

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
NEFROLOGIA

Transplante renal em recetores com estados de hipercoagulabilidade

Diana Maria Pires Maciel

M

2026



Transplante renal em recetores com estados de hipercoagulabilidade

Artigo de Revisão Bibliográfica

Autor: Diana Maria Pires Maciel

Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número de Estudante: 202005704

Endereço Eletrónico: up202005704@up.pt

Orientadora: 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

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Junho de 2026

Declaração de Integridade

Eu, Diana Maria Pires Maciel, número mecanográfico 202005704, declaro sob compromisso de honra, ter atuado com integridade na elaboração da presente tese. Confirmando que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri à prática de plágio.

Maio de 2026

Agradecimentos

Aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós, por acreditarem sempre em mim e pelo apoio incondicional, paciência e dedicação em todos os momentos.

Ao Tiago, por me contagiar com positividade e energia de personagem principal em tudo o que faço.

Aos meus amigos, por fazerem do Porto uma segunda casa que guardarei para sempre no coração.

À minha orientadora, Professora Doutora La Salete Martins, por despertar o meu interesse pela nefrologia, pelo aconselhamento e pela disponibilidade indispensável na realização desta dissertação.

Resumo

Introdução: O transplante renal é o tratamento de eleição da doença renal crónica terminal, melhorando significativamente a qualidade de vida e a sobrevida. Contudo, podem surgir complicações pós-transplante, nomeadamente a trombose vascular, uma causa importante de perda precoce do aloenxerto apesar de rara. A trombose pode também ocorrer sistemicamente, associando-se a elevada morbimortalidade. A sua fisiopatologia relaciona-se com a Tríade de Virchow — estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade — cujos fatores estão frequentemente presentes nos recetores de transplante renal. Nestes doentes, a teoria da fisiopatologia de eventos trombóticos é frequentemente descrita como “Two-hit”, em que existe um estado hipercoagulável prévio (“first-hit”) que é desencadeado por fatores relacionados com o transplante renal (“second-hit”). Assim, o reconhecimento deste estado multifatorial de hipercoagulabilidade é essencial, dado o impacto na sobrevida do aloenxerto e na definição de estratégias preventivas e terapêuticas adequadas.

Objetivo: Esta revisão tem como objetivo identificar fatores de risco de hipercoagulabilidade em transplantados renais, investigar e rever das consequências clínicas e desfechos no transplante, e definir estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce e analisar a evidência atual específicas de profilaxia com base em anticoagulação.

Metodologia: Análise de literatura científica disponível na base de dados MEDLINE-PubMed, e normas e orientações relevantes emitidas por entidades reconhecidas na área, como a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). A pesquisa foi conduzida entre setembro de 2015 e maio de 2026.

Conclusão: O TR é uma área em crescimento, com um peso crescente das complicações vasculares como a trombose do aloenxerto, que pode levar à perda precoce do órgão. Esta complicação resulta de um estado de hipercoagulabilidade multifatorial, envolvendo fatores do recetor (trombofilias, proteinúria nefrótica) e do próprio transplante, como a cirurgia e a imunossupressão. A teoria “two-hit” ajuda a explicar este processo, em que uma predisposição prévia é desencadeada por fatores perioperatórios. A tromboprofilaxia farmacológica permanece controversa devido à fraca evidência disponível, marcada por estudos pequenos, heterogêneos e com limitações metodológicas, não permitindo recomendações consistentes. Assim, a prevenção deve ser individualizada, baseada na estratificação do risco trombótico e

hemorrágico, com vigilância clínica e laboratorial apertada no pós-operatório, permitindo detecção e intervenção precoces.

Palavras-chave: “Kidney Transplantation”, “Thrombosis”, “Thrombophilia”, “Anticoagulants”.

Abstract

Introduction: Renal transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease, significantly improving quality of life and survival. However, post-transplant complications can arise, namely vascular thrombosis—an important, though rare, cause of early allograft loss. Thrombosis can also occur systemically, associated with high morbidity and mortality. Its pathophysiology relates to Virchow's Triad (venous stasis, endothelial injury, and hypercoagulability), factors which are frequently present in RT recipients. In these patients, the theory of the pathophysiology of thrombotic events is often described as “Two-hit”, where a prior hypercoagulable state (“first-hit”) is triggered by factors related to the renal transplant (“second-hit”). Thus, recognizing this multifactorial state of hypercoagulability is essential, given its impact on allograft survival and the definition of appropriate preventive and therapeutic strategies.

Objective: This review aims to identify hypercoagulability risk factors in kidney transplant recipients, investigate and review clinical consequences and transplant outcomes, define strategies for prevention, diagnosis, and early treatment, and analyze current evidence specifically regarding anticoagulation-based prophylaxis.

Methodology: Analysis of literature in MEDLINE-PubMed and KDIGO guidelines between September 2015 and May 2026.

Conclusion: Renal transplantation is a growing field, with an increase weight of vascular complications such as allograft thrombosis, which can lead to early organ loss. This complication results from a multifactorial hypercoagulable state, involving recipient factors (thrombophilias, nephrotic proteinuria) and the transplant process itself, including surgery and immunosuppression. The 'Two hit' theory helps explain this process, where a prior predisposition is triggered by perioperative factors. Pharmacological thromboprophylaxis remains controversial due to weak available evidence, marked by small, heterogeneous studies with methodological limitations, which do not allow for consistent recommendations. Thus, prevention must be individualized, based on thrombotic and hemorrhagic risk stratification, with close clinical and laboratory monitoring in the postoperative period to enable early detection and intervention.

Key-words: “Kidney Transplantation”, “Thrombosis”, “Thrombophilia”, “Anticoagulants”.

Lista de abreviaturas:

AAF: anticorpos antifosfolípidos

AAS: ácido acetilsalicílico

aB2GP1: anti- β 2-glicoproteína 1

aCL: anti cardiolipina

aL: anticoagulante lúpico

ARA II: antagonistas dos recetores da angiotensina

AVC: acidente vascular cerebral

CMV: citomegalovirus

CsA: ciclosporina

DAP: doença arterial periférica

DCV: doença cardiovascular

DRC-T: doença renal crónica terminal

DRPQ-AD: doença renal poliquística autossómica dominante

DM: diabetes melitus

EAM: enfarte agudo do miocárdio

EPT: eritrocitose pós transplante

FRCV: fatores de risco cardiovasculares

FVL: fator de V Leiden

HBPM: heparina de baixo peso molecular

HNF: heparina não fracionada

HTA: hipertensão arterial

ICN: inibidores da calcineurina

IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina II

INR: International Normalized Ratio

iP2Y12: inibidores do recetor P2Y12

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LES: lúpus eritematoso sistémico

