

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
NEFROLOGIA

Transplante Renal no Adulto: Fatores que influenciam a Sobrevida do Recetor e do Aloenxerto

Simão Pedro Freitas do Amaral

M

2024



Transplante Renal no Adulto: Fatores que influenciam a Sobrevida do Recetor e do Aloenxerto

AUTOR

Simão Pedro Freitas do Amaral

Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número de Estudante: 201807695

Endereço Eletrónico: up201807695@up.pt

ORIENTADORA

Dra. Catarina Isabel Correia Dias Ribeiro

Assistente Hospitalar de Nefrologia no Serviço de Nefrologia / Unidade de Transplantação Renal da
Unidade Local de Saúde de Santo António

Docente do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço Eletrónico: u13204@chporto.min-saude.pt

COORIENTADORA

Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia no Serviço de Nefrologia / Unidade de
Transplantação Renal da Unidade Local de Saúde de Santo António

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço Eletrónico: lasaletemartins.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2024

Declaração de Integridade

Simão Pedro Freitas do Amaral

Autor | Simão Pedro Freitas do Amaral

Catarina Isabel Correia Dias Ribeiro

Orientadora | Dra. Catarina Isabel Correia Dias Ribeiro



Coorientadora | Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Porto, junho de 2024

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Catarina Ribeiro, pelo empenho, carinho e entusiasmo expressados durante o desenvolvimento desta dissertação.

À minha coorientadora, Professora Doutora La Salete, por despertar a minha curiosidade por Nefrologia.

À minha avó Lucinda e à minha tia Sílvia, por me inspirarem a seguir Medicina e a ajudar o próximo.

Aos meus pais e à minha família, pelo suporte, apoio incondicional e encorajamento nos momentos bons e desafiadores.

Aos meus amigos, por tornarem este caminho menos solitário e mais especial.

RESUMO

Introdução: Associada a múltiplas comorbilidades e elevado custo para os sistemas de saúde, a doença renal crónica (DRC) representa um importante problema de saúde mundialmente e na população portuguesa. Em estadio terminal (DRC G5 KDIGO), a transplantação renal (TR) é considerada a terapêutica de eleição por proporcionar maior qualidade de vida e maior redução da mortalidade.

Objetivos: A presente revisão pretende caracterizar os principais fatores que influenciam a sobrevida do recetor e do aloenxerto após a TR podendo estar distribuídos em quatro áreas principais: a) características do dador; b) rejeição e imunossupressão; c) doença cardiovascular; d) complicações no período pós-transplante. Objetivos secundários foram definidos para cada área de interesse.

Metodologia: Procedeu-se à análise de artigos científicos da plataforma MEDLINE-Pubmed e análise das normas da Direção-Geral da Saúde (DGS), das orientações da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) e de outras instituições consideradas relevantes. Pesquisa desenvolvida entre agosto de 2023 e maio de 2024, sem limite temporal para publicação dos artigos selecionados definido.

Conclusão: O sucesso da TR é multifatorial. Reconhecer a complexidade e interdependência destes fatores é fulcral para uma melhor prática clínica. A doença cardiovascular (DCV) está entre as principais causas de perda prematura do aloenxerto e de morbimortalidade do recetor, seguida das consequências inerentes à imunossupressão. A ênfase atual da abordagem ao recetor de transplante renal recai na prevenção da rejeição, não sendo tão clara a priorização da DCV. Permanece a necessidade de maior representatividade desta população nos estudos gerais, em particular na avaliação das comorbilidades e estabelecimento de alvos e regimes terapêuticos específicos no contexto da TR. Salienta-se ainda a crescente importância do combate à fragmentação dos cuidados, através do estabelecimento de abordagens multidisciplinares, personalizadas e holísticas do doente, visando melhorar a sobrevida a curto e longo prazo do recetor e do respetivo aloenxerto.

Palavras-Chave: “*Kidney Transplantation*”, “*Graft Survival*”, “*Tissue Donors*”, “*Graft Rejection*”, “*Immunosuppression Therapy*”, “*Cardiovascular Diseases*”, “*Complications*”

ABSTRACT

Introduction: Associated with multiple comorbidities and high costs for healthcare systems, chronic kidney disease (CKD) represents a significant health problem both globally and in the Portuguese population. In its terminal stage (CKD G5 KDIGO), kidney transplantation (KT) is considered the therapy of choice, providing better quality of life and greater reduction in mortality.

Objectives: This review aims to characterize the main factors influencing the recipient and graft survival after adult kidney transplantation (KT), which can be categorized into four main areas: a) donor characteristics; b) rejection and immunosuppression; c) cardiovascular disease; d) post-transplant complications. Secondary objectives were defined for each area of interest.

Methodology: An analysis was conducted on scientific articles from the MEDLINE-PubMed platform, as well as guidelines from the Direção-Geral da Saúde (DGS), Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), and other relevant institutions. The research spanned from August 2023 to May 2024, with no defined time limit for the publication of selected articles.

Conclusion: The success of kidney transplantation is multifactorial. Recognizing the complexity and interdependence of these factors is crucial for better clinical practice. Cardiovascular disease (CVD) is among the leading causes of premature graft loss and morbidity and mortality in recipients, followed by the consequences inherent to immunosuppression. Current management of kidney transplant recipients primarily focuses on the prevention of rejection, with less clarity on CVD prioritization. There remains a need for greater representation of this population in general studies, particularly regarding the evaluation of comorbidities and the establishment of specific therapeutic targets and regimens in the context of KT. Furthermore, we emphasize the growing importance of combating fragmentation of care through the establishment of multidisciplinary, personalized, and holistic approaches to the patient, aiming to improve the short- and long-term survival of the recipient and respective graft.

Keywords: “Kidney Transplantation”, “Graft Survival”, “Tissue Donors”, “Graft Rejection”, “Immunosuppression Therapy”, “Cardiovascular Diseases”, “Complications”.

LISTA DE ABREVIATURAS

BKVN	Nefropatia Associada ao Vírus BK
CMV	Citomegalovírus
CsA	Ciclosporina A
DCE	Dador de Critérios Expandidos
DCS	Dador de Critérios <i>Standard</i>
DCV	Doença Cardiovascular
DGS	Direção-Geral da Saúde
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DMC	Dador em Morte Cerebral
DMPT	Diabetes <i>Mellitus</i> Pós-Transplantação
DPC	Dador em Paragem Cardiocirculatória
DRC	Doença Renal Crónica
eTFG	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
FRCV	Fator de Risco Cardiovascular
GLP1RA	Agonista do Recetor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
GPJ	Glicose Plasmática em Jejum
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HTA	Hipertensão Arterial
HTPT	Hiperglicemia Transitória Pós-Transplantação
ICN	Inibidor da Calcineurina
IMC	Índice de Massa Corporal
iSGLT2	Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
miRNA	Micro-RNA
MMF	Micofenolato de Mofetil
mTOR	Alvo da Rapamicina em Mamíferos (<i>mammalian Target of Rapamycin</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
RTR	Recetor de Transplante Renal

SCRM	Síndrome Cardiovascular-Renal-Metabólico
TA	Tensão Arterial
TR	Transplantação Renal
TSFR	Terapia de Substituição da Função Renal

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	x
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	2
METODOLOGIA	2
DOENÇA RENAL CRÔNICA E TRANSPLANTAÇÃO RENAL	3
CARACTERÍSTICAS DO DADOR	4
REJEIÇÃO E IMUNOSSUPRESSÃO	6
DOENÇA CARDIOVASCULAR	10
<i>Hipertensão Arterial</i>	<i>11</i>
<i>Diabetes Mellitus</i>	<i>12</i>
<i>Dislipidemia</i>	<i>13</i>
<i>Obesidade</i>	<i>14</i>
<i>Tabagismo</i>	<i>14</i>
COMPLICAÇÕES NO PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE	15
<i>Complicações Vasculares</i>	<i>15</i>
<i>Coleções de Fluido</i>	<i>17</i>
<i>Infeções</i>	<i>18</i>
CONCLUSÃO	21
APÊNDICE	23
REFERÊNCIAS	35

LISTA DE TABELAS

Tabela I Prognóstico da DRC de acordo com as Categorias de eTFG e de Albuminúria -----	25
Tabela II Transplantação Renal – Dador de Critérios Expandidos -----	26
Tabela III Fatores de Risco para Rejeição Aguda-----	27
Tabela IV Efeitos da Imunossupressão de Manutenção nos FRCV -----	28
Tabela V Estadiamento do Síndrome Cardiovascular-Renal-Metabólico -----	29
Tabela VI Fatores de Risco Cardiovascular -----	30
Tabela VII Cronograma das Complicações Não Infeciosas Após Transplantação Renal-----	31
Tabela VIII Parâmetros Ecográficos Preditores de Risco de Estenose da Artéria Renal do Aloenxerto ---	32
Tabela IX Infecções Comuns Associadas ao Tempo Desde a Transplantação Renal-----	33
Tabela X Nefropatia Associada ao Vírus BK (BKVN) – Fatores de Risco-----	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma de Seleção dos Artigos Científicos-----	24
---	----

INTRODUÇÃO

A **doença renal crónica (DRC)** representa um importante problema de saúde pública apresentando uma prevalência mundial de 13.4% e 20.9% na população portuguesa.¹⁻³ Associada a múltiplas comorbilidades, representa um elevado custo para os sistemas de saúde e menor qualidade de vida, mesmo nos estadios iniciais quando a doença geralmente é assintomática.³⁻⁶ O meio interno do doente sofre as consequências de uma patologia silenciosa, dificultando um diagnóstico e tratamento precoces.

Das modalidades disponíveis para o tratamento da DRC em estadio terminal (DRC G5 KDIGO), a **transplantação renal (TR)** é considerada a terapêutica de eleição, por, na maioria dos doentes, proporcionar maior qualidade de vida e maior redução da mortalidade.^{4,7} Em 2021, Portugal foi o 4º país da Europa que mais transplantes renais realizou (43 pmp), valor acima da média europeia (37 pmp).⁴

Uma diversidade de fatores limita o sucesso desta técnica. Estas condicionantes não se restringem ao recetor e suas comorbilidades, englobando também o próprio aloenxerto, a abordagem terapêutica inerente e complicações associadas a esta prática. Conhecer e compreender a influência destes fatores na sobrevida permitirá uma melhor preservação do aloenxerto, melhor qualidade do tratamento e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida no seu global.

OBJETIVOS

A presente revisão pretende caracterizar os principais fatores que influenciam a sobrevida do recetor e do aloenxerto após a transplantação renal no adulto, distribuídos por quatro áreas principais: a) características do dador; b) rejeição e imunossupressão; c) doença cardiovascular; d) complicações no período pós-transplante.

Adicionalmente, no cumprimento dos objetivos secundários, pretende-se: 1) contextualizar os fatores na temática da doença renal crónica G5 KDIGO e transplantação renal; 2) caracterizar os tipos de dador e respetivo impacto na sobrevida do recetor e aloenxerto; 3) discutir as fases e regimes de terapia imunossupressora e respetivo impacto na sobrevida do recetor e aloenxerto; 4) explorar a relação entre a doença cardiovascular e a doença renal crónica; 5) identificar os principais fatores de risco cardiovascular no contexto da transplantação renal; 6) identificar as principais complicações após a transplantação renal associadas a menor sobrevida.

