológicas em comum⁵⁻⁸ com diversas implicações, pouco afetadas por tratamentos disponíveis, tornando-se um grande desafio para o transplante na atualidade⁴.

A ICE consiste em dano crescente e acumulativo dos néfrons do enxerto ao longo do tempo e é caracterizada principalmente por fibrose intersticial e atrofia tubular (FI/AT)^{8,9}, seguida por glomerulopatia e/ou vasculopatia⁹⁻¹¹. A vasculopatia do enxerto é um processo inflamatório, isto é, uma arteriosclerose progressiva causada especialmente pelo efeito de linfócitos T CD4 e anticorpos alorreativos direcionados contra o aloenxerto. Esse evento está, portanto, mais associado aos fatores imunológicos e tem como efeito a proliferação de células de músculo liso na íntima vascular, danos isquêmicos e fibrose¹².

Sabe-se também que as condições responsáveis pela patogênese da ICE resultam em excessivo acúmulo de componentes da matriz extracelular devido ao aumento

de produção e/ou deficiência de degradação por enzimas proteolíticas¹³, resultando em obliteração vascular, AT, FI e glomerulosclerose¹⁰. Das características citadas, a FI é o achado histológico mais correlacionado à deterioração e perda do enxerto¹⁴, além de, a longo-prazo, levar a glomerulosclerose irreversível no enxerto^{4,7,15}.

Essa glomerulosclerose do enxerto ocasiona diminuição da função renal, observada através de sinais clínicos típicos como diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), aumento da creatinina sérica⁷, proteinúria e hipertensão arterial^{16,17}. Muitos clínicos baseiam-se nas alterações dos valores de creatinina sérica para identificar pacientes com suspeita de ICE e realizam biópsia para confirmar os achados. No entanto, o aumento de creatinina sérica ocorre quando a TFG está abaixo de 30 mL/min e em estágios mais tardios da ICE, nos quais as alterações histológicas são severas e, provavelmente, irreversíveis⁸. Em se tratando de proteinúria, verificou-se que valores acima de 800 mg/dia são preditivos independentes de piores prognósticos¹⁸. Finalmente, através da depuração de uma substância específica (ex. inulina) consegue-se medir a TFG, análise de função renal mais precisa⁸, além de ser um sinal clínico inicial capaz de alertar sobre o desenvolvimento de ICE antes mesmo do aparecimento de proteinúria e aumento de creatinina sérica¹⁹.

Já as características morfológicas da ICE dependem de sua causa específica e podem ser categorizadas através da classificação de Banff. Esta torna possível distinguir a agressão ao enxerto em injúria crônica aloimune ou injúria crônica não imune, além de auxiliar no diagnóstico de sua causa específica. Os fatores não imunes associados à FI/AT acarretam algumas alterações distintas no enxerto⁹, permitindo diferenciar se a injúria foi causada, por exemplo, por hipertensão crônica (espessamento fibroso da íntima arterial, com duplicação da membrana elástica e pequenas alterações hialinas)²⁰, toxicidade dos inibidores de calcineurina (hialinose arteriolar e nódulos hialinos periféricos na ausência de hipertensão ou diabetes, e injúria em células tubulares com vacuolização isométrica)²¹⁻²³ ou infecção viral (inclusões virais na histologia e imunohistologia e/ou microscopia eletrônica)²⁴.

Do mesmo modo, a injúria crônica aloimune é importante causadora de FI/AT no enxerto e a classificação de Banff também reconhece as características morfológicas desse processo, a verdadeira rejeição crônica¹⁰ que se encontra dividida em rejeição crônica mediada por anticorpos e rejeição crônica mediada por linfócitos T. A primeira está associada ao contorno glomerular duplo, membrana basal multiestratificada dos capilares peritubulares, FI/AT e/ou espessamento fibroso da íntima arterial, enquanto que a segunda é responsável por causar arteriopatia crônica (fibrose da íntima arterial e infiltração de células mononucleares na fibrose, com formação de nova camada íntima). Por fim, é importante ressaltar a ocorrência em enxertos de casos de FI/AT sem evidência de uma etiologia específica, condição também presente na categorização de Banff⁹.

Diante do fato de a injúria crônica do enxerto ser um problema em enxertos de longo período, é importante que se tenha maior conhecimento do processo, uma vez que muitos pacientes que perdem a função renal desconhecem os fatores desencadeantes deste problema, além da dificuldade de classificação desses fatores pelos profissionais da saúde. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi verificar, por meio de levantamento bibliográfico, os fatores relacionados à injúria crônica do enxerto, suas incidências em transplantados renais e suas possíveis procedências.

