

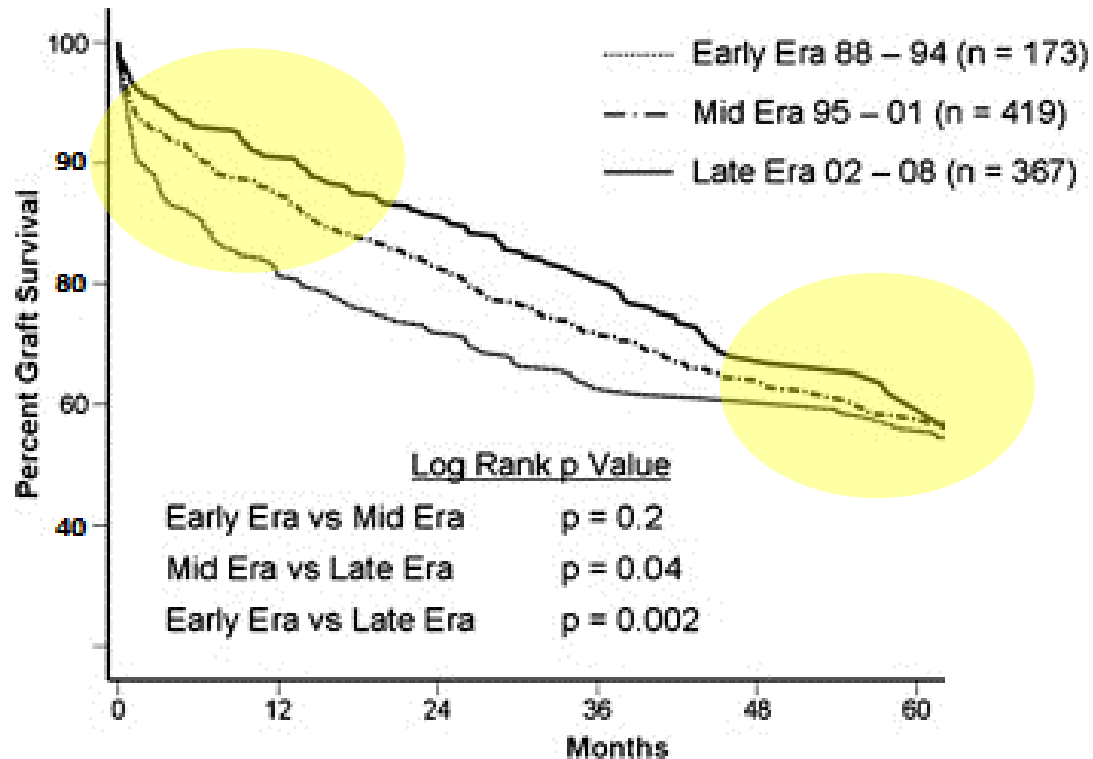
Complicações Clínicas em Transplante Renal:

O que o Nefrologista Geral Deve Saber

Pedro Tulio Rocha



Sobrevida



Introdução

- Melhora sobrevida do enxerto nos últimos 20 anos
- Surgimento de complicações não imunológicas
- Doença cardiovascular é a principal causa mortis em transplantados