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão narrativa, a plataforma MEDLINE-Pubmed foi utilizada como fonte primária de informação, atendendo às seguintes palavras-chave (MeSH): “*Kidney Transplantation*”, “*Graft Survival*”, “*Tissue Donors*”, “*Graft Rejection*”, “*Immunosuppression Therapy*”, “*Cardiovascular Diseases*” e “*Complications*”.

A informação adquirida foi complementada com as normas da Direção-Geral da Saúde (DGS) e as principais orientações de instituições consideradas relevantes, como a *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO).

A estratégia de pesquisa foi desenvolvida e realizada entre agosto de 2023 e maio de 2024. Não foi definido um limite temporal para a publicação dos artigos selecionados, privilegiando os artigos mais recentes. Artigos mais antigos foram incluídos devido à sua pertinência histórica.

A seleção dos artigos científicos ocorreu em duas fases distintas, abrangendo análise do título e do resumo. Os artigos foram incluídos atendendo aos seguintes critérios: 1) pertinência para os objetivos; 2) redação em língua inglesa; 3) abordagem na idade adulta [Fig. 1].

DOENÇA RENAL CRÓNICA E TRANSPLANTAÇÃO RENAL

Define-se **doença renal crónica (DRC)** a presença de alterações estruturais e/ou funcionais do rim, com ou sem alteração da filtração glomerular, estabelecida por um período superior a 3 meses com caráter de irreversibilidade e implicações na saúde do indivíduo. A classificação KDIGO contempla os estadios de eTFG (G1-G5) e o nível de albuminúria (A1-A3) [Tab. I].⁸

Numa fase terminal (DRC G5 KDIGO), o declínio da função renal propicia a acumulação de substâncias nocivas habitualmente excretadas pelo rim e o déficit de substâncias essenciais para o correto funcionamento do organismo (p.e. eritropoietina, vitamina D ativa). Procurando reduzir o impacto sistémico nefasto, surge a necessidade de recorrer a **terapias de substituição da função renal (TSFR)**. As modalidades disponíveis incluem: transplantação renal (TR); hemodiálise; diálise peritoneal; e tratamento médico conservador.⁹

Em 2021, Portugal foi o país que apresentou maior prevalência de doentes em TSFR, por milhão de habitantes (2003 pmp), contrastando com países como Suécia (1008 pmp) ou Espanha (1386 pmp). No mesmo ano, foi o 4º país da Europa que mais transplantes renais realizou (43 pmp), valor acima da média europeia (37 pmp).⁴

Ao longo das últimas décadas, a TR tem demonstrado proporcionar, na maioria dos casos, melhor qualidade de vida e maior redução de mortalidade, quando comparada com as modalidades dialíticas, constituindo, portanto, o tratamento de eleição nestes doentes em estadio terminal.^{4,10,11}

O rim foi o primeiro órgão a ser transplantando e, atualmente, é o mais frequente.¹² Em 1954, foi realizado o primeiro transplante renal com sucesso a longo prazo.¹³ Atualmente, a técnica cirúrgica mantém-se semelhante à cirurgia pélvica originalmente descrita por Kuss *et al.* em 1951.^{14,15}

A abordagem consiste na colocação extraperitoneal do aloenxerto numa fossa ilíaca ou na linha média. O local de eleição é a fossa ilíaca direita, onde a veia ilíaca é mais superficial. A fossa ilíaca esquerda é mais atrativa quando: aloenxerto renal prévio presente à direita; ou doença arterial significativa à direita. Pensa-se na colocação na linha média quando se realiza transplante renopancreático simultâneo ou se ambas as veias ilíacas foram previamente alvo de intervenção.¹⁴

Posteriormente, o RTR inicia a monitorização de possíveis complicações a curto e/ou longo prazo associadas à TR e regime imunossupressor instituído, situações que carecem de uma abordagem diferente em relação à população geral.¹⁶

CARACTERÍSTICAS DO DADOR

A concretização do procedimento de transplantação implica a existência de um dador que poderá ser **vivo** ou **cadáver**. Dos transplantes renais realizados em 2021, o dador cadáver correspondeu a 66% na Europa e 92% em Portugal. O dador vivo contribuiu, porém, para maior sobrevida do recetor e aloenxerto *versus* dador cadáver (95.1% e 87.7%; 92.1% e 81.4%, respetivamente).⁴

Nos últimos anos, o aumento da prevalência de patologias com afeção renal, predominantemente diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, tem motivado um número crescente de doentes em diálise e de candidatos a TR. Apesar das elevadas taxas de doação, a quantidade disponível de órgãos ideais é insuficiente, aumentando a lista de espera e, conseqüentemente, privando estes doentes da TSFR mais indicada. Para enfrentar esta escassez, tem-se arranjado estratégias de modo a incorporar órgãos anteriormente considerados “subótimos”, onde se incluem dadores de critérios expandidos ou em paragem cardiocirculatória.¹⁷⁻¹⁹

Salienta-se que uma escolha muito seletiva permite reduzir a probabilidade de disfunção precoce pós-transplantação, porém, simultaneamente, incrementa o risco de descartar órgãos viáveis que, não sendo ideais, poderiam evitar a morte dos doentes que permanecem em lista de espera.²⁰

Perante um dador cadáver, será importante classificar se o óbito ocorreu em contexto de **morte cerebral (DMC)** ou **paragem cardiocirculatória (DPC)**. O dador cadáver “ideal” consiste num indivíduo jovem (< 60 anos) por óbito por evento não cerebrovascular e que preserva a função dos órgãos torácicos e abdominais.¹⁹ Os transplantes realizados são maioritariamente de DMC, porém, com o aumento da demanda, a utilização de DPC tem crescido, apesar de estarem associados a maiores riscos.²¹

Órgãos provenientes de DPC sofrem um período inevitável de isquemia quente com repercussões nas funções precoce e tardia do aloenxerto pós-transplantação apesar da sobrevida dos enxertos funcionantes ser satisfatória.^{20,22} A idade do DPC é um importante preditor da evolução do aloenxerto. Idade \geq 60 anos associa-se a pior função renal e menor sobrevida do aloenxerto em contraste com DPC mais jovens. Porém, está documentada maior sobrevida ao utilizar estes rins *versus* permanência na lista de espera.¹⁷

No início do século XXI, surgiu o conceito de critérios *standard* e expandidos, cujas posteriores alterações procuraram otimizar a taxa de aquisição de órgãos e minimizar o seu descarte e rejeição. Atualmente define-se **dador de critérios expandidos (DCE)** como: A) Qualquer

dador com ≥ 60 anos; ou B) Dador com ≥ 50 anos e ≥ 2 fatores de risco adicionais (1. História de HTA; 2. AVC como causa de morte; 3. Creatinina Sérica Terminal ≥ 1.5 mg/dL) [Tab. II].^{17,19,23} Considera-se **dador de critérios *standard* (DCS)** aquele que não se enquadra no grupo anterior. Esta dicotomia representa dois extremos de um espectro de qualidade do aloenxerto, podendo não considerar o aumento contínuo do risco de falência do aloenxerto quando o mesmo dador apresenta múltiplos fatores de risco.^{18,19} A qualidade dos aloenxertos provenientes de dador cadáver deverá, assim, ser avaliada conjuntamente com outros sistemas que considerem parâmetros clínicos, patológicos ou combinados.²⁴

Enxertos provenientes de DCE e DPC classicamente são mais descartados em detrimento de DCS e DMC. Em casos selecionados, o uso de DCE tem demonstrado benefícios.¹⁷ Merion *et al.* demonstraram redução da mortalidade (17%) *versus* permanecer em lista de espera ou receber posteriormente aloenxerto de DCS. A maioria dos subgrupos com DCE apresentaram efeito benéfico, com destaque para RTR com > 40 anos, diabéticos e em organizações com longos tempos de espera.²⁵ Porém, em geral, os recetores de DCE apresentam, a longo prazo, menor sobrevida *versus* recetores de DCS.^{24,26}

REJEIÇÃO E IMUNOSSUPRESSÃO

Após a transplantação, a rejeição do enxerto renal pode ocorrer em qualquer momento, sendo mais comum nos primeiros seis meses. Este processo resulta de uma resposta imune do recetor que deteta os antigénios do dador através de células T (**rejeição celular**) e/ou anticorpos circulantes (**rejeição humoral**).^{16,27}

Podemos classificar a rejeição em três categorias: hiperaguda, aguda e crónica. Atualmente, a **rejeição hiperaguda** é uma entidade rara. Ocorre minutos a horas após a transplantação, através do reconhecimento de antigénios do aloenxerto por anticorpos dador-específicos pré-existentes, justificado por uma sensibilização prévia do recetor através de transfusões de hemoderivados, gestações ou transplante prévio. Quando presente, pode resultar em danos irreversíveis como necrose ou falência do aloenxerto.²⁸

A **rejeição aguda** caracteriza-se por declínio da função renal com repercussões específicas na biópsia, após excluídas outras causas de disfunção do aloenxerto. Após a transplantação, ocorre durante a primeira semana até três meses.^{16,28} Idosos transplantados têm menor incidência de rejeição aguda, porém maior mortalidade associada a infeção ou doença cardiovascular. Nos indivíduos que necessitem de reduzir a imunossupressão, como em situações de malignidade pós-transplantação ou nefropatia associada ao vírus BK, o risco de rejeição pode aumentar.²⁹ Se alterações apenas suspeitas de rejeição aguda, classifica-se como rejeição *borderline*. Porém, se na ausência de clínica e na presença de alterações específicas de rejeição aguda, considera-se rejeição *subclínica*.^{16,28}

De desenvolvimento insidioso, a **rejeição crónica** consiste na deterioração do aloenxerto ao longo de meses a anos após a transplantação. Este processo resulta da resposta imune persistente e consequente dano vascular e do parênquima. Ademais, está presente um componente não imunológico como o maior risco infeccioso e de malignidade inerente ao tratamento imunossupressor e a nefrotoxicidade associada ao uso prolongado de ICN.²⁸

Com vista a minimizar a rejeição e a prolongar a função do aloenxerto, os RTR carecem de terapia imunossupressora. Idealmente, a escolha do regime deve ser personalizada para cada indivíduo.²⁹ A classificação em alto ou baixo risco imunológico, conforme as diretrizes da KDIGO, é crucial, pois permite atender às necessidades específicas de cada recetor [Tab. III].¹⁶ A terapia engloba três fases clínicas: **indução**, **manutenção** e **tratamento de episódios de rejeição aguda**.^{16,30}

A **imunossupressão de indução** consiste na administração de doses elevadas de imunossupressão no momento da transplantação renal. Inicialmente, a terapêutica apoiava-se no

uso de agentes tradicionais como os corticoides, porém, o paradigma atual tem adotado **agentes biológicos** como anticorpos mono- e policlonais. A terapia de indução procura modular ou depletar a resposta das células T perante a apresentação do antígeno, permitindo dicotomizar estes agentes consoante a sua capacidade de depleção.^{16,28,31} Os **antagonistas do recetor da IL-2** são agentes não-depletos e incluem os anticorpos monoclonais Basiliximab (mais usado atualmente) e Daclizumab. Estão recomendados como terapia de indução de 1ª linha.¹⁶ Os agentes depletos, como o agente policlonal Globulina Anti-Timócito, são geralmente mais potentes.²⁹ Estes agentes estão reservados para indivíduos com alto risco imunológico.¹⁶