2 Desenvolvimento

No presente trabalho de revisão foram realizadas buscas em bases de dados no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), bem como do National Center for Biotechnology Information (NCBI)/U.S. National Library of Medicine (PubMed), além de buscas no Google Acadêmico. As principais palavras escolhidas para a busca inicial foram: “injúria crônica do enxerto” (chronic allograft injury), “nefropatia crônica do enxerto” (chronic allograft nephropathy), “rejeição crônica” (chronic rejection) e “rim” ou “renal” (kidney).

Foram selecionados todos os artigos pertinentes ao tema e, depois de intensa leitura, foram identificados os fatores relacionados à injúria crônica do enxerto. As buscas seguintes foram específicas para cada fator e continham as palavras citadas anteriormente, associadas a cada um dos seguintes termos: “baixa compatibilidade HLA” (low HLA compatibility), “rejeição aguda” (acute rejection), “inibidores de calcineurina” (calcineurin inhibitors), “lesão por isquemia/reperfusão” (ischemia/reperfusion injury), “hipertensão” (hypertension) e “infecções virais” (viral infections).

Houve restrição de linguagem no levantamento bibliográfico, sendo selecionados artigos em português, inglês ou espanhol, na maioria escritos na língua inglesa. Foram incluídos os estudos contendo dados referentes às características histológicas, clínico-laboratoriais e/ou epidemiológicas da ICE ou informações específicas de ao menos um dos fatores. Todos os pesquisadores participaram do estudo e examinaram 89 artigos, dos quais 76 foram selecionados. Os critérios de exclusão dos 13 artigos foram a referência incompleta e/ou informações presentemente desacreditadas, já que essa pesquisa visa revisar conhecimentos atualizados sobre o tema.

2.1 Fatores de risco da injúria crônica do enxerto

Em rins transplantados, a denominação rejeição crônica foi substituída por nefropatia crônica do enxerto (NCE), pois representa a consequência da ação conjunta de diversos fatores, inclusive alguns não relacionados com a resposta imunológica do receptor^{5,8,25}. No entanto, tinha-se a ideia equivocada da NCE ser uma doença específica e não uma nomenclatura de cicatrização parenquimatosa não-específica, o que impedia o diagnóstico correto e um tratamento adequado. Recentemente, NCE foi considerado um termo

muito geral para todas as causas de disfunção de enxerto renal com fibrose, e foi retirado da classificação patológica. Houve, portanto, a necessidade de categorizar os achados patológicos do enxerto renal correlatados com FI/AT dentro de terminação mais genérica, a qual foi proposta injúria crônica do enxerto⁹.

No desenvolvimento característico da ICE estão associados os seguintes fatores imunológicos: rejeição aguda, rejeição subclínica, baixa compatibilidade HLA, sensibilização prévia, imunossupressão insuficiente e não aderência aos medicamentos. No caso dos fatores não-imunológicos, destacam-se a nefrotoxicidade dos imunossupressores (ex. ciclosporina e tacrolimus), lesão por isquemia/reperfusão, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, e infecções virais como, por exemplo, citomegalovírus²⁶⁻²⁹. Existem mais alguns fatores não relacionados com a resposta imune que também podem auxiliar na patogenia da ICE, no entanto ocorrem em menor frequência ou oferecem risco menor. É o caso das infecções do trato urinário, recorrência da doença de base, raça negra do receptor e função retardada do enxerto⁷.

2.1.1 Fatores imunológicos

Dentre os fatores imunológicos, os episódios de rejeição aguda são considerados os mais importantes quando se trata de diminuição da sobrevida do enxerto e risco de ICE. Nesse caso, o risco de desenvolvimento da ICE é proporcional ao número e severidade dos episódios de rejeição aguda, bem como à deficiência da resposta ao tratamento²⁶. De maneira geral, os episódios de rejeição aguda são bastante deletérios ao enxerto renal, independentemente do tipo de doador, pois a maioria dos rins transplantados que desencadeiam rejeição crônica possuem histórico de rejeição aguda ou resposta incompleta ao tratamento³⁰.