LRA: lesão renal aguda

MAT: microangiopatia trombótica

MMF: micofenolato de mofetil

PAI-1: Inibidor 1 do ativador do plasminogénio

RTR: recetor de transplante renal

SAAF: síndrome de anticorpos antifosfolípidos

TEV: tromboembolismo venoso

TEP: tromboembolismo pulmonar

TFG: taxa de filtração glomerular

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada

TR: transplante renal

TSFR: terapêutica de substituição da função renal

TVP: Trombose venosa profunda

Índice

Declaração de Integridade.....	ii
Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas:	vi
Lista de tabelas	x
Lista de figuras.....	x
Introdução	1
Objetivos.....	2
Metodologia	2
1. Eventos trombóticos em recetores de transplante renal	3
1.1. Trombose venosa e arterial do aloenxerto	3
1.1.1. Manifestações clínicas	3
1.1.2. Diagnóstico	4
1.1.3. Tratamento	5
1.2. Microangiopatia trombótica	7
1.3. Eventos tromboembólicos	8
2. Etiologia da trombose em recetores de transplante renal	9
3. O recetor com estado de hipercoagulabilidade pré-transplante.....	10
3.1. Doença renal crónica.....	10
3.1.1. Alterações na hemostase e coagulação na doença renal crónica terminal	10
3.1.2. Etiologia da DRC-T.....	12
3.1.3. Modalidade de diálise prévia	13
3.2. Trombofilias.....	14
3.2.1. Rastreio de trombofilias em contexto da transplantação renal	16
3.3. Outros fatores de risco associados ao recetor	17
4. Fatores promotores de hipercoagulabilidade relacionados com o transplante renal	18

4.1.	Procedimento cirúrgico, rim transplantado e pós-operatório	18
4.2.	Dador	19
4.3.	Recorrência de doença renal.....	20
4.4.	Uso de imunossupressores.....	21
4.5.	Infeção por Citomegalovirus	22
4.6.	Eritrocitose pós-transplante.....	23
4.7.	Neoplasias	24
4.8.	Rejeição aguda	25
5.	Estratégias de prevenção	25
5.1.	Gestão do risco hemorrágico e risco trombótico	26
5.2.	Gestão da toma de fármacos anti trombóticos por outros motivos	27
5.3.	Estratégias de tromboprofilaxia farmacológica em recetores de transplante renal.	28
5.3.1.	Estratégias de tromboprofilaxia farmacológica em recetores de transplante renal com trombofilias conhecidas	30
5.4.	Outras medidas preventivas.....	32
6.	Conclusão	33
	Apêndice	35
	Bibliografia	43

Lista de tabelas

Tabela I: Fatores de risco sugeridos para trombose do aloenxerto e eventos tromboembólicos

Tabela II: Trombofilias hereditárias e adquiridas

Tabela III: Critérios para o rastreio de trombofilias pré-transplante

Tabela IV: Abordagem ao rastreio de trombofilias pré-transplante

Tabela V: Score de risco de Caprini (versão 2013)

Tabela VI: Estratificação do risco de acordo com o modelo de avaliação de risco de Caprini e medidas de trombopprofilaxia recomendadas.

Tabela VII: Escala de avaliação de risco tromboembólico: CHA₂DS₂VA.

Tabela VIII: Escala de avaliação de risco hemorrágico: HAS-BLED.

Tabela IX: Categorias de risco e duração de anticoagulação recomendada após um evento de TEV, baseadas nas guidelines 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS).

Tabela X: Profilaxia primária e secundária de eventos trombóticos na SAAF baseadas nas guidelines: 2019 EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Tabela XI: Recomendações para gestão peri-operatória de fármacos antiagregantes e antiplaquetários.

Lista de figuras

Figura 1: Alterações hemostáticas em doentes renais crónicos terminais, na cirurgia do TR e em recetores de TR.

Introdução

O transplante renal (TR) é o tratamento de eleição na doença renal crónica (DRC) em estágio terminal (DRC-T), melhorando significativamente a qualidade de vida e a sobrevivência¹⁻⁶. O primeiro TR bem-sucedido foi realizado por Joseph Murray em 1954^{3,4,7}. Atualmente, é o transplante de órgão sólido mais realizado^{4,6}.

As complicações relacionadas com o transplante são fatores determinantes que influenciam a sobrevivência do aloenxerto⁸. Os desfechos melhoram significativamente ao longo dos anos devido à melhoria da técnica cirúrgica, preservação do órgão e novos avanços na terapêutica de indução com anticorpos e imunossuppressores^{3,9-11}. Antes da década de 1980, a rejeição era a causa mais comum de perda do aloenxerto. Contudo, devido ao uso de imunossupressão eficaz, a taxa de rejeição diminuiu drasticamente, o que leva a um maior foco nas complicações vasculares como causas de perda precoce do aloenxerto, nomeadamente a trombose vascular^{4,5,7}. A trombose vascular do aloenxerto pode ocorrer em até 8.2%¹. Apesar de rara, representa uma causa importante de perda precoce do aloenxerto, sendo que alguns estudos apontam como sendo a principal causa no 1º ano após o transplante^{2,12-15}.

Rudolph Virchow descreveu a existência de determinados fatores envolvidos no desenvolvimento de trombose, conhecida como a Tríade de Virchow – estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade – cuja presença aumenta significativamente o risco. Para além de aspetos relacionados com o procedimento cirúrgico, com o aloenxerto e com o dador, nos recetores de TR (RTR) existe uma grande complexidade de fatores a ter em conta¹². Nestes doentes, a teoria da fisiopatologia de eventos trombóticos é frequentemente descrita como “*two-hit*”, em que existe um estado hipercoagulável prévio (“*first-hit*”) que é desencadeado por fatores relacionados com a transplantação renal (“*second-hit*”).

A identificação e estratificação do risco dos doentes transplantados renais, prevenção, diagnóstico e a intervenção precoce são essenciais para diminuir a morbilidade e mortalidade associada a estes eventos trombóticos¹².

Objetivos

Esta revisão tem como objetivo identificar fatores de risco de hipercoagulabilidade em transplantados renais, investigar e rever das consequências clínicas e desfechos no transplante, e definir estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce e analisar a evidência atual específicas de profilaxia com base em anticoagulação. Este tema será revisto com base na evidência atual, com o objetivo de reunir a informação pertinente de forma clara e objetiva, tendo sempre em conta que permanece na literatura alguma controvérsia sobre como orientar estes doentes, sendo que não existem evidências de alta qualidade sobre os benefícios de determinadas abordagens.

Metodologia

A presente revisão narrativa baseia-se na análise de literatura científica disponível na base de dados MEDLINE-PubMed, sendo esta a principal fonte de informação. Foram utilizados descritores MeSH específicos para o tema em estudo, nomeadamente: “Kidney Transplantation”, “Kidney Transplant Recipients”, “Thrombosis”, “Thrombophilia”, “Anticoagulation”. Foram apenas analisados artigos científicos em língua inglesa. Foram apenas incluídos estudos com população adulta. Não foi definido um limite temporal na seleção dos artigos, permitindo a inclusão de estudos mais antigos devido à sua pertinência histórica e quando consideradas relevantes, embora se tenha favorecido a evidência científica mais atual. Adicionalmente, foram ainda consultadas as normas e orientações relevantes emitidas por entidades reconhecidas na área, como a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), com contributo significativo para a prática clínica e investigação nesta área. A pesquisa foi conduzida entre setembro de 2025 e maio de 2026.