Complicações Clínicas

- Hipertensão
- Diabetes
- Dislipidemia
- Anemia
- Eritrocitose
- Hiperuricemia

Complicações Clínicas

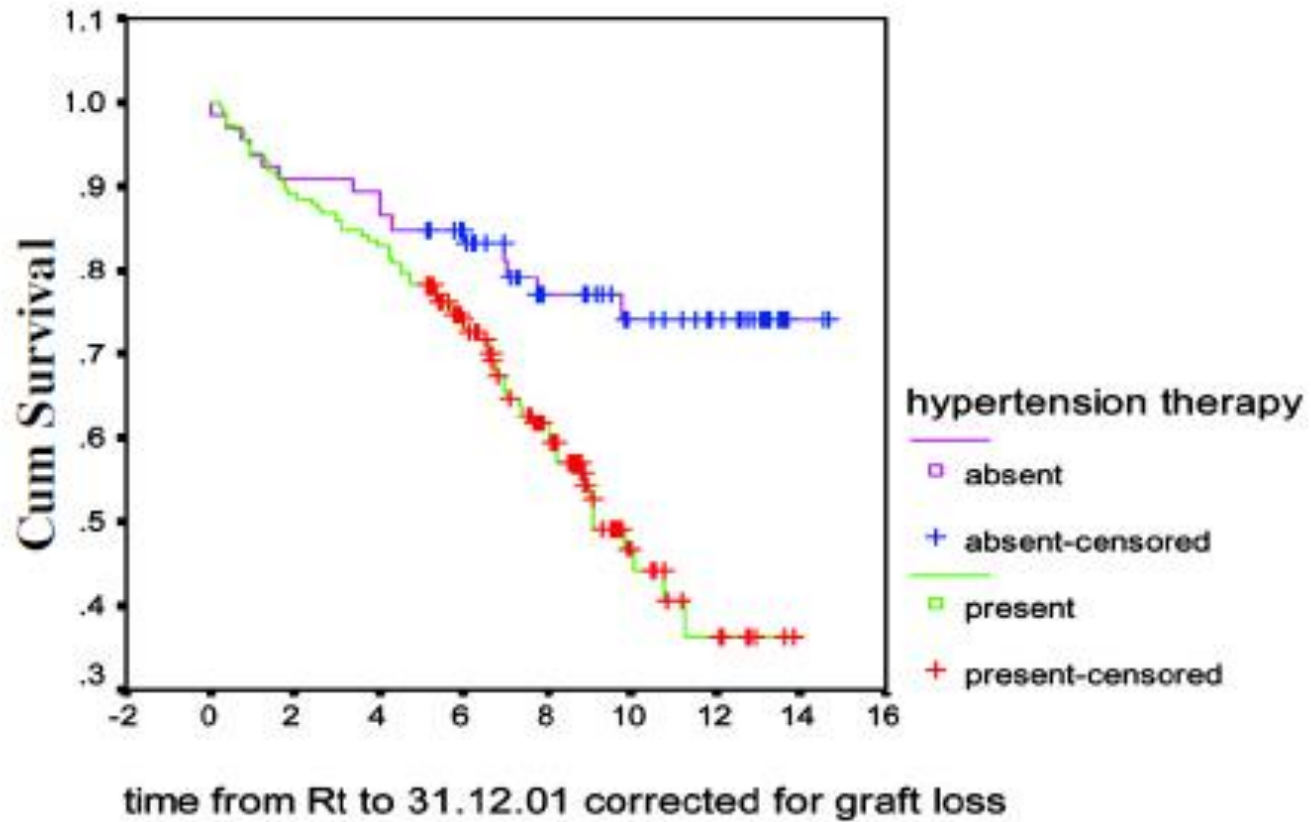
- Hipertensão
- Diabetes
- Dislipidemia
- Anemia
- Eritrocitose
- Hiperuricemia

Hipertensão

- Introdução

- Presente em 60-80% dos pacientes
- Somente 5% dos pacientes apresentam adequado controle pressórico
- Leva à menor sobrevida do enxerto

Hipertensão



Hipertensão

- Fatores de Risco
 - Disfunção Enxerto
 - Doador Falecido
 - Presença dos Rins Nativos / Tx Prévio
 - Inibidores de Calcineurina
 - Corticóides
 - Sobrepeso

Hipertensão

- Corticóide

- Aumenta retenção hidrosalina, efeitos vasculares diretos
- Aumenta nível sérico de inibidores da calcineurina
- Efeito dose dependente
- Prednisona 5mg não acarreta mais hipertensão que retirada do corticóide

Hipertensão

- Inibidores da Calcineurina
 - Nefrotoxicidade, aumenta reatividade vascular pp// por endotelina, aumenta reabsorção de sódio na alça de Henle, hiperuricemia
 - Em transplante cardíaco incidência de HAS pré Cya era <10%, e após 70%
 - FK menos hipertensão e melhor controle do que Cya quando com MMF