A **imunossupressão de manutenção** coadjuva-se com a de indução e é posteriormente mantida a longo prazo. As classes farmacológicas comumente utilizadas incluem: Corticoides (Metilprednisolona e Prednisona), Inibidores da Calcineurina (ICN) (Ciclosporina A (CsA) e Tacrolimus), Anti-proliferativos (Derivados do Ácido Micofenólico e Azatioprina), Inibidores mTOR (Sirolimus e Everolimus) e Belatacept. Desaconselha-se o seu uso individual, optando-se por combinações, de modo a atuar em simultâneo nas várias etapas-chave da replicação das células T e utilizar doses mais baixas de cada agente, minimizando a sua toxicidade. Os regimes imunossupressores variam entre as Unidades de Transplante, porém, frequentemente incluem a combinação de um ICN com um anti-proliferativo, com ou sem uso de corticoide. Inicialmente, aplicam-se doses mais elevadas, uma vez que o risco de rejeição aguda atinge o pico nos primeiros três meses pós-transplantação.^{16,28} As orientações atuais sugerem a utilização de **Tacrolimus** como ICN de 1ª linha.¹⁶ O **Micofenolato de Mofetil (MMF)** e o **Ácido Micofenólico** são preferidos em relação à Azatioprina, devido à sua superioridade na prevenção da rejeição aguda e ao melhor perfil de segurança.^{16,29} Os **inibidores mTOR** e o **Belatacept** representam uma alternativa nos doentes que desenvolvem nefrotoxicidade ICN-mediada, bem como nas situações de malignidade pós-transplantação.²⁹ A longo prazo, atendendo ao menor risco de rejeição aguda, está preconizada a redução progressiva da dose terapêutica.^{16,28} Contudo, o debate permanece quanto à dose de Tacrolimus e exposição ao MMF apropriadas para uma imunossupressão a longo prazo ideal.³²

A não intervenção na rejeição aguda resulta inevitavelmente em destruição do aloenxerto. A realização prévia de biópsia está recomendada, salvo se representar um atraso substancial do tratamento e/ou não se verificar um impacto no *outcome* do mesmo. Apesar de menor evidência, as orientações atuais sugerem também tratar a rejeição subclínica e a *borderline*. O uso de corticoides está recomendado na abordagem da rejeição celular aguda. Nos doentes que não respondam a esta terapia ou em casos de rejeição celular aguda recorrente, as orientações sugerem o uso de anticorpos depletos de linfócitos. Em caso de rejeição humoral aguda, o tratamento sugerido engloba um dos seguintes, aliado ou não a corticoides: plasmaferese, imunoglobulina

humana endovenosa, anticorpo anti-CD20, anticorpo depletor de linfócitos. Quando a função do aloenxerto não retorna ao valor basal após a última dose do tratamento, classifica-se o episódio de rejeição como não responsivo.¹⁶

Aliada à imunossupressão, surge o aumento do risco de malignidade, a maior suscetibilidade a infecções e o desenvolvimento de efeitos adversos multissistêmicos, com destaque para o impacto cardiovascular [Tab. IV].^{16,33} A abordagem terapêutica personalizada procura minimizar estas repercussões indesejadas sem comprometer a imunossupressão. Assim, antes de alterar, é crucial balancear o risco de rejeição *versus* risco cardiometabólico através de uma avaliação global do doente.^{33,34}

Tradicionalmente, a imunossupressão apoia-se no uso de **corticoides**, porém, recentemente, constatou-se que esta classe farmacológica nem sempre é necessária.^{16,28} Além dos efeitos imunossupressores, imunomoduladores e anti-inflamatórios, os corticoides estão associados a inúmeros efeitos adversos, entre os quais a hiperglicemia e a hiperlipidemia.^{28,33} Ainda se encontra por esclarecer o seu efeito no controlo da TA, porém doses altas de corticoide associam-se a maior risco de HTA na população geral e na transplantada.³³ Assim, nos últimos anos, surgiram protocolos que procuram minimizar ou não incluir esta classe como: evicção de corticoide (“*steroid avoidance*”), com uso inicial de corticoide e retirada durante a primeira semana pós-transplantação; sem corticoide (“*steroid free*”), sem uso rotineiro de corticoide como terapia de indução ou de manutenção; e retirada de corticoide (“*steroid withdrawal*”), com retirada do corticoide após a primeira semana pós-transplantação.¹⁶ Alguns estudos demonstraram benefícios destes protocolos no controlo da glicemia e do perfil lipídico e no tratamento da obesidade no período pós-transplantação.³³ A evicção e/ou retirada de corticosteroides mostrou ainda reduzir a incidência de HTA.³⁴

Similarmente, o paradigma atual procura minimizar a utilização dos **ICN** devido aos seus efeitos em múltiplos sistemas (p.e. urinário, gastrointestinal e circulatório).^{16,28} Com efeito, esta classe é responsável pela amplificação dos FRCV tradicionais, o que se reflete numa maior incidência de eventos cardiovasculares. O grau do efeito cardiovascular difere entre a CsA e o Tacrolimus, tendo o primeiro uma associação mais pronunciada com a HTA e hiperlipidemia.³³ O Tacrolimus é cerca de 100x mais potente que a CsA e a sua biodisponibilidade individual varia entre 5-90%, dificultando a dosagem ideal e a monitorização da toxicidade. Ademais, atravessa a placenta e a sua concentração no leite materno relaciona-se com a concentração plasmática.²⁸ Apesar de parecer paradoxal, o Tacrolimus apresenta repercussões renais importantes, como vasoconstrição da artéria aferente e nefrotoxicidade (aguda e crónica).^{28,33} Já os **inibidores mTOR** estão associados

a redução da nefrotoxicidade, porém a maior risco de dislipidemia e de rejeição.^{35,36} A intolerância à glucose e desenvolvimento de DMPT parece ser mais comum com o uso de Tacrolimus *versus* CsA. O **Belatacept** apresenta melhor perfil cardiovascular em relação à CsA, porém existem poucos estudos que o comparem com o tacrolimus.³³ De referir ainda que o uso de ICN se encontra associado a toxicidade cardíaca direta³³ e a maior prevalência de HTA pós-transplantação.³⁴ Apesar dos múltiplos efeitos adversos, os ICN apresentam eficácia superior em relação às alternativas imunossupressoras atualmente disponíveis e, portanto, continuam a ser recomendados primariamente. Deste modo, a evidência atual sugere que, quando baixo risco imunológico, deve-se evitar expor o doente a doses tóxicas de ICN, também com o intuito de melhorar o perfil cardiometabólico.³³

Tal como o Belatacept, a **Azatioprina** e o **MMF** estão relativamente isentos de impacto cardiovascular significativo.³³ Porém, também apresentam efeitos adversos como mielossupressão, hepatotoxicidade e distúrbios gastrointestinais, que não podem ser descurados particularmente quando em sinergia com outros agentes.²⁹

DOENÇA CARDIOVASCULAR

Fisiologicamente, o coração e o rim encontram-se interconectados e, portanto, disfunção num dos sistemas terá repercussões no outro.³⁷ A saúde cardiovascular-renal-metabólica reflete a interação entre o sistema cardiovascular, a função renal e os fatores de risco metabólicos. Atualmente, a prevalência de “má saúde” a este nível é alta e afeta a maioria dos órgãos e sistemas, com impacto predominante na incidência de **doença cardiovascular (DCV)**. Manifesta-se negativamente na mortalidade e associa-se a elevada incidência de eventos agudos.³⁸

O **síndrome cardiovascular-renal-metabólico (SCRM)** define-se como um problema de saúde atribuível às interações entre obesidade, diabetes *mellitus*, DRC e doença cardiovascular. Este conceito inclui os doentes com doença cardiovascular e os em risco de a desenvolver. O seu estadiamento procura refletir a fisiopatologia, estratificar o risco e identificar oportunidades de prevenção e otimização de cuidados [Tab. V].³⁸

A DRC é um importante amplificador do risco cardiovascular.³⁹ As suas características propiciam o aumento da incidência de DCV, relativamente à população geral, através de múltiplos mecanismos fisiopatológicos que incluem: disfunção diastólica, inflamação sistémica crónica e disfunção endotelial.³³ Embora a interação cardiovascular-renal não esteja totalmente esclarecida, muitos fatores de risco são compartilhados entre os dois sistemas.³⁹ Os doentes renais crónicos são detentores de um ambiente interno que propicia a calcificação vascular, *stress* oxidativo e estado inflamatório persistente, fatores que contribuem para a disfunção endotelial e, conseqüentemente, para aterosclerose e *remodeling* cardíaco adverso.³³ A aterosclerose, por sua vez, pode afetar a vasculatura renal e, se aliada a isquemia, resultar em hipertensão arterial persistente ou diminuição da *clearance* renal. Ademais, a insuficiência cardíaca diminui a eTFG, resultado do comprometimento do débito cardíaco e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A diminuição da eTFG exacerba a retenção de fluidos, propiciando a congestão vascular.³⁹

Na população transplantada, o sistema renal é substituído por outro, à partida, com melhor função, reduzindo o impacto renal negativo na saúde cardiovascular.³⁴ A doença cardiovascular de base do RTR mantém-se e promove a degradação progressiva do aloenxerto.³³ De facto, ao longo do tempo é expectável que a maioria dos RTR experimente deterioração progressiva da função do aloenxerto, incrementando o risco cardiovascular a longo prazo.⁴⁰ A DCV e respetivas complicações ultrapassam o impacto da infeção ou da malignidade associadas à imunossupressão, constituindo das principais causas de perda prematura do aloenxerto e de morbimortalidade do recetor.³³ Adicionalmente, estudos sugerem que mesmo um evento cardiovascular não fatal no período pós-transplantação pode predizer uma futura falência do aloenxerto e eventual morte.⁴¹

Tradicionalmente, os **fatores de risco cardiovasculares (FRCV)** dividem-se em não modificáveis (p.e. sexo, idade, história familiar de DCV) e modificáveis, de onde se destacam a hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, obesidade e tabagismo.³³ Nos transplantados, os FRCV tradicionais podem agravar ou surgir *de novo*, fruto do ambiente cardiometabólico pós-transplantação instituído.³⁴ Ademais, os RTR estão sujeitos a novos FRCV “transplante-específicos” (p.e. imunossupressão), contribuindo para o risco cardiovascular global [Tab. VI].³³ Apesar da sua toxicidade poder exacerbar de forma significativa o risco cardiovascular, o cumprimento da terapêutica imunossupressora é vital para prolongar a longevidade do aloenxerto.^{16,42}