Não é completamente conhecido o motivo pelo qual a rejeição aguda provoca a ICE, porém constatou-se que os enxertos acometidos por rejeição aguda com ruptura da membrana basal tubular evoluem com maior frequência para ICE. É provável que isso ocorra devido ao fato de a ruptura da membrana basal tubular causar herniação para o interstício de células tubulares epiteliais, que podem se transformar em miofibroblastos e então promover a produção de colágeno, originando, posteriormente, a fibrose intersticial³¹. Finalmente, existem vários estudos ressaltando o aumento na incidência de ICE no grupo com maior número de pacientes com algum caso de rejeição aguda³², visto que um único episódio de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante é capaz de reduzir em torno de 50% a sobrevida do enxerto renal, incluindo a probabilidade de evolução para ICE²⁸.

É possível também relacionar a ocorrência de rejeição aguda subclínica com o aparecimento de ICE, pois pacientes com episódios de rejeição aguda subclínica devidamente tratados obtêm melhor função renal, quando comparados aos indivíduos sem tratamento, nos quais se percebe aumento de FI/AT no enxerto³³. Por fim, além da possibilidade da rejeição aguda subclínica causar danos progressivos ao enxerto, os

episódios de rejeição tardios (após três meses) aumentam cerca de três vezes o risco de desenvolvimento de ICE²⁶.

Sabe-se também que as diferenças alôgenicas entre doador e receptor produzem uma série de infiltrados celulares no enxerto (linfócitos T e B e macrófagos), acompanhados de uma resposta celular proliferativa mediada por quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento com indução de fibrogênese e, conseqüentemente, aparecimento de fibrose e perda progressiva e irreversível da função renal do enxerto³⁴. Em se tratando de antígenos, a compatibilidade HLA tem impacto significativo na sobrevida do enxerto renal, onde os transplantados com rins HLA (A, B e DR) compatíveis têm período maior de sobrevivência do órgão se comparado com os incompatíveis para estes antígenos. Isso ocorre pois a incompatibilidade HLA-DR é um fator de risco independente para rejeição aguda, enquanto que a incompatibilidade HLA-A e -B são fatores de risco para rejeição tardia, estando, ainda, ambas associadas com a ocorrência da rejeição crônica³⁵.

Do mesmo modo, pode-se afirmar que os transplantes realizados com compatibilidade HLA apresentam aumento na sobrevida no primeiro ano pós-transplante, bem como na vida média do enxerto, que passa de oito para doze anos³⁶. Além disso, existe maior incidência de ICE nos pacientes com baixa compatibilidade HLA (9,9% por ano) ao serem comparados com os pacientes transplantados com enxerto HLA-idênticos (1,5% por ano)³⁰. Finalmente, receptores com anticorpos anti-HLA (pré-sensibilizados) também apresentam menor sobrevida de enxerto, sendo que essa condição pode ser adquirida por rejeições de transplantes anteriores, transfusões e gravidez. Nestes casos, pode-se melhorar a sobrevida do enxerto e reduzir o risco de ICE se o paciente receber um rim HLA-compatível, principalmente para o antígeno HLA-DR³⁷.

Outro fator relacionado com a resposta imune e também com a rejeição crônica é a imunossupressão ineficiente, o que pode ser comprovado pela pesquisa de Matsui *et al.*³², a qual revela maior incidência de ICE (53%) no grupo de pacientes com menor dose de imunossupressores, em contraste com os 22% do grupo com imunossupressão maior. Além disso, a maioria dos medicamentos imunossupressores atuais não cobre a ação dos linfócitos B, condição associada aos episódios de rejeição crônica mediada por anticorpos³⁸ que, juntamente com os constituintes C4d do complemento, são capazes de causar lesões características da ICE (duplo contorno glomerular, FI/AT, espessamento fibroso da íntima arterial e glomerulopatia crônica)^{9,39}.

2.1.2 Fatores não-imunológicos

Os imunossupressores inibidores da calcineurina (ICN), ciclosporina e tacrolimus, revolucionaram o transplante renal ao reduzir os índices de rejeição aguda, no entanto oferecem nefrotoxicidade ao enxerto, auxiliando no desenvolvimento e progressão da ICE⁴⁰⁻⁴². A nefrotoxicidade consiste, sobretudo, na vasoconstrição e isquemia do rim, causadas por mediadores (angiotensina, endotelina) e pela inibição da produção de

óxido nítrico. Esses eventos, associados à indução do fator de crescimento fibrogênico, originam a vasculopatia obliterativa e fibrose intersticial⁴³.