Hipertensão

- Estenose de Artéria Renal
 - Incidência de até 12% nos pacientes hipertensos
 - Ocorre principalmente entre 3-36 meses
 - Comportamento clínico semelhante à estenose bilateral ou em rim único
 - Fatores de Risco
 - Má Técnica Cirúrgica
 - Aterosclerose
 - DGF
 - CMV

Hipertensão

- Estenose de Artéria Renal

- Diagnóstico

- Angiografia

- Doppler – Redução calibre > 50% e Vsist pico >2,5m/sec -> Sens 100% e Especific 95%

- Angio-RNM

- Angio-CT

- Cintigrafia – Melhor para prever resposta à tratamento

Hipertensão

- Estenose de Artéria Renal
 - Tratamento
 - PTA sucesso em 80%
 - Recorrência em 20%
 - Menor resposta em kink ou má técnica cirúrgica
 - Biópsia pré-PTA ?
 - Cirurgia em casos refratários

Hipertensão

- Tratamento

- Objetivos

- KDIGO PA $\leq 130 \times 80$ e em pacientes com proteinúria > 500 mg PAS ≤ 125
 - EBPG PAS $\leq 125 \times 75$
 - Período inicial (até 2 meses) tolerar PA até 160×90

Hipertensão

- Tratamento Farmacológico
 - Bloqueadores de Canal de Cálcio
 - Mais eficazes do que outras classes
 - Utilizar pp// com Inibidores de Calcineurina
 - Não dihidropiridínicos inibem CYP450 / Dihidropiridínicos pouca influência
 - IECA / BRA
 - Especialmente benéficos em FIAT
 - Podem potencializar hiperK e anemia
 - Evitar nos 3 primeiros meses
 - Outras drogas
 - Diuréticos
 - Beta bloqueadores

Complicações Clínicas

- Hipertensão
- **Diabetes**
- Dislipidemia
- Anemia
- Eritrocitose
- Hiperuricemia

Diabetes

- Introdução

- NODAT – New Onset Diabetes After Transplantation
- Na população geral aumento da incidência de obesidade e DM
- Incidência reportada de Intolerância à glicose de até 32%
- Incidência vem caindo: 12% em 2003 e 5% em 2012 (OPTN/SRTR)
- Leva à menor sobrevida do enxerto (RR 3,72) e maior mortalidade (RR 2,3)

Diabetes

- Fatores de Risco
 - Idade > 45 anos
 - Obesidade
 - Negros
 - História Familiar
 - Uso de Inibidores de Calcineurina e Corticóides
 - Maior Mismatch HLA
 - HCV
 - CMV
 - DRPA (?)

Diabetes

- Corticóide

- Ação contra-insulínica
- Efeito dose dependente
- Mesmo Pred ≤ 10 mg mantém risco de 1,8 x maior
- Suspensão Pred quando comparado à 5mg reduz incidência de DM em 21%

Diabetes

- FK
 - Toxicidade direta à célula β , diminui expressão de Insulina
 - Efeito dose dependente
 - Incidência de Intolerância 34% vs 26% da CyA
 - Incidência de DM 9,8% vs 2,1% da CyA
 - Maior incidência em HCV + (4x)

Diabetes

- Outras drogas
 - Sirolimo também é diabetogênico – mecanismo por inibição da insulina na lipoproteino-lipase
 - Combinação FK + Aza mais diabetogênica que FK + MMF (28 vs 17%)
 - IECA / BRA e estatina -> ação protetora (?)
 - Bactrim -> Ação Protetora (?)