1. Eventos trombóticos em recetores de transplante renal

Os eventos trombóticos são consequências clínicas da hipercoagulabilidade. Incluem não apenas o tromboembolismo pulmonar (TEP) ou trombose venosa profunda (TVP), mas também trombose da veia e artéria renal do aloenxerto ou microangiopatia trombótica (MAT) que podem comprometer a sua sobrevivência ^{13,16}.

1.1. Trombose venosa e arterial do aloenxerto

As complicações trombóticas representam uma causa significativa de perda do enxerto, com diversos estudos a colocar a trombose como a principal causa de perda do enxerto no período precoce pós-transplante ^{2,5,12,13,15}. Apesar de rara, é geralmente devastadora, tipicamente resultando em perda do transplante ^{3,4,17-19}. Estima-se que a trombose vascular leva a perda de 2% do total dos aloenxertos ²⁰.

Dado o mau prognóstico, o diagnóstico e tratamento precoces são essenciais para aumentar as chances de sobrevivência do transplante, sendo os desfechos altamente dependentes do tempo até à intervenção ¹⁰.

1.1.1. Manifestações clínicas

A trombose venosa do aloenxerto tem uma incidência na literatura que varia entre os 0.3% a 4.2% ^{10,18}. Ocorre tipicamente no período pós-operatório precoce, com um pico de incidência nas primeiras 48 horas ^{10,13,19}. Estima-se que 80% dos casos ocorrem no 1º mês ¹¹. A apresentação clínica inicial inclui oligúria ou anúria súbita, hipertensão arterial (HTA), hematúria e diminuição da função do aloenxerto, com dor e edema do enxerto. Para além da perda, pode progredir para rutura do enxerto, hemorragia e choque, e pode haver complicações embólicas que aumentam a mortalidade ¹⁸. Em casos crónicos, tem habitualmente uma apresentação mais insidiosa, inicialmente assintomático e com deterioração progressiva da função renal ^{10,13,21,22}. Na maioria dos casos, a trombose da veia renal ocorre localmente, porém, pode estender-se para o sistema venoso do membro inferior ipsilateral. Pode ainda ser uma TVP do membro inferior, sobretudo do setor ilio-femoral, que se pode estender proximamente, levando a obstrução da anastomose e trombose da veia renal ^{8,23}.

A trombose arterial do aloenxerto é menos frequente, com uma incidência estimada na literatura de 0.4% ¹⁰. Ocorre tipicamente no período pós-operatório precoce. A apresentação clínica é semelhante, com oligúria ou anúria súbita, HTA e declínio da função renal do enxerto com lesão renal aguda (LRA). Pode ocorrer dor e edema no local do aloenxerto, menos frequente do que na trombose venosa. A apresentação clínica é mais insidiosa e o prognóstico melhor quando a trombose poupa o tronco comum da artéria renal e afeta apenas ramos mais distais, resultado em enfartes segmentares. Em casos mais raros, em que ocorre mais tardiamente, podem ocorrer enfartes focais assintomáticos com cicatrizes que dificultam o diagnóstico ^{3,10,13}.

1.1.2. Diagnóstico

As guidelines da Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomendam vigilância clínica e laboratorial regular após o transplante renal, para detecção precoce de alterações e prevenção de complicações associadas ao período pós-transplante ²⁴. Está recomendada a monitorização do débito urinário até estabilização da função do aloenxerto, bem como a avaliação seriada da creatinina sérica e da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), cujos valores ao fim de um ano têm valor preditivo do sucesso do transplante. A proteinúria deve ser avaliada através da relação albumina/creatinina urinária. A ecografia renal com doppler é sugerida como exame de imagem de eleição, dado permitir identificar grande parte das complicações responsáveis por disfunção do aloenxerto ²⁴. Este método possibilita ainda o rastreio de alterações estruturais, como obstruções urinárias, coleções perinéfricas, estenose ou trombose vascular, sendo um exame não invasivo, rápido, acessível e sem radiação ionizante ^{8,10,21,25}. A monitorização ecográfica seriada permite ainda comparação evolutiva das alterações do aloenxerto em contexto de disfunção ²⁴.

As manifestações clínicas da trombose vascular do aloenxerto são inespecíficas, exigindo elevado grau de suspeição diagnóstica ^{1,12}. A presença de disfunção precoce do aloenxerto, sobretudo nas primeiras duas semanas após o transplante, particularmente se associada a oligúria ou anúria súbita, deve levantar esta suspeita ¹⁸. Os exames de imagem assumem papel fundamental no diagnóstico. A ecografia com doppler é o principal método diagnóstico, permitindo avaliação dos vasos transplantados, da vasculatura hilar e do parênquima renal ^{7,26}.

Outros exames complementares podem ser utilizados para confirmação diagnóstica. A angiografia e venografia constituem o gold standard, embora sejam técnicas invasivas e

associadas ao risco de nefrotoxicidade pelo contraste iodado, sendo reservadas sobretudo para casos em que se pondera intervenção vascular ⁸.

Na trombose venosa aguda, a ecografia pode revelar um rim com tamanho aumentado, edema, com diminuição da ecogenicidade e perda da diferenciação corticomedular. Pode existir fluido perinéfrico associado a hematomas devido à hipertensão venosa. No doppler observa-se tipicamente ausência de fluxo venoso e aumento da resistência arterial. Pode visualizar-se um trombo ecogénico intravenoso na veia renal. Em estudos de contraste, há um realce ausente ou atrasado do parênquima e defeito de preenchimento da veia renal, ou mesmo extensão do trombo para a veia ilíaca ipsilateral ^{3,4,10,21,22}.

Na trombose arterial, os achados dependem da extensão da oclusão. Inicialmente, aloenxerto pode ter uma aparência e tamanho normal, tornando-se posteriormente hipoecoico e mais fino nas áreas enfartadas. O doppler mostra a ausência de fluxo arterial na artéria renal e defeitos de preenchimento intraluminais nessas áreas. As imagens obtidas por TC, RMN e angiografia, evidenciam ausência de perfusão nas áreas enfartadas e pode ser possível visualizar a obstrução abrupta da artéria renal ^{2,3,10,12}.

Importa considerar diagnósticos diferenciais que podem cursar com sintomas semelhantes ¹³. Além disso, a presença isolada de fluxo arterial diastólico ausente ou invertido no ecodoppler não é específica de trombose, podendo ocorrer noutras condições, incluindo rejeição aguda, necrose tubular aguda, hematoma e torção vascular se nos primeiros 30 dias após o transplante; e rejeição, glomerulosclerose ou diminuição do débito cardíaco se surgir mais tardiamente ^{4,10,21}.

1.1.3. Tratamento

Após estabelecido o diagnóstico de trombose vascular do aloenxerto, a intervenção é urgente, uma vez que a sua perda é extremamente frequente ^{11,21,27}. O tratamento precoce é essencial para assegurar a função do aloenxerto ¹.

Um estudo multicêntrico realizado em França a descrever a abordagem da trombose venosa do aloenxerto, reportou uma incidência de 1.4%, que levou à sua perda em 86.4%. Os doentes que apresentaram trombose intraoperatória, à data da alta tinham uma percentagem de

aloenxertos funcionantes de 62.5%, superior aos 8.1% em doentes que tiveram uma trombose no período pós-operatório precoce. Isto reforça a importância da intervenção imediata ²².