Atualmente, a ênfase do tratamento recai na prevenção da rejeição, não sendo tão clara a abordagem e priorização da DCV e morbimortalidade associada.³⁴ Tratar os FRCV é crucial para reduzir o número de eventos agudos e melhorar a sobrevida a longo prazo. Apesar da alta prevalência e *outcome* desfavorável, existem poucos estudos que avaliem estes fatores nos RTR. As recomendações existentes baseiam-se, em grande parte, nas utilizadas para a população geral.³³

Hipertensão Arterial

A **hipertensão arterial (HTA)** é o distúrbio clínico mais comum nos RTR.³³ No período peri-operatório e até alguns meses após, é frequente a elevação da tensão arterial devido a sobrecarga de volume, farmacoterapia utilizada (uso de alta dose ICN e de corticosteroides) e atraso na função do aloenxerto.^{33,43} Como tal, no pós-operatório, observa-se o agravamento ou desenvolvimento *de novo* de HTA, situações associadas a menor sobrevida do aloenxerto e maior morbimortalidade.^{34,44}

Os valores de tensão arterial recomendados variam consoante a fase de tratamento e objetivos pretendidos. No pós-transplantação precoce, é essencial manter uma boa perfusão do aloenxerto e reduzir o risco de trombose renovascular, recomendando-se <160/90 mmHg. Após o primeiro mês, o foco é a prevenção de lesão de órgão-alvo, seguindo as recomendações dos doentes renais crónicos não transplantados (<130/80 mmHg).⁴⁵ Devido à ausência de estudos que comparem diferentes alvos de TA na população transplantada, não existem abordagens específicas para o controlo da TA com o intuito de reduzir os eventos cardiovasculares e prolongar a sobrevida.⁴⁴ A melhor terapêutica anti-hipertensora é discutível, destacando-se a importância do controlo através de uma abordagem individual e personalizada baseada nos problemas médicos subjacentes.^{33,43}

Diabetes Mellitus

A **diabetes mellitus (DM)** é das comorbilidades mais importantes após a transplantação de órgão sólido, associada a efeitos adversos a longo prazo.⁴⁶ Ademais, constitui a principal causa de DRC terminal e tem alta prevalência nos RTR.^{4,47} Reconhecida como complicação pós-transplantação desde a década de 1970, a **diabetes mellitus pós-transplantação (DMPT)** tem sido alvo de diversas nomenclaturas, sendo DMPT a atual e consensualmente aceita.⁴⁸⁻⁵⁰ Até 2003, a ausência de critérios de diagnóstico objetivos contribuiu para uma ampla variabilidade na incidência relatada (2-53%).⁵¹ Nesse ano, a definição e diagnóstico desta entidade passaram a ter por base a definição de DM na população geral descrita pela OMS.⁵² Posteriormente, em 2014, este consenso foi revisto e atualizado.⁵³

Importa salientar que o termo DMPT exclui a **hiperglicemia transitória pós-transplantação (HTPT)**.⁵³ Efetivamente, a hiperglicemia é comum no período pós-transplantação inicial, estando inversamente relacionada com a sobrevida pós-transplantação.^{53,54} Chakker *et al.* relataram incidência pós-transplantação de 87% e 100% em não diabéticos e diabéticos pré-transplantação, respectivamente.⁵⁵ Apesar de a HTPT constituir um importante fator de risco de DMPT, não se deve rotular a hiperglicemia no período pós-transplantação imediato como DMPT. O correto diagnóstico de DMPT deve ser executado após estabilização da função renal do aloenxerto, sob terapêutica imunossupressora estável e na ausência de infecção aguda.⁵³

Encontra-se recomendado o rastreio de DMPT em todos os RTR previamente não diabéticos utilizando Glicemia Plasmática em Jejum (GPJ), Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) e/ou Hemoglobina Glicada (HbA1c).⁵⁶ Também se sugere a sua aplicação após início ou aumento significativo da dose imunossupressora, uma vez que esta terapia contribui para a hiperglicemia e desenvolvimento de DMPT.^{16,33,50} A PTGO e a HbA1c são mais sensíveis que a GPJ no diagnóstico de DMPT. Estudos têm demonstrado sensibilidade semelhante entre a HbA1c e a PTGO, no entanto a PTGO mantém-se o *gold standard*.^{57,58} De realçar que a HbA1c deve apenas ser testada 3 meses após a transplantação pois o valor testado nos primeiros 3 meses não representa o cenário diabetogénico pós-transplantação.^{53,58}

Apesar de desafiante, o bom controlo glicémico pós-transplantação é crucial para reduzir o impacto cardiovascular, melhorando a sobrevida do recetor e aloenxerto.³³ No pós-operatório precoce, não existem alvos glicémicos consensuais, porém, o desenvolvimento de hiperglicemia neste período é comum, especialmente devido à elevada dose de imunossupressão utilizada, sendo habitual iniciar a terapêutica com **Insulina**. Posteriormente, quando estabilizada a dose imunossupressora, os RTR podem continuar com um esquema de Insulina, optar por antidiabéticos

orais ou um esquema combinado de Insulina e antidiabéticos orais. Diferentes agentes utilizados na população geral podem integrar a terapêutica pós-transplantação da DM. De salientar, porém, que nem todos os agentes foram estudados para esta população e poucos estudos avaliam a sua eficácia e segurança.⁴⁶

Os **Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2)** reduzem os níveis séricos de glicose, aumentando a sua excreção urinária, através de um mecanismo predominantemente insulino-independente.⁵⁹ Adicionalmente, apresentam um efeito diurético, permitindo melhorar a volémia.³³ No entanto, esta classe farmacológica está associada a maior risco de infeções genitourinárias, facto que se deve ter em conta numa população imunossuprimida.⁴⁶ Globalmente, por contribuírem positivamente para o painel metabólico geral, os iSGLT2 são considerados uma boa alternativa, apesar de mais estudos serem ainda necessários para avaliar o seu impacto cardiovascular.³³ Os **Agonistas do Recetor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1 (GLP1RA)** são agentes eficazes no tratamento da DM na população não transplantada.⁶⁰ Além do controlo glicémico, outros benefícios desta classe incluem a redução do peso e a melhoria do risco cardiovascular. Poucos estudos se debruçaram ainda no uso de GLP1RA no contexto da transplantação, mas a sua investigação nos últimos anos tem sido crescente. Thangavelu *et al.* demonstraram que estes agentes foram seguros e eficazes a curto prazo após a transplantação de órgão sólido.⁶¹ Kukla *et al.* relataram que o seu uso não apresenta pior *outcome* na sobrevida do aloenxerto.⁶⁰ Assim, os GLP1RA parecem constituir uma opção segura para os RTR, porém, carecem também de maior investigação para compreender o seu papel nesta população e o momento ideal para iniciar a terapia.³³

Opções menos atraentes para a população transplantada incluem: **Metformina**, devido ao maior risco de acidose láctica e a sua contra-indicação quando função renal reduzida; e **Pioglitazona**, pelo maior risco de retenção hídrica e efeitos adversos na densidade mineral óssea.⁶¹

Dislipidemia

A **dislipidemia** é muito prevalente após a TR, em grande parte devido ao impacto da imunossupressão no metabolismo lipídico.^{62,63} Todos os doentes com DRC recém-diagnosticada, incluindo os RTR, são submetidos a um rastreio através da avaliação do perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos).⁶⁴ Em contraste, a sua avaliação por rotina não está universalmente recomendada, uma vez que as diferentes instituições sugerem que a gestão lipídica ocorra consoante o risco cardiovascular ou indicação clínica, sem atender aos níveis de LDL.^{64,65}

A terapêutica com estatina é prática comum após TR.⁶⁴ O seu benefício farmacológico encontra-se ainda em estudo. Aziz *et al.* demonstraram benefício do uso de estatina no peri-operatório em doentes previamente em diálise e com risco cardiovascular elevado, enquanto outros estudos relatam aumento da sobrevida no peri e pós-operatórios, períodos associados a maior risco cardiovascular.^{63,66} Riella *et al.* demonstraram maior benefício das estatinas de baixa intensidade, como pravastatina, fluvastatina e pitavastatina, pelo seu menor potencial de efeitos adversos. Em situações de hiperlipidemia significativa, o mesmo estudo sugere o uso de uma estatina de maior intensidade, como a atorvastatina e a rosuvastatina.⁶² Existe ainda pouca evidência acerca do uso de outros agentes farmacológicos nesta população.³⁴

Obesidade

Nos últimos anos, a prevalência de índice de massa corporal (IMC) elevado tem aumentado, representando um importante problema de saúde na população geral e no âmbito da TR. A **obesidade** (IMC > 30 kg/m²) associa-se a maior morbimortalidade, demonstrando menor sobrevida do aloenxerto *versus* IMC baixo.^{67,68}

Devido a este paradigma, candidatos a transplantação renal com IMC alto (geralmente, superior a 35 kg/m²) tendem a ser temporariamente excluídos por se perspetivar pior *outcome*.⁶⁷ Para estes doentes, está preconizado o reforço das medidas higieno-dietéticas e procedimentos de redução de peso com o objetivo de doentes considerados previamente inadequados integrarem a lista de espera. A cirurgia bariátrica tem demonstrado benefícios no pré e pós-transplantação com taxas favoráveis de morbimortalidade em doentes renais crónicos em estadio terminal.^{34,67} No entanto, são necessários mais estudos a longo prazo nesta população.³⁴

Tabagismo

Estudos associam o **tabagismo** a um maior risco inequívoco cardiovascular, de malignidade e de rejeição do aloenxerto na população transplantada.³⁴ Cosio *et al.* demonstraram que o impacto do tabagismo na sobrevida do aloenxerto se assemelha ao da diabetes *mellitus*.⁷⁰ A cessação tabágica contribui para a redução do risco cardiovascular.⁷¹ Kasiske *et al.* relatou que mais de 5 anos de cessação reduziu em 34% o risco de eventos cardiovasculares em RTR, demonstrando a necessidade de modificar precocemente os FRCV.⁷² O consenso atual passa por recomendar a cessação tabágica transversalmente a todos os doentes, antes e depois da transplantação.³⁴

COMPLICAÇÕES NO PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE

Apesar da evolução da técnica cirúrgica e subsequente abordagem, a TR ainda se associa a uma variedade de complicações que, se não tratadas, podem ter desfecho desfavorável.^{12,73}

A imagiologia está entre as principais modalidades de vigilância e avaliação do enxerto renal.²⁷ A sua utilização no reconhecimento das complicações desempenha um papel importante, com destaque para ecografia, ferramenta de primeira linha, particularmente no pós-operatório precoce e monitorização a longo prazo.¹²

Diversas dicotomias são utilizadas como: cirúrgicas e não cirúrgicas; vasculares e não vasculares; infecciosas e não infecciosas [Tab. VII].^{14,27,74} Não é objetivo desta revisão abordar extensamente todas as complicações descritas na literatura, mas apenas as consideradas mais relevantes, agrupando-as nas seguintes categorias: complicações vasculares, coleções de fluido e infecções.