Diabetes

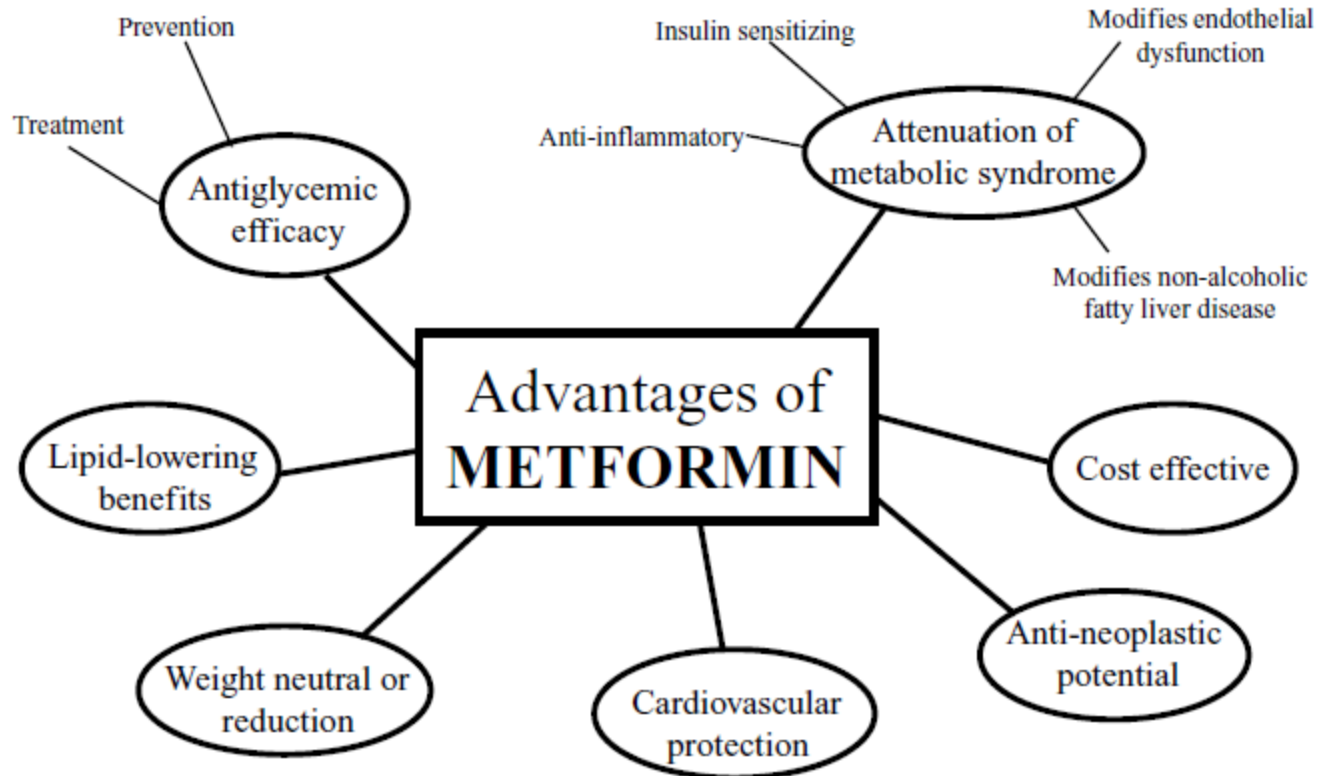
- Tratamento

- Medidas Comportamentais / Dietéticas
- Redução do Corticóide / Suspensão (?)
- Redução do Inibidor de Calcineurina / Conversão (?)

Diabetes

- Tratamento Farmacológico
 - Sulfaniuréias
 - Glipizida e Glimpirida PREFERENCIALMENTE
 - Biguanidas
 - Metformin
 - Inibidores da Alfa-Glicosidase
 - Efeitos GI frequentes e limitantes
 - Diminui Absorção de CNI
 - Tiazolidinedionas
 - Poucos estudos, hepatotoxicidade

Diabetes



Diabetes

Table 1—Proposed recommendations for use of metformin based on eGFR

eGFR level (mL/min per 1.73 m ²)	Action
≥60	No renal contraindication to metformin Monitor renal function annually
<60 and ≥45	Continue use Increase monitoring of renal function (every 3–6 months)
<45 and ≥30	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months) Do not start new patients on metformin
<30	Stop metformin

Additional caution is required in patients at risk for acute kidney injury or with anticipated significant fluctuations in renal status, based on previous history, other comorbidities, or potentially interacting medications.