Essa nefrotoxicidade é proporcional à quantidade de droga administrada, sendo que sua incidência aumenta progressivamente com o tempo e nos casos de doses superiores a 5 mg/Kg por dia, nos quais a nefrotoxicidade alcança 100% em até 10 anos⁴⁰. Tanto a ciclosporina quanto o tacrolimus são nefrotóxicos e podem acarretar a disfunção renal, além de causar hipertensão e hiperlipidemia, que consistem em fatores de risco independentes à ICE⁴⁴. Em uma comparação mais detalhada, o tacrolimus é mais potente que a ciclosporina, possui menor índice de rejeição aguda, apresenta nefrotoxicidade semelhante e menor incidência de hipertensão e hiperlipidemia. No entanto, ele oferece maior risco de diabetes e reações neurotóxicas⁴⁵.

Apesar da importância dos ICN na sobrevida do enxerto, o equilíbrio entre prevenir a perda do enxerto por causas imunológicas e a conduta adequada nos casos de nefrotoxicidade e ICE permanece uma controvérsia em transplantes renais⁷. Vários estudos vêm sendo feitos a fim de evitar ou cessar a terapia com ICN⁴⁶ e observou-se que a retirada desses imunossupressores do tratamento resulta em aumento de risco de rejeição aguda, sem alterações na sobrevida do enxerto^{47,48}. Por outro lado, existem pesquisas indicativas de melhoras na função renal e/ou sobrevida do enxerto em terapias com outras drogas (ex. micofenolato mofetil, rapamicina)^{49,50}, porém, geralmente não se sustenta a escolha de regimes sem ICN⁵¹, que, apesar de representarem uma das mais importantes causas de ICE⁴⁰, permanecem a principal terapia imunossupressora em transplantes renais⁷. Dessa forma, necessita-se de mais estudos voltados a encontrar regimes imunossupressores livres de ICN capazes de minimizar a incidência de ICE⁵², mantendo uma imunossupressão adequada⁴⁷.

O fator a seguir, lesão por isquemia/reperfusão, é também considerado importante nos transplantes renais, uma vez que a lesão é causadora de uma cascata de eventos responsáveis por iniciar um processo inflamatório, podendo ser associado ao desenvolvimento da ICE. A isquemia/reperfusão leva ao aumento de mediadores pró-inflamatórios (citocinas, radicais livres, eicosanóides e fator de ativação plaquetária), os quais, por sua vez, amplificam a expressão de moléculas de adesão no endotélio do enxerto, resultando em maior ativação leucocitária e adesão às células endoteliais (imunidade aloantígeno-específica). Isso tudo aumenta ainda mais a produção de mediadores inflamatórios e a susceptibilidade do enxerto às reações imunológicas, determinando, então, maior probabilidade de rejeição^{26,53}.

Como se não bastasse a isquemia/reperfusão ser um fator de risco independente da ICE, esta lesão ainda afeta a função inicial do enxerto, contribui no desenvolvimento de disfunção tardia e é responsável por até 30% de função retardada do enxerto, condições também relacionadas à ICE⁴⁵. O grau de

alterações vasculares e glomerulares da ICE é proporcional à duração da isquemia perioperatória²⁶ e, no caso da isquemia fria do enxerto, a sobrevida dos rins transplantados que apresentaram isquemia fria superior a 24 horas foi 4% menor quando comparada com os mesmos órgãos em menor período, indicando que o tempo de isquemia fria também influencia na sobrevida do enxerto⁵⁴.

Outro evento que vem sendo associado a ICE é a hipertensão arterial sistêmica (HAS), prevalente em mais da metade dos transplantados renais⁵⁵⁻⁵⁷ e que representa importante fator de risco para doença cardiovascular e menor sobrevida do enxerto renal tanto em adultos quanto em crianças⁵⁸. A principal condição causadora da HAS é o uso de medicamentos imunossupressores como corticosteróides e, principalmente, os inibidores da calcineurina^{59,60}, porém existem várias outras situações associadas como, por exemplo, idade jovem, raça negra, sexo masculino, hiperparatireoidismo, ganho acentuado de peso interdialítico, má adesão ao programa de diálise, terapia com eritropoetina e hábito de fumar⁶¹.

O principal motivo pela qual a HAS pode ajudar a desenvolver a ICE é que, nesse caso, existe hipertensão glomerular, responsável por liberar várias substâncias (fator de crescimento derivado de plaqueta e fator de crescimento fibrogênico) que acarretam em adesão plaquetária, deposição lipídica, trombose nos capilares do glomérulo e finalmente esclerose glomerular, causando diminuição da função renal²⁸. Como a HAS está associada com diminuição da sobrevida do enxerto, rejeição aguda e ICE, é aconselhado que, após o diagnóstico de hipertensão, os transplantados renais tenham monitorização de 24 horas sempre que possível, pois na maioria destes pacientes não ocorre o descenso noturno⁵⁹.