Complicações Vasculares

Acompanhando a redução do impacto da rejeição, as complicações vasculares têm surgido como causa importante de perda do aloenxerto.⁷⁵

As complicações vasculares ocorrem em 3-15% dos RTR, representando importante morbimortalidade.^{75,76} Podem envolver vasos do dador e/ou do recetor. Consoante a afeção vascular, o desfecho pode incluir perda do aloenxerto ou do membro inferior correspondente.¹⁴ As principais complicações incluem estenose vascular, trombose vascular, fístula arteriovenosa e pseudoaneurisma.^{14,27,75}

Estenose Vascular

A **estenose vascular** pode ocorrer no componente arterial ou no venoso, sendo este último uma entidade rara.⁷⁵

Focando na afeção arterial, a **estenose da artéria renal do aloenxerto** consiste num estreitamento luminal da artéria homónima, podendo resultar em HTA (1-5%), edema pulmonar e/ou generalizado e redução da perfusão do aloenxerto.^{27,75,77} Mais frequente em rins provenientes de dador cadáver^{75,78}, representa 75% das complicações vasculares em RTR, podendo surgir em qualquer altura, tipicamente entre 2-12 meses pós-transplantação (maior frequência nos primeiros 6 meses).⁷⁷ Pode acometer uma ou múltiplas porções do vaso, podendo ainda ser classificada em:

pré-anastomose (proximal), habitualmente associada a aterosclerose; da anastomose, relacionadas com a técnica cirúrgica; ou pós-anastomose (distal), mais frequente, envolvendo as artérias renal principal e segmentares. Ademais, anastomoses término-terminais conferem maior risco que anastomoses término-laterais.^{27,75,78}

O ecodoppler permite estratificar o risco [Tab. VIII].⁷⁹ De notar que, no pós-operatório imediato, a velocidade da artéria renal elevada poderá ser normal e não representar, por si só, estenose com necessidade de intervenção.⁸⁰ Posteriormente, poder-se-á obter confirmação, sendo a angiografia o método de eleição para diagnóstico e tratamento por angioplastia e/ou *stenting*. Atualmente, é discutível se um rastreio agressivo beneficia a sobrevida do aloenxerto.^{27,75}

Trombose Vascular

Apesar de menos frequente (3%), a **trombose vascular** é causa importante de perda do aloenxerto no pós-transplantação.^{73,75,81} Geralmente, é secundária ao ato cirúrgico (como torção vascular) ou aquando de angiografia ou angioplastia (por manipulação da artéria renal). Outras causas incluem hipotensão, rejeição (aguda e hiperaguda), estado de hipercoagulabilidade e compressão externa. Maioritariamente, os aloenxertos não são recuperáveis e a sua remoção está indicada, reforçando o papel da prevenção.^{14,73}

A **trombose da artéria renal do aloenxerto** manifesta-se por redução súbita do débito urinário, evidenciando-se ausência de fluxo no ecodoppler.^{73,75} Tipicamente, ocorre no pós-operatório precoce. A trombose pode ser segmentar (enfarte de uma porção do rim) ou envolver a artéria renal principal (enfarte completo do rim).⁷⁵ Enfartes segmentares podem ser totalmente assintomáticos e indetetáveis ou manifestar-se por disfunção renal, aumento da pressão arterial ou complicação ureteral.¹⁴ Torna-se fulcral averiguar a extensão do enfarte e, ainda, se há afeção do polo inferior, por este partilhar irrigação com o ureter, representando risco de isquemia ureteral e complicações consequentes.⁷⁵ Quanto mais distal for a afeção arterial, mais ténue será a clínica e melhor o *outcome*.⁷³ Após confirmação de trombose arterial, está indicada trombectomia urgente e, se dano irreversível, enxertectomia.^{73,75}

A **trombose da veia renal do aloenxerto** cursa com débito urinário diminuído, aloenxerto edematoso e hematúria. Comumente, ocorre nos primeiros 10 dias pós-transplantação.¹⁴ Contrariamente à trombose arterial, o fluxo poderá estar presente, dificultando o diagnóstico.⁷⁵ Poder-se-á ainda identificar fluxo diastólico retrógrado por aumento da pressão intrarrenal, consequência da obstrução venosa. Porém, este achado é inespecífico por estar presente em casos de necrose tubular aguda severa ou rejeição no pós-operatório imediato.⁷⁵ Após confirmação de trombose venosa, está indicada trombectomia urgente que, se realizada logo após o evento

(geralmente dentro de 1h), aumenta a probabilidade de salvar o aloenxerto. A exploração cirúrgica é geralmente necessária, mesmo se irrecuperável, devido ao maior risco de rutura de aloenxertos edematosos.^{14,73}

Fístula Arteriovenosa

As **fístulas arteriovenosas** dentro do parênquima renal representam uma complicação comum após biópsia.^{27,82} Podem ser caracterizadas por ecodoppler ou outros meios imagiológicos, porém nenhum consegue indicar a sua relevância clínica.⁷⁵ Apesar da maioria resolver espontaneamente (77%)⁸², quando persistem, podem permanecer assintomáticas (maioria) ou ser causa importante de disfunção do aloenxerto, IC de alto débito, hematúria e HTA.⁸³ Quando sintomáticas, poderão requerer intervenção endovascular (usualmente, embolização dirigida por cateter).⁷⁵

Pseudoaneurisma

Os aneurismas pós-transplantação são, maioritariamente, **pseudoaneurismas**, resultado de rutura parcial de anastomose arterial.¹⁴ Podem ser classificados como: intrarrenais, tipicamente complicação pós-biópsia; e extrarrenais (< 1%), como complicação cirúrgica (mais comum a nível da anastomose).⁷⁵

A avaliação inicial inclui ecodoppler. Quando etiologia infecciosa, podem ser múltiplos e ocorrer em qualquer localização ao longo da artéria renal.⁷⁵ O recurso a tomografia computadorizada e angiografia pode auxiliar o diagnóstico de pseudoaneurismas de difícil caracterização ecográfica (especialmente, extrarrenais).⁸⁴

A abordagem dependerá do tamanho, localização e etiologia. Pseudoaneurismas pequenos (< 2 cm) tendem a resolver espontaneamente, requerendo apenas tratamento conservador. Porém, uma pequena percentagem pode crescer e romper ou, quando extrarrenais, exercer efeito de massa sobre o parênquima e estruturas adjacentes, cursando em alguns casos com estenose arterial por compressão da artéria renal. Pseudoaneurismas grandes usualmente requerem intervenção endovascular ou percutânea.^{27,84}

Coleções de Fluido

Diferentes coleções de fluido podem formar-se no contexto de TR, no entanto, clínica e imagiologicamente, apresentam difícil diagnóstico etiológico, carecendo de análise do fluido.⁷⁴

Hematomas são coleções de sangue que se desenvolvem por hemostase cirúrgica inadequada, coagulopatia, anticoagulação ou como complicação após biópsia ou colocação de tubo de nefrostomia percutâneo. Comuns no pós-operatório imediato, a abordagem dependerá da localização, tamanho e efeito de massa exercido sobre o parênquima renal. Quanto à localização, podem ser **incisionais**, **peritransplante** (laterais ou mediais) ou **subcapsulares**. Hematomas incisionais são, geralmente, autolimitados e sem relação com o enxerto. Hematomas peritransplante laterais sugerem etiologia venosa, ao passo que, localização medial (mais preocupante) sugere patologia anastomótica. Hematomas subcapsulares apresentam maior propensão à compressão renal sem desvio, com possível impacto na perfusão e, conseqüentemente, repercussão clínica significativa. Hematomas pequenos tendem a ser autolimitados sem necessidade de intervenção. Quanto maiores, maior propensão de infecção e de exercer efeito de massa, portanto, geralmente, está aconselhada intervenção.^{27,74}

Urinomas são coleções de urina resultantes de disrupção urotelial causada por lesão incisional, *leak* anastomótico ou necrose urotelial. Surgem no pós-operatório precoce, com maior prevalência nas primeiras duas semanas, entre o rim e a bexiga, podendo adotar outras localizações. Clinicamente, cursam com diminuição do débito urinário e aloenxerto edematoso. O diagnóstico passa pela confrontação analítica da creatinina sérica com a presente no fluido. A abordagem inclui tratamento causa (p.e. *leak*) e drenagem.^{27,74}

Abcessos são coleções organizadas de fluido purulento infetado. São complicações incomuns, formando-se semanas a meses após transplantação. Surgem como intercorrência cirúrgica, superinfecção de uma coleção de fluido preexistente (p.e. hematoma) ou complicação de pielonefrite. O abscesso cursa com dor e sensibilidade na região do aloenxerto, febre e sépsis, podendo a imunossupressão atenuar a clínica. A abordagem inclui antibioterapia sistêmica dirigida e drenagem percutânea ou intervenção cirúrgica.^{27,74}

Linfocelos são coleções de líquido linfático resultantes de disrupção dos vasos linfáticos adjacentes. Podem ocorrer tanto no pós-operatório precoce como no tardio, sobretudo 4-8 semanas após transplantação. São maioritariamente assintomáticos e autolimitados, podendo em casos selecionados carecer de drenagem percutânea ou intervenção cirúrgica.^{14,27,74}

Infeções

O risco de infecção nos RTR associa-se ao grau de imunossupressão.^{27,85} As complicações infecciosas podem ser categorizadas em três períodos: precoces, durante o pico da imunossupressão

e de início tardio [Tab. IX].⁸⁶ Nos primeiros meses, predominam infecções do local cirúrgico e dos tratores urinário e respiratório. Posteriormente, com exposição imunossupressora prolongada, há maior suscetibilidade a infecções adquiridas na comunidade, oportunistas ou reativação de infecções latentes.²⁷

A inexistência de esfíncter entre o ureter transplantado e a bexiga após TR beneficia a disseminação ascendente, ocorrendo, ocasionalmente, disseminação hematogénica ou derivada de infecção do local cirúrgico.²⁷ A imunossupressão pode contribuir para uma resposta menos exuberante, mascarando a clínica habitual de infecção e tornando a imagiologia uma ferramenta essencial.²⁷

Infeções víricas, particularmente pelos vírus BK e citomegalovírus (CMV), apresentam prevalência crescente após a TR, grande parte resultado da potente imunossupressão tripla recomendada. Estas entidades são causa importante de disfunção do aloenxerto, defendendo alguns estudos a otimização da terapia imunossupressora com vista a, simultaneamente, diminuir a incidência de infecções e melhorar o prognóstico.^{85,87,88} Ademais, atualmente, estão recomendados instrumentos de prevenção como rastreio e profilaxia.^{16,27}

Infeção por CMV

A **infeção por CMV** é a infeção vírica oportunista mais comum no contexto da TR, maioritariamente nos primeiros 3 meses pós-TR, período de imunossupressão máxima.^{87,89} Com incidência estimada entre 8-32%, ocorre por primoinfeção ou recorrência de vírus latente. Cursa com uma importante variabilidade de apresentação clínica, desde formas assintomáticas a outras com importante severidade, com falência orgânica e envolvimento sistémico.⁸⁷ Apesar de raramente representar risco de vida, encontra-se associado a pior prognóstico.