Diabetes

- Tratamento Farmacológico

- Glinidas

- Repaglinida metabolismo hepático / excreção fecal

- Analogos GLP1

- Liraglutida não precisa de ajuste

- Adjuvante na perda de peso

- Inibidores de DPP-4

- Linagliptina metabolismo hepático / sem correção dose

- Saxagliptina e Vildagliptina Metabolismo Misto / Corrigir Dose

- Inibidores SGLT2

- Poucos estudos, aumento ITU

Diabetes

- Tratamento Farmacológico

- Insulinoterapia

- HbA1c sustentadamente > 7 %
 - Inicialmente em Glicemia > 300
 - Corticóide dá pico vespertino

Complicações Clínicas

- Hipertensão
- Diabetes
- **Dislipidemia**
- Anemia
- Eritrocitose
- Hiperuricemia

Dislipidemia

- Introdução

- Transplantados são considerados como subgrupo de alto risco CV
- Incidência de Colesterol Total > 200 -> 90%
- Incidência de Colesterol LDL > 200 -> 97%

Dislipidemia

- Fatores de Risco
 - Disfunção Enxerto
 - Doador Falecido
 - Corticóides
 - Inibidores de Calcineurina
 - Sirolimo
 - Proteinúria

Dislipidemia

- Corticóide
 - Altera metabolismo das lipoproteínas
 - Suspensão do corticóide vs dose baixa -> Redução 29% do colesterol

Dislipidemia

- Inibidores da Calcineurina
 - Mecanismo não totalmente elucidado, dose dependente
 - FK melhor perfil lipídico que CyA
 - Incidência de Dislipidemia não Controlada 16% vs 32%
 - Conversão reduz colesterol em até 20%

Dislipidemia

- Sirolimo
 - Bloqueia a ação da insulina na lipoproteino-lipase
 - Mais importante hipertrigliceridemia, por vezes ocorre isolada
 - Incidência inicial maior de dislipidemia -78% vs 55% com IC
 - Não observada diferença significativa em 12 meses (22 vs 17%)
 - Uso de estatina 62% vs 29% com IC

Dislipidemia

- Tratamento

- Indicação de Tratamento (KDOQI/KDIGO)
 - Triglicerídeos > 500 mg/dl independente do Colesterol Total
 - LDL > 100 mg/dl
 - LDL < 100, Triglicerídeos >200 e Colesterol não HDL > 130 mg/dl
 - HDL Isolado < 40 mg/dl

Dislipidemia

- Tratamento Farmacológico

- Estatinas

- Atorvastatina e sinvastatina são metabolizados pelo CYP3A44
 - Maior miopatia -> pp// com CyA
 - Pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina não são metabolizados pelo CYP3A44

- Ezetimibe

- Opção em hipertrigliceridemia isolada / Associado estatina em não tolerantes

- Fibratos

- Miopatia excessiva
 - Preferencialmente gemfibrozil

Dislipidemia

Table 1: Management of dyslipidemia in transplant recipients (modified from Ref. [16])

Dyslipidemia	Goal	Initiate	Increase	Alternative
TG > 500 mg/dL with LDL < 100 mg/dL	TG < 500 mg/dL	TLC	TLC + niacin	Fibrate or statin
LDL 100–129 mg/dL	LDL < 100 mg/dL	TLC	TLC + low-dose statin (7,18)	Ezetimibe or niacin
LDL > 130 mg/dL	LDL < 100 mg/dL	TLC + low-dose statin (7,18)	TLC + 50% max dose statin	Ezetimibe or niacin
TG > 200 mg/dL and non-HDL > 130 mg/dL	Non-HDL < 130 mg/dL	TLC + low-dose statin	TLC + 50% max dose statin	Ezetimibe or niacin

TG = triglycerides; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; therapeutic lifestyle changes (TLC) Non-HDL: TC minus HDL (surrogate for increased remnant lipoproteins in the setting of high TG); max. = maximum. To convert mg/dL to mmol/L, multiply triglycerides by 0.001129, and cholesterol by 0.02586.