Vários estudos foram capazes de verificar que pacientes transplantados renais hipertensos possuem pior função e menor sobrevida do enxerto que os normotensos. Os resultados desses demonstram risco dobrado de disfunção do enxerto a cada 10% de elevação dos níveis de pressão arterial sistólica⁵⁸ e comprovam que, em pacientes hipertensos, ocorre diminuição na taxa de filtração glomerular⁶² e redução de, em média, nove meses na sobrevida do enxerto⁶³ ou de 5% no primeiro ano pós-transplante⁵⁴.

Mais um fator considerado de risco da ICE e associado com menor sobrevida do enxerto é a hiperlipidemia^{26,64}, provavelmente devido ao fato dessa contribuir com o desenvolvimento de vasculopatia no rim transplantado⁶⁵. A hiperlipidemia está presente em mais de 75% dos transplantados renais⁶⁶ e a principal causa para essa condição é o uso dos medicamentos imunossupressores (esteróides, ciclosporina, tacrolimus e sirolimus)⁵⁹. Existem, no entanto, outros fatores também envolvidos na origem de hiperlipidemia, como por exemplo a predisposição genética, dislipidemia pré-transplante, obesidade, sedentarismo, excesso de álcool, hiperglicemia e hiperinsulinemia⁵⁷.

Outra situação bastante conhecida devido ao uso de

drogas imunossupressoras é o aumento da probabilidade dos pacientes transplantados de adquirir infecções⁶⁷, as quais ativam o sistema imune, podendo levar a uma rejeição aguda ou crônica⁶⁸. De acordo com Sementilli *et al.*⁴⁴, a ocorrência de infecção do trato urinário após transplante renal é bastante comum (75%) e os principais agentes envolvidos são *Escherichia coli*, citomegalovírus e *Candida albicans*.

A infecção por citomegalovírus se destaca das demais por sua capacidade de produzir hiperestimulação imunológica, rejeição aguda e esclerose vascular crônica que, em longo prazo, iniciaria a ICE^{28,69}. A sorologia positiva para citomegalovírus vem sendo, portanto, associada a índices maiores de morbidade e mortalidade nos receptores de transplante renal, atingindo uma prevalência de 63% no estudo feito por Fonseca *et al.*⁷⁰. Por último, sabe-se que ação deletéria da infecção por citomegalovírus no enxerto leva à diminuição na sobrevida tanto do enxerto renal como do paciente⁷¹.

Da mesma forma, pode-se estabelecer uma relação da ICE com os casos de enxertos renais de doador idoso, pois esses órgãos apresentam maior incidência de disfunção inicial e rejeição aguda, além de sobrevida menor, quando comparados com rins de doadores mais jovens. Isso pode ser explicado, sobretudo, pela incapacidade dos rins de doador idoso apresentar resposta tecidual regenerativa adequada frente a uma agressão. Outra característica envolvida é a menor massa de néfrons funcionantes desses rins que, somado à baixa capacidade de reparo tecidual, causa acúmulo de danos e morte prematura do enxerto⁵³.

Contudo, sabe-se que, em qualquer circunstância, o número diminuído de néfrons funcionantes pode ser considerado um fator de risco independente à ICE e está presente não apenas em rins de doador idoso mas também de doador infantil e em enxertos com histórico de rejeição aguda e/ou longo tempo de isquemia. O processo pelo qual a redução de néfrons funcionantes colabora com a ICE é que essa condição ocasiona hiperfiltração, hipertrofia e hipertensão glomerular dos néfrons remanescentes, eventos que promovem a liberação de citocinas, infiltração celular, esclerose glomerular e, finalmente, obliteração vascular e fibrose progressiva²⁶.

Alguns pacientes transplantados renais podem ainda adquirir diabetes, que também é associada com a ICE e com aumento da morbidade, mortalidade e perda de enxerto⁷². O mecanismo pelo qual a diabetes pode auxiliar no desenvolvimento da ICE consiste no possível agravamento da lesão de isquemia/reperfusão no enxerto, além da presença de algumas ações inflamatórias da hiperglicemia, onde ocorre aumento da síntese de fatores de crescimento e mediadores de fibrose renal, promovendo expansão da matriz e hiperplasia de células mesangiais⁵⁷.