As serologias do dador (D) e recetor (R) ditam o risco de infeção pós-transplantação, apresentando maior risco a seropositividade do dador aliada a seronegatividade do recetor (CMV D+/R+) e menor risco a seronegatividade de ambos.⁹⁰ A possível sazonalidade de *outcomes* negativos associados ao CMV tem sido estudada nos últimos anos, sugerindo maior impacto nos meses de inverno na população seropositiva aquando da TR. Porém, mais investigação é necessária.⁹¹

O rastreio encontra-se recomendado nos candidatos a TR.⁵⁶ Os RTR devem ser submetidos a quimioprofilaxia com ganciclovir ou valganciclovir, exceto se seronegatividade do recetor e dador. Em caso de doença por CMV, existem regimes terapêuticos definidos consoante a gravidade.¹⁶

Infeção por Vírus BK

Estima-se que 90% da população geral transplantada esteja infetada pelo **vírus BK**. Usualmente, após infeções assintomáticas na infância, o vírus permanece latente nas células tubulares renais e uroepitélio, sem consequências clínicas significativas.⁸⁸ Com a imunossupressão instituída, ocorre comumente a sua reativação, podendo induzir doença progressiva em três estadios sucessivos: virúria, virémia e nefropatia (BKVN).^{88,92}

Cerca de 1-10% dos RTR apresentam BKVN [Tab. X], com perda do aloenxerto em até 50% dos casos.⁹³ Em todos os RTR, encontra-se recomendado rastreio através da deteção do DNA vírico por teste PCR quantitativo em tempo real (PCR-qTR) no plasma, aceitando algumas instituições amostra urinária.^{16,88} O rastreio dos candidatos a TR não está recomendado.⁵⁶ A biópsia do aloenxerto é a base para avaliação e diagnóstico definitivo de BKVN, porém, inadequada para rastreio. Apesar de ainda não estar definido o rastreio ideal, o reconhecimento e abordagem precoces da infeção tem reduzido o risco de progressão para BKVN e/ou de rejeição do aloenxerto. Diversos estudos destacam a vantagem de amostras urinárias no rastreio e prevenção de BKVN por a virúria preceder a virémia e se encontrar mais associada ao desenvolvimento desta patologia.^{88,92} Ademais, a virémia não constitui, *persi*, um bom marcador de replicação vírica ativa e, portanto, diferentes miRNA víricos com testagem por biologia molecular têm-se destacado como possíveis marcadores de infeção ativa e previsão de BKVN.^{94,95}

Atualmente, não existe terapia anti-vírica específica nem profilaxia eficiente, sendo a abordagem habitualmente escolhida a redução gradual da imunossupressão associada a monitorização plasmática seriada, com testes de biologia molecular.⁸⁸ Importante notar que apenas a virémia justifica esta redução.⁹² Após rejeição do aloenxerto por BKVN a retransplantação não está contraindicada e poderá ser bem sucedida se virémia não detetada.^{56,88}

CONCLUSÃO

A DRC representa um importante problema de saúde, estando associada a múltiplas comorbidades e elevado custo para os sistemas de saúde. Em estadio terminal, a TR é a terapêutica de eleição por proporcionar maior qualidade de vida e maior redução da mortalidade.

Nos últimos anos, o número de candidatos a TR tem crescido, tendo, contudo, inerente a escassez de órgãos ideais e o aumento da lista de espera. Para colmatar este problema, tem-se assistido a um aumento da utilização de rins “subótimos” para transplante. Estes associam-se a sobrevida menor em relação ao uso de órgãos ideais, contudo maior quando comparado com a permanência em lista de espera. Órgãos provenientes de dador cadáver são os mais utilizados, porém apresentam menor sobrevida em relação aos provenientes de dador vivo. O dador cadáver “ideal” é um indivíduo com < 60 anos, com óbito por evento não cerebrovascular e que preserva a função dos órgãos toraco-abdominais. O conceito de dador de critérios expandidos permitiu otimizar a taxa de aquisição de órgãos e minimizar o seu descarte. Todavia o conceito tem limitações na avaliação do risco de falência do aloenxerto. Dadores jovens e/ou em contexto de morte cerebral são preferidos a dadores mais velhos e/ou em paragem cardiocirculatória dado se associarem a maior sobrevida do enxerto e recetor.

A terapia imunossupressora é vital para minimizar a rejeição e prolongar a função do aloenxerto. Contudo, concomitantemente, acresce o risco inequívoco de malignidade, suscetibilidade a infeções e desenvolvimento de efeitos adversos multissistémicos. Algumas classes farmacológicas utilizadas potenciam um risco cardiovascular acrescido, e outras podem inclusive cursar com nefrotoxicidade ao nível tubulo-intersticial. A escolha do regime terapêutico deve ser personalizada conforme o risco imunológico e comorbidades do doente, procurando minimizar as repercussões indesejadas sem comprometer o *status* de imunossupressão. Alguns protocolos têm surgido de forma a minimizar o dano iatrogénico associado aos imunossupressores.

Atualmente, a prevalência de “má saúde” cardiovascular-renal-metabólica é alta e associa-se a maior mortalidade e maior incidência de eventos agudos. A DRC é um importante amplificador do risco cardiovascular, uma vez que a sua fisiopatologia propicia o aumento da incidência de DCV. Embora a interação cardiovascular-renal não esteja totalmente esclarecida, muitos fatores de risco são compartilhados entre os dois sistemas. Nos RTR, o sistema renal é substituído, todavia a DCV de base mantém-se, promovendo a degradação progressiva do aloenxerto e conseqüente incremento do risco cardiovascular a longo prazo. Na população transplantada, os FRCV tradicionais podem agravar ou surgir *de novo*, destacando-se os seguintes: HTA, DM, dislipidemia, obesidade e tabagismo. Ao risco cardiovascular global acresce os FRCV transplante-específicos, como a

imunossupressão. Prevenir e tratar os FRCV é crucial para reduzir o número de eventos agudos e melhorar a sobrevida a longo prazo. As recomendações existentes baseiam-se, maioritariamente, nas utilizadas para a população geral, refletindo a necessidade de mais investigação sobre a doença cardiovascular e sua terapêutica nos RTR.

A TR associa-se a um abrangente espectro de complicações cujo não tratamento pode ter um desfecho desfavorável, impactando a sobrevida do aloenxerto. As complicações vasculares são uma causa importante de perda do aloenxerto e, em alguns casos mais graves, podem cursar com hipoperfusão do membro inferior ipsilateral. A clínica e a imagiologia limitam o diagnóstico etiológico das coleções de fluido, requerendo análise do seu conteúdo. A prevalência crescente de infeções, principalmente por vírus BK e CMV, é causa importante de disfunção do aloenxerto. Estratégias de prevenção estão recomendadas com vista a diminuir a sua incidência e a melhorar o prognóstico.

O sucesso da TR é multifatorial, pautado por aspetos decisivos desde a seleção do aloenxerto e avaliação do candidato à monitorização e abordagem médico-cirúrgica do RTR. A DCV está entre as principais causas de perda prematura do aloenxerto e de morbimortalidade do recetor, seguida das consequências inerentes à imunossupressão. O regime imunossupressor instituído é um importante fator contribuidor para o risco cardiovascular. A ênfase atual da abordagem ao RTR recai na prevenção da rejeição, não sendo tão clara a priorização da DCV. A avaliação global do doente deve avaliar o risco imunossupressor *versus* o risco cardiometabólico. Esta população está pouco representada e subvalorizada nos estudos gerais, em particular na avaliação do impacto cardiovascular no contexto da transplantação. As recomendações existentes baseiam-se, maioritariamente, nas utilizadas para a população geral. Permanece a necessidade de estabelecer alvos e regimes terapêuticos específicos para abordar as comorbilidades nos RTR. Reconhecer a complexidade e interdependência destes fatores é fulcral para uma melhor prática clínica.

Por fim, enfatiza-se a importância, progressivamente crescente, do combate à fragmentação dos cuidados, através do estabelecimento de abordagens multidisciplinares, personalizadas e holísticas do doente, com vista a melhorar a sobrevida a curto e longo prazo do recetor e do respetivo aloenxerto.

APÊNDICE

Figura 1 | Fluxograma de Seleção dos Artigos Científicos

Figura 1 | Fluxograma de Seleção dos Artigos Científicos

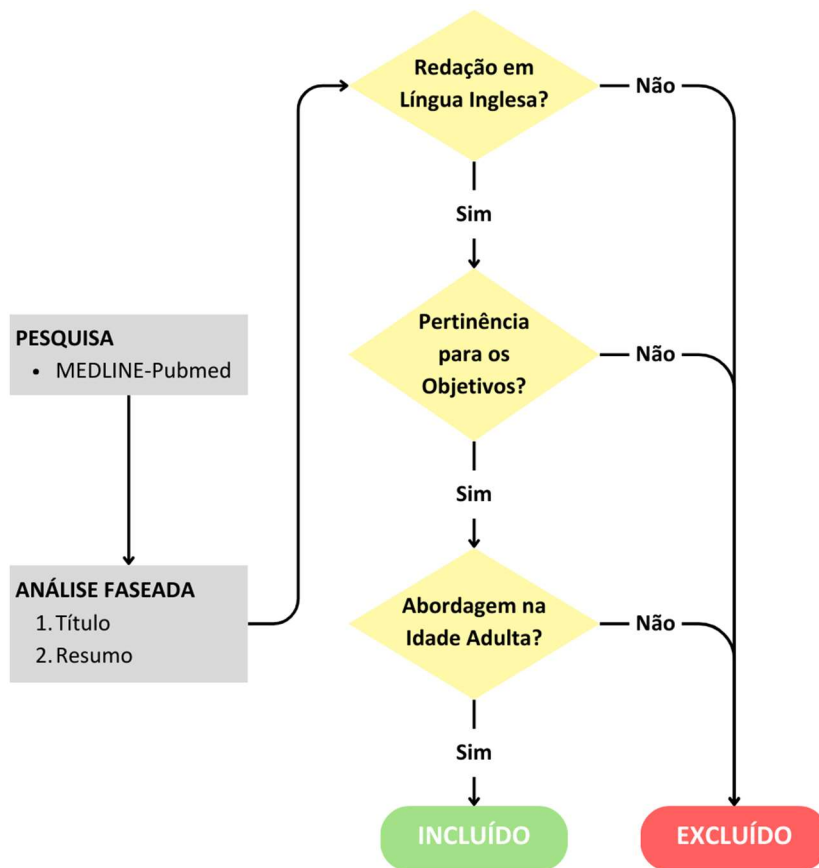


Tabela I | Prognóstico da DRC de acordo com as Categorias de eTFG e de Albuminúria

Tabela I | Prognóstico da DRC de acordo com as Categorias de eTFG e de Albuminúria. (adaptado⁸)

Verde, Baixo Risco (se não houver outros marcadores de doença renal, não há DRC); **Amarelo**, Risco Moderadamente Aumentado; **Laranja**, Alto Risco; **Vermelho**, Muito Alto Risco.

DRC, Doença Renal Crónica; **eTFG**, Taxa de Filtração Glomerular Estimada.