O tipo de conduta depende do tipo de trombose, se arterial ou venosa, da sua extensão e do tempo de apresentação. Porém, de ressaltar que até à data, ainda não existem recomendações fortes relativas a abordagem a ter em casos de trombose vascular ²².

Na maioria dos casos de trombose venosa, é necessária uma laparotomia com exploração cirúrgica urgente. Nos casos em que há viabilidade do aloenxerto, o procedimento de escolha é a trombectomia por venotomia renal com possibilidade de correção da anastomose. Nos casos em que a necrose já está estabelecida, é necessária nefrectomia do aloenxerto. A abordagem cirúrgica é preferível uma vez que facilita a avaliação da etiologia da trombose e permite a correção de complicações da técnica cirúrgica ^{11,13,21,22}. É sobretudo usada e recomendada em casos de trombose precoce do aloenxerto, possíveis complicações resultantes técnica cirúrgica e desta forma permite a correção. No entanto, em casos de trombose tardia, a taxa de sucesso desta técnica é baixa ²⁶. Em casos de trombose venosa do aloenxerto tardia, já foram reportados casos de sucesso com tratamentos endovasculares mecânicos e químicos, combinados ou não com anticoagulação sistémica ^{8,26}.

A trombose da artéria renal tem um prognóstico ainda mais reservado, sendo muitas vezes irreversível e em casos de enfarte completo, geralmente requer nefrectomia, sendo frequentemente impossível salvar o aloenxerto, dada a baixa tolerância a isquemia ^{2,4,27}. Técnicas endovasculares como trombólise intra-arterial mediada por cateter com ou sem angioplastia percutânea ou colocação de stent, já foram reportadas como opções em casos de trombose parcial, arterial segmentar ou se a cirurgia não for possível ³. No entanto, o sucesso exato destas técnicas ainda não está bem estabelecido ^{11,13}.

Durante a cirurgia aberta, pode ser realizada biópsia renal, se permanecer o enxerto. O rim trombosado e removido deve ser examinado histopatologicamente para excluir rejeição como evento primário ⁷.

Não existe um ponto de corte exato em que uma técnica se torna preferível a outra, embora se sugira abordagem cirúrgica aberta nos primeiros 10–14 dias pós-operatórios e técnicas endovasculares ou trombólise sistémica após esse período. A escolha terapêutica deve considerar os riscos e benefícios de cada procedimento. A trombectomia cirúrgica associa-se a

riscos anestésicos e infecciosos, particularmente relevantes em RTR sob imunossupressão. Em fases mais tardias após o transplante, a presença de aderências pode também dificultar o procedimento. A terapêutica trombolítica apresenta risco hemorrágico, exigindo utilização criteriosa. Comparativamente à trombólise sistêmica, a trombólise endovascular dirigida por cateter permite acesso direto ao vaso trombosado, aumentando a eficácia e reduzindo o risco hemorrágico associado a doses mais elevadas e prolongadas de agentes trombolíticos^{8,23,26}. Adicionalmente, permite o acesso para potenciais intervenções adicionais como venoplastia ou colocação de stent, e conjugação destas duas técnicas permite reduzir a dose e duração dos agentes trombolíticos²³.

As técnicas endovasculares apresentam risco de lesão da anastomose pelo uso de dispositivos^{21,26}. Devem ser evitadas nos primeiros 10-14 dias após o transplante, período em que as anastomoses ainda estão imaturas e vulneráveis, com risco elevado de hemorragia¹⁻³. Existe maior evidência da sua utilização em casos de trombose venosa do aloenxerto subaguda ou crônica²⁶. No entanto, é de ressaltar que não existem estudos randomizados controlados que comparem diretamente a eficácia, riscos e benefícios das diferentes modalidades terapêuticas.⁸.

1.2. Microangiopatia trombótica

A microangiopatia trombótica (MAT) após o TR é uma entidade clínica complexa e multifatorial, com uma incidência reportada entre 0,8% e 14% dos receptores²⁸⁻³⁰.

Clinicamente, pode manifestar-se de forma sistêmica, pela tríade clássica – anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e LRA – ou de forma localizada, manifestando-se pela deterioração da função renal do aloenxerto. O diagnóstico é confirmado por biópsia renal^{28,31}.

A patogênese da MAT no transplante assenta na hipótese de "*multiple hits*", onde uma predisposição genética (variantes em genes como CFH, CFI ou CFHR3), interage com gatilhos ambientais, tais como a lesão de isquemia-reperfusão, infecções virais e a toxicidade endotelial dos inibidores da calcineurina (ICN) ou de mTOR. Neste contexto multifatorial, a síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAAF) assume uma relevância crítica, sendo uma causa conhecida

de DRC-T que apresenta um elevado risco de recorrência pós-transplante, manifestando-se através de trombooses vasculares e lesões de MAT no enxerto ²⁸⁻³⁰.

O tratamento exige uma abordagem individualizada, avaliando e tratando os fatores desencadeantes, e plasmaferese. Porém, esta última é por vezes ineficaz na recuperação da função renal. O bloqueio do complemento com eculizumab tem emergido com um papel importante, demonstrando ser eficaz na prevenção de recorrência em doentes de alto risco e tratamento de casos refratários de MAT estabelecida, permitindo a reversão da lesão endotelial e preservação do aloenxerto ^{28,29}

1.3. Eventos tromboembólicos

Importa reconhecer que os eventos trombóticos RTR podem não só ocorrer a nível local no aloenxerto, mas também pode ocorrer tromboembolismo venoso (TEV), nomeadamente a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). São causas maior de mortalidade e morbilidade pós-operatória ^{32,33}.

Estudos demonstraram um aumento do risco de eventos tromboembólicos em RTR ⁵. Estas complicações podem ocorrer não só no período precoce pós-transplante, mas ao longo da vida do recetor, sendo mais frequentes entre o 4 e 6º mês após o transplante ^{34,35}. Verhave et al demonstrou que este risco é 8 vezes maior em RTR do que na população geral, e permanece mais elevado do que na população geral nos anos seguintes após o primeiro ano ³³, portanto um tempo de apresentação diferente em comparação com os restantes doentes cirúrgicos ³⁶.

A prevalência real destes eventos não é conhecida, sendo que os resultados entre estudos variam entre 0.6 e 25% ^{33,37}.

Está descrita uma alta taxa de recorrência após um primeiro episódio de TEV após a descontinuação de anticoagulação oral (ACO), comparado com doentes com função renal normal concordantes em idade, sexo e tipo de evento, e o tempo até à recorrência parece ser mais longo ³⁵. Poli et al demonstrou que 46.8% dos RTR tiveram recorrência após um primeiro episódio de TEV ³⁷.

2. Etiologia da trombose em recetores de transplante renal

Rudolph Virchow descreveu a existência da Tríade de Virchow – estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade – fatores cuja presença está bem estabelecida como a fisiopatologia por detrás do desenvolvimento de trombose ³².