Complicações Clínicas

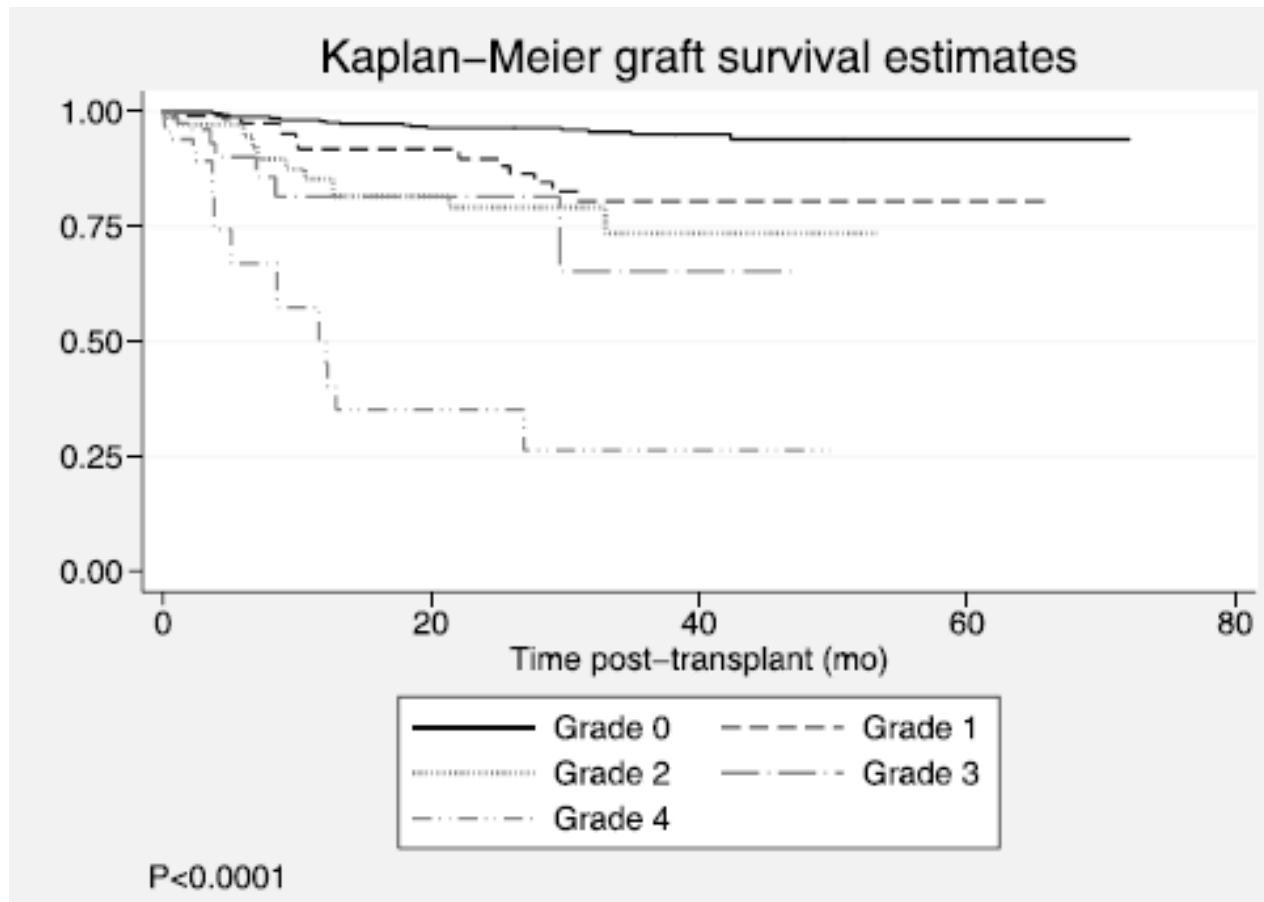
- Hipertensão
- Diabetes
- Dislipidemia
- **Anemia**
- Eritrocitose
- Hiperuricemia