PROGNÓSTICO DA DRC DE ACORDO COM AS CATEGORIAS DE eTFG E DE ALBUMINÚRIA				CATEGORIAS DE ALBUMINÚRIA PERSISTENTE		
				A1	A2	A3
				Normal a Elevação Leve	Elevação Moderada	Elevação Severa
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
CATEGORIAS DE eTFG (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal ou Alta	≥ 90			
	G2	Diminuição Leve	60-89			
	G3a	Diminuição Leve a Moderada	45-59			
	G3b	Diminuição Moderada a Severa	30-44			
	G4	Diminuição Severa	15-29			
	G5	Falência Renal	< 15			

Tabela II | Transplantação Renal – Dador de Critérios Expandidos

Tabela II | Transplantação Renal – Dador de Critérios Expandidos. (adaptado¹⁹)

TRANSPLANTAÇÃO RENAL - DADOR DE CRITÉRIOS EXPANDIDOS	
Todo o dador cadáver com:	
A) Idade \geq 60 anos	
B) Idade \geq 50 anos, \geq 2 dos seguintes:	<ol style="list-style-type: none">1. História de Hipertensão Arterial2. AVC como Causa de Morte3. Creatinina Sérica Terminal \geq 1.5 mg/dL

Tabela III | Fatores de Risco para Rejeição Aguda

Tabela III | Fatores de Risco para Rejeição Aguda. (adaptado¹⁶)

HLA, Antígeno Leucocitário Humano.

FATORES DE RISCO PARA REJEIÇÃO AGUDA	
Recetor de Idade Jovem	Incompatibilidade de Grupo Sanguíneo
Dador de Idade Avançada	Função Tardia do Enxerto
Etnia Afro-Americana	Número de <i>mismatch</i> HLA
Presença de Anticorpos Específicos Anti-Dador	Tempo de Isquemia Fria > 24h
Painel Reativo de Anticorpos > 0%	

Tabela IV | Efeitos da Imunossupressão de Manutenção nos FRCV

Tabela IV | Efeitos da Imunossupressão de Manutenção nos FRCV. (adaptado³³)

FRCV, Fatores de Risco Cardiovascular.

EFEITOS DA IMUNOSSUPRESSÃO DE MANUTENÇÃO NOS FRCV					
Imunossupressão	Hipertensão	Obesidade	Hiperglicemia	Dislipidemia	Hipertrigliceridemia
Corticosteroide	+	++	++	++	+
Ciclosporina A	+++	+	+	++	++
Tacrolimus	+	++	++	+	+
Inibidor mTOR	+	+	+++	+++	+++
Micofenolato de Mofetil	-	-	-	-	-
Azatioprina	-	-	-	-	-
Belatacept	-	-	-	-	-

Tabela V | Estadiamento do Síndrome Cardiovascular-Renal-Metabólico

Tabela V | Estadiamento do Síndrome Cardiovascular-Renal-Metabólico. (adaptado³⁸)

DCV, Doença Cardiovascular; **DM**, Diabetes *Mellitus*; **DRC**, Doença Renal Crônica; **HTA**, Hipertensão Arterial.

ESTADIAMENTO DO SÍNDROME CARDIOVASCULAR-RENAL-METABÓLICO			
Estadio 0	Sem fatores de risco		
Estadio 1	Excesso e/ou adiposidade disfuncional		
Estadio 2	Fatores de risco metabólicos (hipertrigliceridemia, HTA, DM, síndrome metabólico) ou DRC de risco moderado a elevado		
Estadio 3	DCV <u>subclínica</u> ou fatores de risco equivalentes (alto risco de DCV, DRC de risco muito elevado)		
Estadio 4	DCV <u>clínica</u>	Estadio 4a	Sem DRC
		Estadio 4b	Com DRC

Tabela VI | Fatores de Risco Cardiovascular

Tabela VI | Fatores de Risco Cardiovascular.

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR		
Tradicionais		Específicos da Transplantação Renal
Modificáveis	Não Modificáveis	
<ul style="list-style-type: none">• Hipertensão Arterial• Dislipidemia• Diabetes Mellitus• Obesidade• Tabagismo	<ul style="list-style-type: none">• Idade• Sexo• História Familiar de Doença Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">• Imunossupressão• Rejeição

Tabela VII | Cronograma das Complicações Não Infeciosas Após Transplantação Renal

Tabela VII | Cronograma das Complicações Não Infeciosas Após Transplantação Renal. (adaptado²⁷)

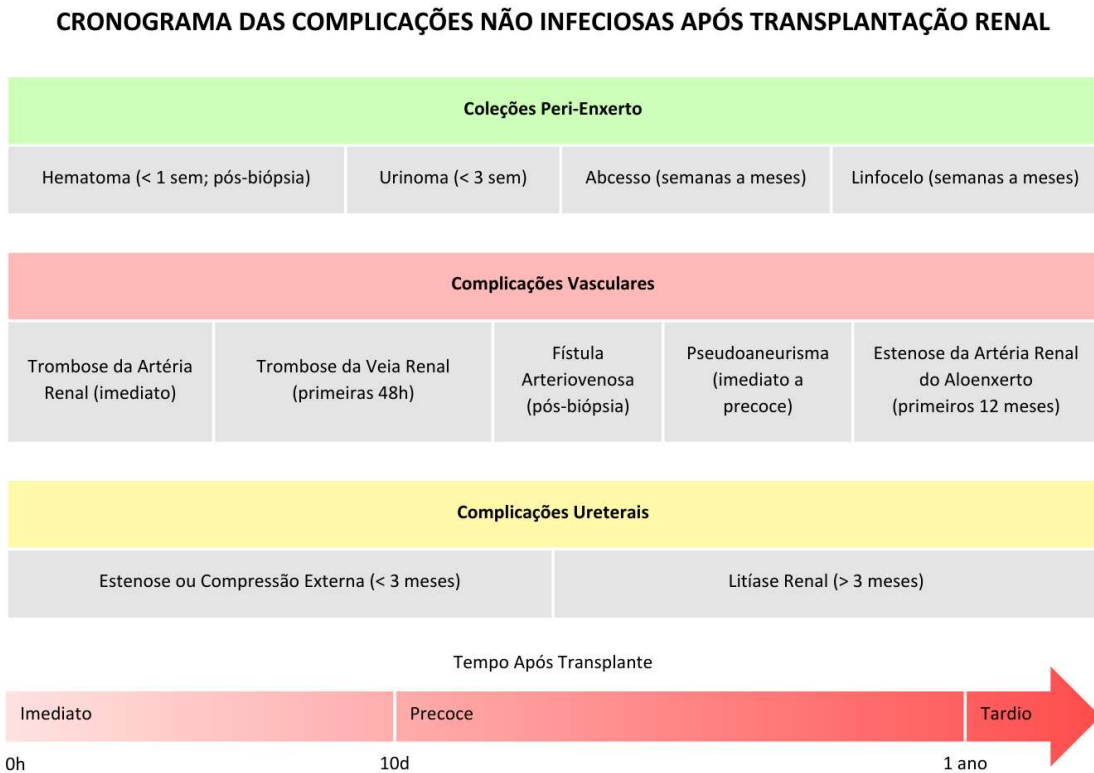


Tabela VIII | Parâmetros Ecográficos Preditores de Risco de Estenose da Artéria Renal do Aloenxerto

Tabela VIII | Parâmetros Ecográficos Preditores de Risco de Estenose da Artéria Renal do Aloenxerto. (adaptado⁷⁹)

PARÂMETROS ECOGRÁFICOS PREDITORES DE RISCO DE ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL DO ALOENXERTO			
Critérios	1) Velocidade máxima da artéria renal principal > 300 cm/s		
	2) Alargamento espectral na artéria do segmento distal		
	3) Elevação do índice de resistência da artéria renal		
Baixo Risco	Risco Intermédio	Alto Risco	Muito Alto Risco
0 critérios	1 critério	2 critérios	3 critérios

Tabela IX | Infecções Comuns Associadas ao Tempo Desde a Transplantação Renal

Tabela IX | Infecções Comuns Associadas ao Tempo Desde a Transplantação Renal. (adaptado⁸⁶)

C. difficile, *Clostridium difficile*; **CMV**, Citomegalovírus; **EBV**, Vírus Epstein-Barr; **ESLB/CRE**, ; **HBV**, Vírus da Hepatite B; **HCV**, Vírus da Hepatite C; **HSV**, Vírus Herpes Simplex; **MRSA**, *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente; **M. tuberculosis**, *Mycobacterium tuberculosis*; **PTLD**, Doença Linfoproliferativa Pós-Transplantação; **VRE**, Enterococcus Vancomicina-Resistente; **VZV**, Vírus Varicela Zoster.

INFECÇÕES COMUNS ASSOCIADAS AO TEMPO DESDE A TRANSPLANTAÇÃO RENAL		
Infeções Precoces (0-30 Dias Pós-Transplantação)	Durante Pico de Imunossupressão (31-365 Dias Pós-Transplantação)	Infeções de Início Tardio (> 365 Dias Pós-Transplantação)
<p>Infeções Nosocomiais</p> <ul style="list-style-type: none"> Organismos Multirresistentes (MRSA, VRE, ESLB/CRE) Colite por <i>C. difficile</i> Infeções do Local Cirúrgico Infeções do Trato Urinário Infeções Associadas ao Cateter Pneumonia <p>Infeções Derivadas do <u>Dador</u></p> <p>Infeções Derivadas do <u>Recetor</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> CMV, Poliomavirus (BK) HBV, HCV <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>M. tuberculosis</i> Strongyloides Leishmania PTLD Pneumocystis Herpesvírus (HSV, VZV) Listeria, Nocardia, Toxoplasmose 	<p>Infeções Oportunistas</p> <ul style="list-style-type: none"> CMV, Poliomavirus (BK) PTLD/EBV Nocardia <p>Infeções Adquiridas na Comunidade</p> <ul style="list-style-type: none"> Vírus do Nilo Ocidental Pneumonia Infeções do Trato Urinário Influenza Aspergillus HBV, HCV

Tabela X | Nefropatia Associada ao Vírus BK (BKVN) – Fatores de Risco

Tabela X | Nefropatia Associada ao Vírus BK (BKVN) – Fatores de Risco. (adaptado⁸⁸)

NEFROPATIA ASSOCIADA AO VÍRUS BK (BKVN) - FATORES DE RISCO		
Fatores do Dador	Fatores do Recetor	Fatores do Aloenxerto
<ul style="list-style-type: none">• Seropositividade BK• Idade• Dador Cadáver	<ul style="list-style-type: none">• Idade Avançada• Sexo Masculino• Obesidade• Diabetes• Albumina Sérica Elevada• Neutropenia	<ul style="list-style-type: none">• Reperfusão de Isquemia• Grau de Incompatibilidade HLA• Incompatibilidade ABO

REFERÊNCIAS

1. Vinhas J, Aires I, Batista C, et al. RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal. *Nephron*. 2020;144(10):479-487. doi:10.1159/000508678
2. Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(1):c35-40. doi:10.1159/000324218
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
4. Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clin Kidney J*. 2024;17(2). doi:10.1093/ckj/sfad281
5. Noels H, Jankowski J. Editorial on the Special Issue "Comorbidities in Chronic Kidney Disease". *Toxins (Basel)*. 2020;12(6). doi:10.3390/toxins12060384
6. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):241-246. doi:10.1097/MOP.0000000000000586
7. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135-2141. doi:10.1681/ASN.V9112135
8. Kidney Disease; Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2013;3(1). www.publicationethics.org
9. Norma da Direção-Geral da Saúde: Tratamento Conservador Médico da Insuficiência Renal Crónica Estádio 5. *Direção-Geral da Saúde (DGS)*. Published online June 14, 2012. www.dgs.pt
10. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303
11. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093-2109. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x
12. Inci MF, Ozkan F, See TC, Tatli S. Renal transplant complications: diagnostic and therapeutic role of radiology. *Can Assoc Radiol J*. 2014;65(3):242-252. doi:10.1016/j.carj.2013.06.002

13. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc.* 1956;160(4):277-282. doi:10.1001/jama.1956.02960390027008
14. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial.* 2005;18(6):505-510. doi:10.1111/j.1525-139X.2005.00097.x
15. Cooper DK. The forgotten French: The “heroic” era of kidney transplantation. *J Med Biogr.* 2017;25(4):234-239. doi:10.1177/0967772015608056
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
17. Barreda Monteoliva P, Redondo-Pachón D, Miñambres García E, Rodrigo Calabia E. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. *Nefrologia.* 2022;42(2):135-144. doi:10.1016/j.nefro.2021.01.005
18. Wang Z, Durai P, Tiong HY. Expanded criteria donors in deceased donor kidney transplantation - An Asian perspective. *Indian J Urol.* 2020;36(2):89-94. doi:10.4103/iju.IJU_269_19
19. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:114-125. doi:10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x
20. van Heurn LWE, Talbot D, Nicholson ML, et al. Recommendations for donation after circulatory death kidney transplantation in Europe. *Transpl Int.* 2016;29(7):780-789. doi:10.1111/tri.12682
21. Summers DM, Watson CJE, Pettigrew GJ, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int.* 2015;88(2):241-249. doi:10.1038/ki.2015.88
22. Snoeijis MG, Schaubel DE, Hené R, et al. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(6):1015-1021. doi:10.1681/ASN.2009121203
23. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74(9):1281-1286. doi:10.1097/00007890-200211150-00014
24. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant International.* 2016;29(4):403-415. doi:10.1111/tri.12736

25. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005;294(21):2726-2733. doi:10.1001/jama.294.21.2726
26. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):553-586. doi:10.1053/j.ajkd.2008.06.005
27. Kim PY, Shoghi A, Fananapazir G. Renal Transplantation: Immediate and Late Complications. *Radiol Clin North Am*. 2023;61(5):809-820. doi:10.1016/j.rcl.2023.04.004
28. Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P, et al. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12). doi:10.3390/ijms241210301
29. Cheung CY, Tang SCW. Personalized immunosuppression after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2022;27(6):475-483. doi:10.1111/nep.14035
30. Lee RA, Gabardi S. Current trends in immunosuppressive therapies for renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(22):1961-1975. doi:10.2146/ajhp110624
31. Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs*. 2012;72(5):671-683. doi:10.2165/11631300-000000000-00000
32. Wojciechowski D, Wiseman A. Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1264-1271. doi:10.2215/CJN.15040920
33. Aziz F, Jorgenson M, Garg N, et al. New Approaches to Cardiovascular Disease and Its Management in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022;106(6):1143-1158. doi:10.1097/TP.0000000000003990
34. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(5):760-773. doi:10.1093/ndt/gfz053
35. Diekmann F, Campistol JM. Practical considerations for the use of mTOR inhibitors. *Transplant Res*. 2015;4(Suppl 1):5. doi:10.1186/s13737-015-0029-5
36. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res*. 2002;43(8):1170-1180.
37. Napoli C, Casamassimi A, Crudele V, Infante T, Abbondanza C. Kidney and heart interactions during cardiorenal syndrome: a molecular and clinical pathogenic framework. *Future Cardiol*. 2011;7(4):485-497. doi:10.2217/fca.11.24

38. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606-1635. doi:10.1161/CIR.0000000000001184
39. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636-1664. doi:10.1161/CIR.0000000000001186
40. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(8):1291-1295. doi:10.1097/01.TP.0000061602.03327.E2
41. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):496-506. doi:10.1681/ASN.2004070580
42. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int*. 2010;23(12):1191-1204. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01159.x
43. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010;24(3):105-120. doi:10.1016/j.trre.2010.02.001
44. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1248-1260. doi:10.1681/ASN.2014080834
45. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
46. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. 2016;37(1):37-61. doi:10.1210/er.2015-1084
47. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002;73(3):379-386. doi:10.1097/00007890-200202150-00011
48. Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, Manis T, Butt KM. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol*. 1985;5(3):196-202. doi:10.1159/000166932

49. Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, Magnusson G, Ostman J, Groth CG. Diabetes mellitus-- a more-common-than-believed complication of renal transplantation. *Transplant Proc.* 1979;11(2):1280-1281.
50. Pham PTT, Pham PMT, Pham S V, Pham PAT, Pham PCT. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:175-186. doi:10.2147/DMSO.S19027
51. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care.* 2002;25(3):583-592. doi:10.2337/diacare.25.3.583
52. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting, Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 2003;75(10 Suppl):SS3-24. doi:10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E
53. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014;14(9):1992-2000. doi:10.1111/ajt.12850
54. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation.* 2012;94(4):377-382. doi:10.1097/TP.0b013e3182584831
55. Chakkera HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):853-859. doi:10.2215/CJN.05471008
56. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi:10.1097/TP.0000000000003136
57. Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG, Cohnsey SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation.* 2013;96(8):726-731. doi:10.1097/TP.0b013e3182a012f3
58. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowers R, Sharif A. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(3):315-321. doi:10.1111/tri.12042
59. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(2):78-89. doi:10.1177/1479164114561992

60. Kukla A, Hill J, Merzkani M, et al. The Use of GLP1R Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 2020;6(2):e524. doi:10.1097/TXD.0000000000000971
61. Thangavelu T, Lyden E, Shivaswamy V. A Retrospective Study of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Management of Diabetes After Transplantation. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):987-994. doi:10.1007/s13300-020-00786-1
62. Riella L V, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(8):1975-1982. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04084.x
63. Aziz F, Garg N, Parajuli S, Djamali A, Stein JH, Mandelbrot D. Lipid lowering in dialysis patients with cardiovascular disease who are awaiting kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(1):e13452. doi:10.1111/ctr.13452
64. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-1309. doi:10.1038/ki.2014.31
65. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
66. Wiesbauer F, Heinze G, Mitterbauer C, Harnoncourt F, Hörl WH, Oberbauer R. Statin use is associated with prolonged survival of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11):2211-2218. doi:10.1681/ASN.2008010101
67. Kim SM, Choi JH, Son MJ, Rim H, Shin HS. Is Body Mass Index a Significant Independent Risk Factor for Graft Failure and Patient Death in the Modern Immunosuppressive Era? *Transplant Proc*. 2020;52(10):3058-3068. doi:10.1016/j.transproceed.2020.02.158
68. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002;73(1):70-74. doi:10.1097/00007890-200201150-00013
69. Nourbala MH, Nemati E, Rostami Z, Einollahi B. Impact of cigarette smoking on kidney transplant recipients: a systematic review. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(3):141-148.
70. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant*. 1999;13(4):336-341. doi:10.1034/j.1399-0012.1999.130410.x

71. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):491-504. doi:10.2215/CJN.05081107
72. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):753-759. doi:10.1681/ASN.V114753
73. Dimitroulis D, Bokos J, Zavos G, et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplant Proc*. 2009;41(5):1609-1614. doi:10.1016/j.transproceed.2009.02.077
74. Kim N, Juarez R, Levy AD. Imaging non-vascular complications of renal transplantation. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(10):2555-2563. doi:10.1007/s00261-018-1566-4
75. Fananapazir G, Troppmann C. Vascular complications in kidney transplant recipients. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(10):2546-2554. doi:10.1007/s00261-018-1529-9
76. Aktas S, Boyvat F, Sevmis S, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Analysis of vascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(2):557-561. doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.007
77. Chen W, Kayler LK, Zand MS, Muttana R, Chernyak V, DeBoccardo GO. Transplant renal artery stenosis: clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Clin Kidney J*. 2015;8(1):71-78. doi:10.1093/ckj/sfu132
78. Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. *Ann Surg*. 1975;181(3):283-288. doi:10.1097/00000658-197503000-00007
79. Fananapazir G, McGahan JP, Corwin MT, et al. Screening for Transplant Renal Artery Stenosis: Ultrasound-Based Stenosis Probability Stratification. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(5):1064-1073. doi:10.2214/AJR.17.17913
80. Siskind E, Lombardi P, Blum M, et al. Significance of elevated transplant renal artery velocities in the postoperative renal transplant patient. *Clin Transplant*. 2013;27(2):E157-60. doi:10.1111/ctr.12075
81. Giustacchini P, Pisanti F, Citterio F, De Gaetano AM, Castagneto M, Nanni G. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. *Transplant Proc*. 2002;34(6):2126-2127. doi:10.1016/s0041-1345(02)02876-2
82. Schwarz A, Hiss M, Gwinner W, Becker T, Haller H, Keberle M. Course and relevance of arteriovenous fistulas after renal transplant biopsies. *Am J Transplant*. 2008;8(4):826-831. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02160.x
83. Harrison KL, Nghiem H V, Coldwell DM, Davis CL. Renal dysfunction due to an arteriovenous fistula in a transplant recipient. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5(6):1300-1306. doi:10.1681/ASN.V561300

84. Fananapazir G, Hannsun G, Wright LA, Corwin MT, Troppmann C. Diagnosis and Management of Transplanted Kidney Extrarenal Pseudoaneurysms: A Series of Four Cases and a Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(11):1649-1653. doi:10.1007/s00270-016-1425-z
85. Ye C, Li J, Liu X, et al. The incidence of cytomegalovirus and BK polyomavirus infections in kidney transplant patients receiving mTOR inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2023;43(6):552-562. doi:10.1002/phar.2799
86. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(2):286-295. doi:10.2215/CJN.15971020
87. Bal Z, Uyar ME, Tatal E, et al. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients: one center's experience. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3520-3523. doi:10.1016/j.transproceed.2013.08.098
88. Borriello M, Ingrosso D, Perna AF, et al. BK Virus Infection and BK-Virus-Associated Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Genes (Basel)*. 2022;13(7). doi:10.3390/genes13071290
89. Patel R, Paya C V. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(1):86-124. doi:10.1128/CMR.10.1.86
90. Bataille S, Moal V, Gaudart J, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(6):480-488. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00533.x
91. Jorgenson MR, Kleiboeker HL, Astor BC, et al. Seasonal variation of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2023;37(1):e14852. doi:10.1111/ctr.14852
92. Brochot E, Descamps V, Handala L, et al. BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):112.e1-112.e5. doi:10.1016/j.cmi.2018.07.027
93. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-1286. doi:10.1097/01.tp.0000156165.83160.09
94. Demey B, Descamps V, Presne C, et al. BK Polyomavirus Micro-RNAs: Time Course and Clinical Relevance in Kidney Transplant Recipients. *Viruses*. 2021;13(2). doi:10.3390/v13020351
95. Gilad S, Meiri E, Yogev Y, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One*. 2008;3(9):e3148. doi:10.1371/journal.pone.0003148

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