Em RTR esta tríade manifesta-se de forma complexa através da teoria "two-hit", como antes explicado. Ou seja, a trombofilia é condição necessária, mas não suficiente, havendo um ambiente complexo associado ao transplante que predispõe a eventos trombóticos ^{16,38-40}.

Embora o risco tromboembólico nos primeiros três meses seja fortemente influenciado por fatores relacionados com a cirurgia e imobilização, a persistência de um risco elevado após este período em RTR, e alta taxa de recorrência após descontinuação da ACO, sugere uma hipercoagulabilidade intrínseca prolongada neste grupo de doentes ^{33,37} e a possibilidade de existirem alterações específicas em RTR que resultam num estado hipercoagulável multifatorial ^{12,23,26,33,37}.

Nos últimos anos, vários estudos têm sido conduzidos para tentar identificar os fatores de risco modificáveis e não modificáveis e alterações na coagulação ou fibrinólise a promover um estado pró-trombótico ².

Atualmente, a identificação de fatores de risco específicos permanece um desafio. A evidência disponível provém maioritariamente de estudos retrospectivos e descritivos, pelo que os resultados são controversos e muitas vezes discordantes, refletindo as diferentes práticas clínicas entre centros no que toca à seleção do recetor e gestão pós-operatória ⁴¹.

3. O recetor com estado de hipercoagulabilidade pré-transplante

3.1. Doença renal crónica

3.1.1. Alterações na hemostase e coagulação na doença renal crónica terminal

Os doentes renais crónicos podem apresentar complicações trombóticas e hemorrágicas, que refletem alterações significativas e complexas na hemostase e coagulação. No entanto, a fisiopatologia subjacente a essas alterações não está totalmente elucidada ^{25,42,43}.

Historicamente, nos doentes com DRC-T, a diminuição da TFG pode conduzir à síndrome urémica, com acumulação de ureia e toxinas urémicas que promovem disfunção plaquetária — nomeadamente defeitos de agregação e adesão — associando-se, assim, a um estado hipocoagulável e a um aumento do risco hemorrágico ^{14,25,32,35,42,44,45}. Estes doentes apresentam frequentemente doença cardiovascular (DCV) com toma de anti plaquetários e anticoagulantes que aumentam também o risco hemorrágico ^{14,46}.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários estudos que demonstraram que a DRC está paradoxalmente e simultaneamente associada a alterações pró-trombóticas, com estes doentes a apresentarem um estado de hipercoagulabilidade ^{14,42,47-49}.

Estudos demonstram que a disfunção renal, de forma independente de comorbilidades como a diabetes ou a obesidade, induz uma ativação progressiva da cascata de coagulação à medida que a TFGe diminui ⁵⁰. Reflete-se no aumento de fatores trombofílicos — como o fator de von Willebrand, fator VIII, fibrinogénio e D-dímeros ⁵⁰. — e numa associação direta entre o declínio da TFGe e o risco acrescido de eventos tromboembólicos venosos ⁵¹. Como resultado, o recetor de transplante renal atinge frequentemente o estágio 5 da DRC com um perfil hemostático desequilibrado, caracterizado por trombofilias adquiridas, por vezes com anticorpos antifosfolípidos (AAF) ⁵²⁻⁵⁴, e pelo défice de anticoagulantes naturais, nomeadamente a antitrombina III e as proteínas C e S ⁴³.

Este cenário é exacerbado em recetores com síndrome nefrótica, onde a excreção patológica de antitrombina III, o aumento compensatório da síntese de fibrinogénio e a hipofibrinólise mediada pelo aumento da expressão de inibidor 1 do ativador do plasminogénio

(PAI-1), consolidam um estado pró-trombótico sistémico que predispõe o aloenxerto a complicações vasculares precoces ^{45,51}.

A lesão endotelial intrínseca causada por doenças glomerulares e pela inflamação vascular crónica também contribuem para um ambiente pró-trombótico sistémico ⁵⁰. A deposição glomerular de fibrina em etiologias como a nefropatia IgA ou nefropatia membranosa (NM) ativa a cascata de coagulação intraglomerular ^{32,45,50}.

Do ponto de vista metabólico, a hiperhomocisteinémia é quase universal na DRC-T, presente em 85-100% dos doentes ^{12,25}. Promove stress oxidativo e disfunção endotelial ^{12,36}. Estas alterações também já foram descritas em RTR estáveis, após recuperação da função renal, o que indica que o transplante não normaliza completamente o metabolismo da homocisteína ^{5,35,55,56}. É fator de risco para eventos tromboembólicos em RTR ²⁹.

A trombose recorrente do acesso da hemodiálise é considerada a complicação mais comum e importante de um estado trombótico antes do transplante ⁵. A trombose arterial, associada à aterosclerose, pode apresentar-se como doença arterial periférica (DAP), enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) isquémico ⁵¹.

3.1.1.1. Existe correção após o transplante?

A evolução do perfil hemostático do recetor após o transplante é marcada por uma dicotomia entre a persistência da hipercoagulabilidade nos primeiros dias e a sua correção pela recuperação da função renal.

Autores defendem que durante o TR, as alterações da hemostase supracitadas são amplificadas ¹⁴ e podem persistir apesar de tromboprolifaxia farmacológica e recuperação da função renal ⁴². Nieuwenhuijs-Moeke et al., sugere que a persistência do estado hipercoagulável no período peri-operatório do TR se deve a mecanismos como a interação entre disfunção endotelial urémica pré-existente, ativação inflamatória sistémica induzida pela cirurgia e fenómenos de isquemia-reperfusão do enxerto, que levam a alteração sustentada dos processos hemostáticos ⁴⁷.

Porém, mais recentemente, outros autores sugerem que a hipercoagulabilidade em doentes renais crónicos pode ser corrigida dentro do primeiro mês após o transplante ^{12,45,51}. Cho et al

observou uma redução significativa na prevalência de fatores trombofilicos, de 80,9% para 47% ao 28.º dia pós-operatório, sugerindo que a restauração da TFG atenua a disfunção endotelial, sugerindo que a melhoria da função renal pode corrigir a hipercoagulabilidade nestes doentes relacionada com alterações trombofilicas associada a uremia e disfunção endotelial, apesar de haver outros fatores associados ao TR, como a imunossupressão, que podem aumentar o risco trombótico ²⁵. De notar que níveis elevados de fator VIII e IL-6 foram detetados em RTR, mais de um mês após o transplante, explicado por uma fase de resposta aguda associada ao procedimento cirúrgico ⁴³.

Com isto, podemos concluir que a maioria dos fatores trombofilicos é corrigida após o transplante.

3.1.2. Etiologia da DRC-T

A etiologia da DRC-T não é apenas um antecedente, e é plausível que possa igualmente desempenhar um papel nos desfechos do transplante ⁷.

Tendo em conta os mecanismos fisiopatológicos supracitados associados à DRC e à sua etiologia, estudos demonstraram diferenças na incidência de eventos trombóticos de acordo com a etiologia, e corroboraram a síndrome nefrótica como um dos responsáveis pela hipercoagulabilidade presente nestes doentes. Desta forma, podemos identificar doenças glomerulares que cursam com síndrome nefrótica como um dos “first-hit”, em que o doente apresenta um balanço hemostático comprometido, com fatores trombofilicos presentes.