Anemia

- Introdução

- Presente em 40% dos pacientes no primeiro ano após Tx
- Transplantados que voltam para HD tem Hb média menor que IRC (8,9 vs 10,2)
- Somente 25% dos pacientes tem tratamento adequado com EPO e ferro
- Menor sobrevida do enxerto (RR 2,56)
- Maior mortalidade (RR 1,69)

Anemia



Anemia

- Fatores de Risco
 - Disfunção Enxerto
 - Doador Falecido
 - Presença dos Rins Nativos / Tx Prévio
 - Anti-metabólitos
 - Sirolimo
 - Episódio de Rejeição Aguda
 - Sexo Feminino

Anemia

- Eritropoetina
 - Deficiência / Resistência
 - Níveis de EPO começam à subir no 2º dia e chegam à 4x nível basal em 3 sem
 - Função endócrina não se correlaciona com função excretória

Anemia

- Ferro
 - Depleção inicial por sangramento
 - Depleção Tardia:
 - Flebotomia frequente
 - Utilização de estoques endógenos
 - Retorno Menstruação

Anemia

- Antimetabólitos
 - Efeito mielotóxico direto
 - Ocorre mais com AZA -Macrocítica
 - Redução da dose

Anemia

- Sirolimo
 - Incidência de até 57%
 - Associação com MMF
 - Frequentemente acompanhada de plaquetopenia e microcitose

Anemia

- Outras causas
 - Drogas
 - Bactrim
 - Ganciclovir
 - IECA / BRA
 - Infecções
 - CMV
 - PVB19
 - Deficiência de Vit B12/Folato
 - Microangiopatia Trombótica
 - Aplasia Eritróide Pura por Anti-EPO

Anemia

- Tratamiento
 - Objetivos (KDOQI/KDIGO)
 - Hb > 11 g/dl
 - Ferritina >200
 - Índice de Sat Transferrina > 20%

Anemia

- Tratamento

- Transfusão

- Utilizar com filtro de Leucócitos
 - Preferencialmente doador CMV -

- Eritropoetina

- Dose igual à DRC
 - Importante causa resistência -> Mielotoxicidade por droga e Tx prévio

- Ferro

- Inicialmente venoso

- PVB19

- Redução da imunossupressão + IVIg



Complicações Clínicas

- Hipertensão
- Diabetes
- Dislipidemia
- Anemia
- **Eritrocitose**
- Hiperuricemia

Eritrocitose

- Introdução

- Definida como Hb > 17 (Homens) ou > 15 g/dl (Mulheres)
- Ocorre em 8-15% dos pacientes
- Incidência parece estar diminuindo

Eritrocitose

- Fatores de Risco
 - DPOC
 - DRPA
 - Altitude
 - Estenose Artéria Renal (?)
 - Hipernefroma / CHC (?)

Eritrocitose

- Eritropoetina
 - Aumento da expressão de EPO no rim nativo
 - Estudos de cateterização seletiva mostram níveis até 8x/maiores
 - Nefrectomia normaliza
 - Normalização da uremia, hiperpara diminuem a resistência à EPO

Eritrocitose

- Outros Fatores
 - Redução de IGF-1
 - Metabolização do Ac-SDKP (goralattide) mediada por ECA

Eritrocitose

- Tratamento

- IECA / BRA

- Efeito em 2-6 semanas
 - Dose baixa de IECA já eficaz (Captopril 12,5 e Enalapril 2,5 mg)
 - Dose BRA maior (Losartan 50-100 mg)
 - IECA mais eficaz (reduz Hb 3,3 vs 1,7 g/dl)