A diabetes no período pós-transplante possui alguns fatores desencadeantes, como por exemplo, idade avançada, história familiar de diabetes, excesso de peso, raça negra, infecção

pelo vírus da hepatite C e uso de alguns imunossupressores⁷³. É possível que o principal fator desencadeante de diabetes seja a utilização de imunossupressores, destacando-se os corticosteróides e os inibidores de calcineurina⁶⁰, pois estes possuem mecanismos diabéticos e estão relacionados a uma maior incidência de diabetes em transplantados renais (9%). Dos inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimus, ambos apresentam efeito diabético devido à sua toxicidade direta às ilhotas de Langerhans, no entanto o tacrolimus está associado a uma maior incidência de diabetes em transplantados renais quando comparado com a ciclosporina⁷⁴.

Finalmente, um possível fator de risco da ICE é a função retardada do enxerto renal, que ocorre em 20% a 30% dos enxertos cadavéricos e possui ligação com o tempo longo de isquemia, pré-sensibilização e com a idade e causa de morte do doador²⁸. Além de oferecer risco imediato ao paciente, a função retardada do enxerto é bastante prejudicial ao rim, aumentando a incidência de rejeição aguda e diminuindo sua sobrevida a longo-prazo, podendo ainda, de outras formas, causar lesões irreversíveis e, conseqüentemente, levar ao desenvolvimento da ICE⁷⁵.

Com essa grande quantidade de fatores que podem vir a originar a injúria crônica do enxerto, aconselha-se a tomar várias precauções que minimizem qualquer situação que possa influenciar ou gerar tais fatores. Sendo assim, deve-se considerar, por exemplo, a compatibilidade HLA do enxerto, o tempo mínimo de isquemia, a dose correta dos imunossupressores, a suscetibilidade à infecções e melhorias no estilo de vida, especialmente através de uma dieta balanceada e interrupção do hábito de fumar⁷⁶.

3 Conclusão

Através do presente levantamento bibliográfico, verificou-se diversos fatores relacionados à injúria crônica do enxerto, bem como suas incidências em transplantados renais e possíveis causas.

Uma vez que muitas das lesões causadas ao enxerto renal podem ser acumuladas e, desta forma, auxiliar no desenvolvimento da injúria crônica, vários fatores de risco estão interligados de maneira que seus mecanismos deletérios acabam sendo complementares no processo de origem da ICE. Em outras palavras, os fatores de risco representam uma espécie de reação em cadeia que leva ao acúmulo de diversas lesões renais e, finalmente, ao desenvolvimento da ICE. Um exemplo importante é a utilização de imunossupressores que oferecem toxicidade ao enxerto, mas também são capazes de causar hiperlipidemia, diabetes e hipertensão, que são fatores de risco independentes da ICE.

Desse modo, devem-se adotar precauções destinadas a reparar ou impedir qualquer tipo de lesão ao enxerto renal durante todo o período pré e pós-transplante, na tentativa de prevenir ou minimizar os fatores de risco da ICE a fim de aumentar a sobrevida do enxerto nos transplantados renais.