A NM é um dos diagnósticos associados a trombose venosa do aloenxerto ^{8,21,57}. Esta patologia merece destaque pela sua elevada taxa de recorrência, entre 10-50% ⁵⁸. Fatores de risco identificados para a recorrência de são níveis elevados de anticorpos anti-PLA2-R antes do transplante, transplante de dador vivo e menor tempo em diálise antes do transplante ⁵⁸. Tendo em conta a elevada taxa de recorrência e as complicações pró-trombóticas associadas, com risco de perda do aloenxerto, torna-se pertinente avaliar o risco dos doentes. Filippone et al. e Gupta et al. sugerem que em doentes com NM como etiologia da DRC-T, os anticorpos contra o PLA2R devem ser avaliados no momento do transplante e de forma seriada posteriormente, e se os seus títulos persistirem ou aumentarem, deve ser realizada biopsia para diagnóstico e intervenção precoce ^{59,60}.

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é um diagnóstico frequentemente associado a trombose do aloenxerto ^{44,57}. Pode ser devido a sua associação com a SAAF ⁴⁴.

Estudos demonstraram um aumento do risco de trombose do aloenxerto em doentes com nefropatia diabética ^{7,13,44,61}. A trombose arterial do aloenxerto devido a complicações técnicas cirúrgicas é mais frequente em doentes diabéticos ⁶². A aterosclerose sistémica frequente nestes doentes pode desempenhar um papel ⁴⁴.

Porém, outros estudos não demonstraram uma correlação entre a incidência de eventos trombóticos e a etiologia subjacente da DRC-T ⁴¹.

3.1.3. Modalidade de diálise prévia

Quando os doentes renais atingem o estágio 5 da DRC, significa que a função residual do rim não consegue satisfazer as necessidades fisiológicas do doente, sendo necessária terapêutica de substituição da função renal (TSFR), como a diálise peritoneal, hemodiálise ou TR ⁷.

Não é consensual se há correlação dos desfechos do transplante de acordo com a modalidade de diálise prévia.

Alguns autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas na modalidade de diálise e o seu impacto na ocorrência de eventos trombóticos após o transplante ^{34,47,48}.

Outros sugerem que a diálise peritoneal demonstra um aumento do risco de eventos trombóticos após o transplante ^{17,44,63,64}. Os doentes tratados com diálise peritoneal parecem apresentar hipercoagulabilidade mais pronunciada. Os mecanismos através dos quais pode conduzir a trombose não estão exatamente elucidados, mas parece ser devido a anormalidades na hemostase, explicadas pela perda transperitoneal de proteínas anticoagulantes, aumento dos níveis de proteínas pró-coagulantes no plasma, como a apolipoproteína (a), fatores de coagulação II, VII, VIII, IX, X, XI e XII, aumento da atividade de PAI-1, e hipofibrinólise ^{7,8,12,13,17,21}.

Existem igualmente anormalidades pró-trombóticas associadas à hemodiálise ⁶⁵. Nampoory el al, observou que doentes sob hemodiálise que tiveram episódios de trombose do acesso vascular, apresentavam níveis de anticorpo anticoagulante lúpico (aL) aumentados, défices de proteína C e proteína S e resistência à proteína C ativada, comparativamente aos que não tinham

tido um episódio de trombose do acesso vascular, sugerindo uma relação direta entre hipercoagulabilidade e falência do acesso. Importante destacar que após o TR observou-se a correção das anormalidades referidas aproximadamente após nove meses⁶⁶. Este historial pode ser apontado como um marcador de hipercoagulabilidade antes do transplante, condicionando um risco acrescido de eventos trombóticos até as alterações serem corrigidas.

A duração da TSFR superior parece agravar a tendência pró trombótica. Cho et al. mostrou que a duração de TSFR em doentes com ≥ 1 fatores trombofilicos foi superior à de doentes sem fatores trombofilicos no período pré e pós-operatório, o que sugere que o prolongamento do tempo de diálise pode agravar a tendência pro-trombótica de doentes dialisados²⁵

Em suma, apesar da redução TFG ser o principal responsável pela fisiopatologia subjacente à hipercoagulabilidade nestes doentes, há evidencia que a diálise pode também contribuir²⁵, principalmente se de longa duração. A transplantação antes de qualquer técnica de diálise parece ser preferível de modo a evitá-la e aos riscos cardiovasculares associados, e apresenta uma melhor sobrevida do aloenxerto a longo prazo^{7,4444}

3.2. Trombofilias

A coagulação sanguínea é um processo complexo e finamente regulado, dependente do equilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes⁴⁵. A sua desregulação, causada por alterações nos fatores de coagulação, pode levar a um estado de hipercoagulabilidade e ao desenvolvimento de trombose. Neste contexto, trombofilias definem-se como estados de predisposição à trombose venosa e/ou arterial, resultantes de alterações hematológicas que promovem um estado de hipercoagulabilidade, podendo ser de natureza hereditária ou adquirida⁵. As principais trombofilias encontram-se na tabela II.

Embora a trombose venosa seja a manifestação mais comum, a trombose arterial pode também ocorrer, sendo menos frequente e estando sobretudo associada a formas adquiridas. Na sua fisiopatologia, a lesão endotelial assume um papel central, ao favorecer a ativação da cascata de coagulação e a subsequente formação de trombo⁶⁷.

As trombofilias são um fator de risco reconhecido para eventos trombóticos e o TR não é exceção. A associação entre trombofilia e trombose do aloenxerto é cada vez mais reconhecida

^{16,40,64,68,69}. Existe também um aumento do risco de rejeição aguda e perda precoce do aloenxerto ⁷⁰⁻⁷².

Estudos reportam uma prevalência de trombofilias entre 5% a 16% em RTR ⁷³.

Dentro das trombofilias hereditárias, é de destacar o fator de V Leiden (FVL) e a mutação da protrombina G20210A.

O FVL é a causa mais comum de trombofilia hereditária. É causado por uma mutação no gene do Fator V, que leva a aumento da resistência do fator Va à sua inativação pela proteína C ativada, com aumento da formação de trombina e perpetuação da cascata de coagulação e de um estado pro-trombótico ⁶⁷. O FVL é a causa de 90% dos casos de resistência à proteína C ativada ⁵. Em RTR, está associado a um risco aumentado de atraso na função do aloenxerto, eventos tromboembólicos, trombose venosa do aloenxerto, rejeição aguda e perda do aloenxerto, sobretudo em homozigóticos ^{5,8,74-76}. Apesar de não haver uma associação tão marcada, foram descritos casos de trombose arterial do aloenxerto e rejeição aguda ^{77,78}.

A mutação da protrombina G20210A é a segunda trombofilia hereditária mais comum. Nesta doença genética, existe uma mutação com alteração de um único nucleótido 20210 G > A do gene da protrombina, que leva ao aumento da sua formação ^{5,67}. Parece haver um aumento 3-4x maior do risco de trombose venosa na população geral ⁵. Os estudos que avaliam o impacto deste fator na incidência de eventos trombóticos em RTR são relativamente escassos e apresentam resultados inconsistentes ¹². A evidência disponível sugere uma associação com um risco aumentado de complicações trombóticas, bem como com a perda precoce do aloenxerto ^{71,79}.