- Teofilina

- Baixo índice terapêutico
 - Aumenta nível sérico CyA/FK

- Flebotomia



Complicações Clínicas

- Hipertensão
- Diabetes
- Dislipidemia
- Anemia
- Eritrocitose
- **Hiperuricemia**

Hiperuricemia

- Introdução

- Incidência de até 43%
- Comum principalmente com CyA (84% vs 30%)
- Gota menos frequente em pacientes com disfunção renal

Hiperuricemia

- Fatores de Risco
 - CyA
 - FK
 - Diurético
 - Disfunção Renal
 - Sexo Masculino
 - Obesidade

Hiperuricemia

- CyA
 - Diminui o GFR
 - Aumenta reabsorção de sódio e ácido úrico proximal
 - Diminui a excreção de urato
 - Ocorre também em outros transplantes sólidos
 - FK ocorre 25% menos gota que CyA

Hiperuricemia

- Tratamento - Gota

- Colchicina

- Dose inicial 0,5-1,0mg/dia
 - Acumula em insuficiência renal -> neuropatia
 - Potencializa efeitos GI do MMF

- AINE's

- Seguros em curtos períodos se função renal OK

- Corticóide

- Aumento da dose para 20-30 mg Pred po 5-7 dias
 - Comumente ocorre rebote -> Desmame lento em até 3 semanas

Hiperuricemia

- Tratamento - Hiperuricemia

- Objetivo

- Em pacientes sem crises de gota prévias, tolerar até 8,5 em ♂ e 7,5 mg/dl em ♀

- Alopurinol

- Inibe xantino-oxidase
 - NÃO FAZER COM AZA !! -> Metabólito ativo 6-mercaptopurina é metabolizado pela xantina-oxidase, pode dar mielotoxicidade grave!

- Agentes Uricosúricos

- Losartan

- Diminue reabsorção de ácido úrico proximal
 - Diminue ácido úrico em até 17%

Hiperuricemia em Transplante Renal

Impact of Hyperuricemia on Long-term Outcomes of Kidney Transplantation: Analysis of the FAVORIT Study

Roberto S. Kalil, MD,¹ Myra A. Carpenter, PhD,² Anastasia Ivanova, PhD,² Lisa Gravens-Mueller, PhD,² Alin A. John, MD,³ Matthew R. Weir, MD,⁴ Todd Pesavento, MD,⁵ Andrew G. Bostom, MD,⁶ Marc A. Pfeffer, MD, PhD,⁷ and Lawrence G. Hunsicker, MD¹

Hiperuricemia em Transplante Renal

Table 2. Univariable and Nested Multivariable Proportional Hazards Analyses

Model	HR ^a (95% CI)	Coefficient P ^b
Uric acid alone		
CV events	1.06 (1.02-1.10)	0.007
All-cause mortality	1.09 (1.04-1.14)	<0.001
Kidney transplant failure	1.18 (1.12-1.24)	0.001
Uric acid and eGFR		
CV events	1.02 (0.97-1.06)	0.5
All-cause mortality	1.04 (0.99-1.08)	0.09
Kidney transplant failure	1.05 (0.99-1.11)	0.06
Intermediate model ^c		
CV events	1.02 (0.98-1.07)	0.3
All-cause mortality	1.05 (1.00-1.11)	0.04
Kidney transplant failure	1.04 (0.99-1.10)	0.2
Full model ^c		
CV events	1.02 (0.97-1.06)	0.5
All-cause mortality	1.04 (0.99-1.10)	0.09
Kidney transplant failure	1.04 (0.99-1.10)	0.1
Full model excluding BP variables		
CV events	1.02 (0.98-1.07)	0.4
All-cause mortality	1.05 (1.00-1.11)	0.06
Kidney transplant failure	1.05 (0.99-1.10)	0.1



HOSPITAL
ADVENTISTA
SILVESTRE

TRANSPLANTE RENAL
MARQUE JÁ SUA CONSULTA!

(21) 3034-3106