Referências

- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: Have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004;4:1289-95.
- Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation* 2006;81(5):643-54.
- Fellstrom B. Nonimmune risk factors for chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation* 2001;71(11):10-6.
- Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, Madsen S, *et al.* Risk factors for reaching renal endpoints in the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial. *Transplantation* 2005;79(2):205-12.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
- Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3015-26.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, *et al.* Banff '05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). *Am J Transplant* 2007;7(3):518-26.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, *et al.* The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kid Int* 1999;55:713-23.
- Bedi DS, Riella LV, Tullius SG, Chandraker A. Animal models of chronic allograft injury: contributions and limitations to understanding the mechanism of long-term graft dysfunction. *Transplantation* 2010;90(9):935-44.
- Wilczynska J, Pfeil U, Zakrzewicz A, Dietrich H, Korner C, Hecker A, *et al.* Acetylcholine and Chronic Vasculopathy in Rat Renal Allografts. *Transplantation* 2011;91(3):263-70.
- Waller JR, Nicholson ML. Molecular mechanisms of renal allograft fibrosis. *Br J Surgery* 2001;88(11):1429-41.
- Nicholson ML, McCulloch TA, Harper SJ, Wheatley TJ, Edwards CM, Feehally J, *et al.* Early measurement of interstitial fibrosis predicts long-term renal function and graft survival in renal transplantation. *Br J Surg* 1996;83(8):1082-5.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis. *Transplantation* 2004;78(3):461-8.
- Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 1999;56:783-93.
- Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:167-81.
- Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004;4(11):1869-75.
- Serón D, Arns W, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: clinical guidance for early detection and early intervention strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(8):2467-73.
- Olson JL. Hypertension: essential and secondary forms. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's pathology of the kidney*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.943-1002.
- Morozumi K, Taheda A, Uchida K, Mihatsch MJ. Cyclosporine nephrotoxicity: how does it affect renal allograft function and transplant morphology? *Transplant Proc* 2004;36(2):251-6.
- Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004;36(2):229-33.
- Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 1995;48(52):63-9.
- Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC. Polyoma virus disease in renal transplantation: Review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol* 2005;36:1245-55.
- Bohmig GA, Exner M, Habicht A, Schillinger M, Lang U, Kletzmayer J, *et al.* Capillary C4d deposition in kidney allografts: A specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1091-9.
- Lemos FBC, David-Neto E, Azevedo LSF. Revisão/atualização em transplante renal: nefropatia crônica do transplante. *J Bras Nefrol* 1999;21(2):85-90.
- Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Functional loss of the transplanted kidney: immunological and nonimmunological factors. *G Ital Nefrol* 2004;21(26):28-33.
- Vathsala A. Preventing renal transplant failure. *Ann Acad Med* 2005;34(1):36-43.
- Chapman JR. Introduction: targets for Improving outcomes in renal allografts transplanted during the next ten years. *Transplantation* 2008;85(7):1-2.
- Mocelin TTO, Mocelin AJ, Gordan PA, Matni AM, Delfino VDA, Vianna ACA, *et al.* Nefropatia crônica do alotransplante renal. Fatores co-mórbidos. *J Bras Nefrol* 1997;19(3):271-5.
- Bonsib SM, Abul-Ezz SR; Ahmad I, Young SM, Ellis EN, Schneider DL, *et al.* Acute rejection-associated tubular basement membrane defects and chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2000;58(5):2206-14.
- Matsui Y, Silva Filho AP, Costa SAB, Silva Júnior HT, Franco MF, Medeiros J, *et al.* Fatores relacionados à progressão da disfunção crônica do enxerto em transplantes renais. *J Bras Nefrol* 2001;23(2):97-103.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PO, Allen RDM, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78(2):242-9.
- Plaza CL, Cubero JJ, Luna E, Hernández GR. Progression factors in chronic kidney disease: Immunological mechanisms. *Nefrologia* 2009;29(1):7-15.
- Sijpkens YW, Ilias D, Mallat MJK, Fijter JW, Bruijn J, Claas FH, *et al.* Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 2003;75(2):204-8.
- Hata Y, Michael CJ, Steven T, Miyuki O, Yong CW, Terasaki PI. Effects of changes in the criteria for nationally shared kidney transplants for HLA-matched patients. *Transplantation* 1998;65(2):208-12.
- Hardy S, Lee SH, Terasaki PI. Sensitization 2001. *Clin Transpl* 2001;271-8.
- Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, Brocker V, *et al.* Infiltrates in Protocol Biopsies from Renal Allografts. *Am J Transplant* 2007;7(2):356-65.
- Colvin RB. Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*