Entre as trombofilias adquiridas, de destacar ainda a SAAF. É uma trombofilia imunomediada, caracterizada pela presença de AAF, que se ligam a antígenos localizados na membrana das células envolvidas na cascata de coagulação, como as plaquetas, monócitos e células endoteliais. Esta interação e interferência com o processo de coagulação é responsável pela hipercoagulabilidade presente nestes doentes ^{5,12,38,80,81}. Pode ser primária ou secundária, quando ocorre respetivamente, na ausência ou presença de outra doença autoimune sistémica, mais frequentemente o LES ^{39,67,82}. É caracterizada do ponto de vista clínico por tromboses venosas/arteriais recorrentes e morbidade obstétrica. A SAAF é reconhecida como uma causa relevante de lesão renal, ocorrendo em cerca de 9-10% dos casos, podendo envolver trombose em qualquer localização da vasculatura do órgão ^{38,39,52,53,67}. A forma catastrófica da SAAF

representa 1% dos casos, caracteriza-se por trombozes generalizadas associadas a falência multiorgânica, podendo igualmente afetar o rim, e apresenta uma taxa de mortalidade próxima dos 50% ^{38,67,82}. Em termos imunológicos, caracteriza-se pela presença de AAF em título intermédio-alto de forma persistente (em duas ou mais ocasiões, separadas por pelo menos 12 semanas), como o aL, anticorpos IgG e IgM anti cardiolipina (aCL) e anticorpos IgG e IgM anti- β 2-glicoproteína 1 (aB2GP1) suporta o diagnóstico ^{38,67,80}. O efeito deletério da presença de AAF no TR encontra-se bem estabelecido ^{12,39,52,53,83}. Estão associados a piores desfechos do TR incluindo maior incidência de trombose do aloenxerto venosa e arterial ^{12,13,54,80} ou MAT ⁸², bem como perda do aloenxerto ^{80,83,84} e trombozes sistêmicas ^{43,80,85}. Adicionalmente, o desenvolvimento de AAF positivos no período pós-transplante, cuja patogénese é desconhecida, tem sido relacionado com a ocorrência de rejeição aguda ⁵².

Reconhecendo as trombofilias como uma causa relevante de eventos trombóticos, rejeição aguda e perda do aloenxerto, persistem duas questões centrais que permanecem sem orientação clara: que estratégia de rastreio implementar e em que população, e que medidas de profilaxia adotar para prevenir eventos trombóticos em doentes de alto risco.

3.2.1. Rastreio de trombofilias em contexto da transplantação renal

A identificação precoce de trombofilias nos RTR é fundamental, dado o seu impacto potencial na sobrevida do aloenxerto e na influência na decisão de estratégias preventivas e terapêuticas específicas, com o objetivo de reduzir a incidência de eventos trombóticos ^{2,71,73,86}. No entanto, não existe consenso em relação à seleção dos doentes para rastreio laboratorial. Surgem questões relacionados com o custo do rastreio, a baixa prevalência de trombofilias na população geral, e em particular a existência de doentes com AAF positivos laboratorialmente, mas sem história de eventos, os quais parecem apresentar baixo risco ^{38,68,73}.

Bahri et al conduziu um estudo prospetivo para verificar se um rastreio universal antes do transplante, com achados laboratoriais trombofilicos positivos, poderia prever eventos trombóticos nos dois primeiros anos após o transplante. Concluíram que não existe uma associação significativa entre os fatores trombofilicos positivos e ocorrência de eventos, sendo que a maioria ocorreu em doentes sem fatores trombofilicos, pelo que o rastreio universal não oferece benefícios clínicos em prever o risco de trombose pós-operatória ⁷³. Outros autores corroboraram esta hipótese, defendendo que o rastreio apresenta elevado número de falsos

positivos e conduzindo a anticoagulação peri operatória desnecessária com aumento do risco hemorrágico ^{5,12,20}.

Segundo as guidelines mais recentes da KDIGO, o rastreio de trombofilias deve incluir inicialmente uma história clínica detalhada, de modo a identificar os doentes em risco, com história pessoal de eventos trombóticos ou história familiar, e se esta for positiva, pode estar indicado uma avaliação laboratorial para averiguar a presença de trombofilias ^{5,20}. Também está indicada a pesquisa de AAF em doentes com LES antes do transplante⁸⁷.

Relativamente à avaliação do risco dos doentes, Morales et al avaliou o papel dos AAF, em particular o isótipo IgA aβ2GP1, como biomarcador preditivo de trombose do enxerto em transplantados renais. Os resultados demonstraram que a sua presença no período pré-transplante constitui um fator de risco independente e significativo para trombose precoce do enxerto. Apesar de os critérios clássicos da SAAF privilegiarem os isótipos IgG e IgM, o IgA isolado revelou-se clinicamente relevante em doentes renais crónicos, sendo frequentemente o único marcador detetável antes da ocorrência eventos trombóticos. Estes achados sugerem a necessidade de expandir a avaliação imunológica pré-transplante para além dos biomarcadores convencionais, de modo a identificar os doentes de alto risco e melhorar as estratégias preventivas ⁶¹. A presença de IgA aβ2GP1 também já tinha sido anteriormente descrita, em doentes hemodialisados, como fator de risco para eventos trombóticos e mortalidade cardiovascular ⁸⁸.

As informações relativas ao rastreio de trombofilias encontram-se nas tabelas III e IV.

3.3. Outros fatores de risco associados ao recetor

Outros fatores de risco relacionados com o recetor que estão associados a um aumento da suscetibilidade trombótica incluem a presença de FRCV. A HTA, DM, dislipidemia, e obesidade, implicam risco trombótico que pode ser amplificado pelos efeitos metabólicos dos imunossupressores ⁸⁹. A idade avançada do recetor, associada normalmente a aterosclerose mais marcada, é outro fator de risco descrito ^{7,8,21,90}.

4. Fatores promotores de hipercoagulabilidade relacionados com o transplante renal

Como já referido, em RTR, de acordo com a teoria “two-hit”, é o ambiente biológico complexo associado ao transplante renal que fornece o estímulo final para a formação do trombo. O período peri-operatório representa o momento crítico inicial em que a predisposição trombofílica prévia (first-hit) pode encontrar este desencadeante (second-hit) para a ocorrência de eventos trombóticos.

O “second-hit” corresponde a um conjunto de mecanismos fisiopatológicos que alteram o equilíbrio hemostático. Pode dever-se não apenas à cirurgia de transplantação, mas também a outros fatores específicos relacionados com o TR que promovem alterações hemostáticas, metabólicas e imunológicas. Assim, o transplante atua como o catalisador que transforma uma predisposição num evento clínico potencialmente devastador para o aloenxerto.

4.1. Procedimento cirúrgico, rim transplantado e pós-operatório

Um tempo de isquemia fria prolongado (> 24 horas) pode potenciar trombogenicidade do endotélio ou resultar em necrose tubular aguda e edema do aloenxerto, com diminuição da perfusão e trombose ^{9,16,21}.