- 2007;18(4):1046-56.
40. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78(4):557-65.
 41. Liptak P, Ivanyi B. Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(7):398-404.
 42. Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):2029-34.
 43. Olyaei AJ, Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(6):384-9.
 44. Sementilli A, David DR, Malheiros D, Visona I, Pegas KL, Franco M, *et al.* Patologia do transplante renal: achados morfológicos principais e como laudar as biópsias. *J Bras Patol Med Lab* 2008;44(4):293-304.
 45. Salomão A. Atualização em transplante renal. *J Bras Nefrol* 2000;22(4):244-8.
 46. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(10):1910-7.
 47. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, *et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(25):2562-75.
 48. Asberg A, Midtvedt K, Line PD, Narverud J, Holdaas H, Jenssen T, *et al.* Calcineurin inhibitor avoidance with daclizumab, mycophenolate mofetil, and prednisolone in DR-matched de novo kidney transplant recipients. *Transplantation* 2006;82(1):62-8.
 49. Pallardo LM, Oppenheimer F, Guirado L, Conesa J, Hortal LJ, Romero R, *et al.* Calcineurin inhibitor reduction based on maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil in renal transplant patients: POP study. *Transplant Proc* 2007;39(7):2187-9.
 50. Sundaram V, Abraham G, Fathima N, Sundaram Vivek, Reddy YNV, Mathew M, *et al.* Management of chronic allograft dysfunction by switch over to rapamycin: a South Indian experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(1):37-42.
 51. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, *et al.* Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony Study: Observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(8):1876-85.
 52. Helal I, Chan L. Steroid and calcineurin inhibitor-sparing protocols in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(2):472-7.
 53. Castiglia YMM. Disfunção renal após transplante. In: Cavalcanti IL. *Medicina perioperatória*. Rio de Janeiro: SBA; 2005. p.583-7.
 54. Nagasaki SS, Nogueira PCK, Machado PAGP, Pestana JOM. Influência da hipertensão na sobrevida do enxerto renal em pacientes pediátricos. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54(5):396-9.
 55. Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM, Mitchell L, *et al.* Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int* 2001;59(3):1158-64.
 56. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, González-Cotruello J, Gómez-Alamillo C. Non-immunologic intervention in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(99):118-23.
 57. Fresnedo GF, Plumed JS, Arias M, Caba DC, Oliva MPL. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica: Mecanismos no inmunológicos. *Nefrol* 2009;29(1):16-24.
 58. Mitsnefes MM, Khoury PR, Mcenery PT. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr* 2003;143(1):98-103.
 59. Pinheiro ME, Alves CMP. Hipertensão arterial na diálise e no transplante renal. *J Bras Nefrol* 2003;25(3):142-48.
 60. Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Aftercare for patients with transplanted organs. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(9):148-56.
 61. Abdelfatah AB, Motte G, Ducloux D, Chalopin JM. Determinants of mean arterial pressure and pulse pressure in chronic haemodialysis patients. *J Hum Hypertens* 2001;15(11):775-9.
 62. Wigger M, Drückler E, Muscheites J, Stolpe HJ. Course of glomerular filtration rate after renal transplantation and the influence of hypertension. *Clin Nephrol* 2001;56(1):30-4.
 63. Chew-Wong A, Alberú-Gómez J, Abasta-Jiménez M, Márquez-Díaz F, Correa-Rotter R. Hipertensión arterial postrasplante renal: factores de riesgo asociados e influencia en la supervivencia del injerto renal. *Gac Med Mex* 2005;141(6):461-7.
 64. Izar MCO. Tratamento hipolipemiante em situações especiais pós-transplante e/ou terapia imunossupressora. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(5):50-7.
 65. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int* 1995;48(52):56-9.
 66. Marcen R, Capdevila L, Arias M, Fernández A, Cantarell C, Rodriguez A, *et al.* The management of chronic kidney disease after renal transplantation Data from a Spanish, multicenter, cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;1(2):408.
 67. McCulloch MI, Gajjar P, Spearman CWN, Burger H, Sinclair P, Savag L, *et al.* Overview of a paediatric renal transplant programme. *S Afr Med J* 2006;96(9):955-9.
 68. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, *et al.* Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002;61(50):1880-6.
 69. Soderberg-Naucler C, Emery VC. Viral infections and their impact on chronic renal allograft dysfunction. *Transplant* 2001;71(11):24-30.
 70. Fonseca AG, Mignone SC, Ponte JRT, Cruz AS, Souza FJ, Toscano PM, *et al.* Análise dos Resultados iniciais do programa de transplante renal doador cadáver no Estado do Pará. *J Bras Transplant* 2005;8(1):238-42.
 71. Fitzgerald JT, Galloway B, Taranto SE. Pretransplant recipient cytomegalovirus seropositivity and hemodialysis are associated with decreased renal allograft and patient survival. *Transplant* 2004;77(9):1405-11.
 72. Peres LAB, Matsuo T, Delfino VDA, Peres CPA, Almeida NJH, Ann HK, *et al.* Aumento na prevalência de diabetes melito como causa de insuficiência renal crônica dialítica: análise de 20 anos na Região Oeste do Paraná. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(1):111-5.
 73. Bastos MAV, Oliveira MMS, Castro SH, Cunha EF, Moraes ERS, Ruzzani F, *et al.* Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(2):271-7.
 74. Copstein L, Garcia JP, Zelmanovitz T, Gonçalves LF, Manfro RC. Diabetes Mellito pós-transplante em pacientes transplantados renais tratados com ciclosporina. *J Bras Nefrol* 2008;30(1):59-65.

75. Azevedo LS, Castro MCR, Carvalho DBM. Incidência de função retardada do enxerto em transplantes renais no Brasil. *J Bras Transplant* 2004;7(2):82-5.
76. Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5(11):2725-31.