Revendo o próprio procedimento cirúrgico, o trauma cirúrgico com lesão da íntima, dificuldades na técnica de anastomose, nomeadamente na angulação ou alinhamento dos vasos ou presença de disparidades no seu tamanho podem contribuir para a ocorrência de eventos trombóticos ^{13,27}.

A presença de múltiplos vasos no rim transplantado, que são mais finos, também parece ter um papel ^{13,21,41}. No entanto, num estudo retrospectivo que analisou a incidência de trombose do aloenxerto devido a dificuldades técnicas nas primeiras 14 semanas, verificou-se que nenhum dos casos apresentava múltiplas artérias renais ⁶².

Em particular, transplante de rim direito parece condicionar um aumento do risco, possivelmente devido a fatores anatómicos como a presença de uma veia renal curta, com necessidade de maior tempo de anastomose, e uma artéria renal longa, mais suscetível de torção e mais difícil de posicionar ^{21,41,91}. Um estudo caso controlo que avaliou casos de trombose

vascular durante o primeiro mês após o transplante, comparando com outros recetores com o mesmo dador, revelou que apenas o transplante de rim direito foi fator de risco para trombose precoce do aloenxerto, representando 80% dos casos de trombose ⁹¹. No entanto, outros estudos não demonstraram um aumento do risco no transplante de rim direito ^{41,62,92}. De notar que uma veia renal longa é igualmente um fator de risco para trombose venosa do aloenxerto, com maior risco de torção ^{2,3,13,21}.

Outro fator de risco são transplantes contralaterais, em que se coloca o rim esquerdo na fossa ilíaca direita e vice-versa, aumentando o risco de compressão da veia renal pela artéria renal ^{8,21}.

Também podem ocorrer outras complicações como coleções de fluído, sendo as mais frequentes no período pós-operatório precoce o hematoma ou linfocelo, que são comuns após o TR e que podem levar a compressão de estruturas como vasos renais e aumentar o risco de trombose ^{15,21}.

Estas dificuldades técnicas cirúrgicas, por vezes difíceis de contornar, podem levar ao uso de angiografia e angioplastia para o diagnóstico e tratamento, com possível trauma endotelial na artéria renal, aumentando particularmente o risco de trombose arterial ^{13,27}.

A instabilidade hemodinâmica peri ou pós-operatória cirúrgica também é um fator de risco, a hipovolémia e desidratação podem levar a hipoperfusão, LRA e trombose ^{7,13,15,21,38}.

O atraso na função renal do aloenxerto também parece estar relacionado com a ocorrência de eventos trombóticos ^{9,13}.

Mencionar também fatores relacionados com o pós-operatório, transversais a procedimentos cirúrgicos, em que existe um período de recuperação que requer maior tempo de imobilização, contribuindo para a estase sanguínea e formação de coágulos. A imobilização aumenta em 10 vezes o risco de eventos em hospitalizações prolongadas ^{33,37}.

4.2. Dador

Tendo em conta o alargamento dos critérios de dadores, crê-se que a incidência e complicações trombóticas irá aumentar ¹⁹.

A idade avançada do dador, possivelmente devido a hipotensão em conjunto com lesões de isquemia-reperfusão e presença de aterosclerose parece contribuir para o risco de trombose ^{13,16,21,38,44,62,93}. Um estudo concluiu que a presença de ateroma na artéria renal do dador foi o único fator de risco independente associado ao risco de trombose vascular do aloenxerto ⁹⁴. O risco de trombose arterial é superior em transplantes de dador cadáver e dadores nos extremos de idade ³⁸.

Apesar de historicamente, o transplante de dador cadáver estar associado a aumento do risco, existem estudos que não demonstraram esta associação ³³.

Um estudo identificou o sexo masculino do dador como fator de risco para trombose da veia renal ¹⁷ e outro para eventos tromboembólicos ⁹⁵. Existem dados são contraditórios ⁴⁴.

4.3. Recorrência de doença renal

A proteinúria recorrente após o transplante é um fator de risco para eventos tromboembólicos ⁵.

A NM pode ocorrer no RTR como recorrência da doença ou de novo. A maioria dos casos ocorre após mais de um ano do transplante, mas pode ocorrer mais precocemente ⁵⁹. É a causa mais comum de síndrome nefrótica após o TR, sendo uma complicação tardia do transplante ^{26,58}. Alguns casos apresentam-se com proteinúria nefrótica, mas uma parte significativa apresenta-se com proteinúria sub-nefrótica, e por vezes assintomática ⁵⁹.

A recorrência ocorre em 10-50% dos casos após o TR, e dentro de 10 anos, 50% têm perda do aloenxerto, com a maioria a ocorrer nos primeiros 2 anos ⁵⁸. As recorrências têm menor probabilidade de remissão comparado com a doença primária ⁵⁹. Como já referido, em doentes com nefropatia membranosa como etiologia da DRC-T autores sugerem que os anticorpos contra o PLA2R devem ser avaliados de forma seriada para diagnóstico e tratamento precoce ^{59,60}.

Estão descritos casos de trombose venosa do aloenxerto no contexto de nefropatia membranosa de novo ^{26,96}. Esta tem uma incidência estimada de 1-2% do total dos aloenxertos funcionantes ^{26,59,96}. Pode ocorrer por causa primária, se os anticorpos anti-PLA2-R estiverem presentes, ou causas secundárias como infeções, doenças auto-imunes,

tumores sólidos e fármacos ⁵⁸. De destacar a associação a infeções virais como hepatite B ou C. Deste modo, é essencial descartar causas secundárias de nefropatia membranosa, especialmente infeções víricas e malignidade ⁵⁹.

4.4. Uso de imunossupressores

No processo de transplantação renal, é necessário o uso de imunossupressores para impedir a rejeição do órgão e prolongar a sobrevida do aloenxerto.

Podem ser utilizados múltiplos fármacos imunossupressores com diferentes mecanismos de ação: ICN (ciclosporina (CsA) e tacrolimus), inibidores da rapamicina (sirolimus e everolimus), antimetabolito (azatioprina e micofenolato de mofetil (MMF)), glucocorticoides (metilprednisolona e prednisolona) e agentes biológicos (basiliximab e globulina anti-timócito). A escolha depende de fatores como o timing em relação à transplantação (indução e manutenção), etiologia da doença, condições do aloenxerto e estado imunológico do receptor ⁹⁷. Desta forma, o tratamento imunossupressor deve ser personalizado de acordo com as características particulares do doente ^{97,98}

A hipercoagulabilidade em RTR e o consequente risco de eventos tromboembólicos permanece elevado além do período precoce após o transplante devido a fatores imunológicos e metabólicos, entre os quais os imunossupressores, que parecem ter um papel importante ^{35,36}. A administração prolongada ou em altas doses de imunossupressores, como a metilprednisolona ^{8,21,36}, CsA ^{1,8,21,36}, sirolimus ¹ e globulina antitimócito ^{8,21} foi descrita como associada a um aumento do risco de trombose vascular do aloenxerto.

Importa salientar que a relação entre o uso de agentes imunossupressores e a ocorrência de eventos trombóticos é de difícil estabelecimento em termos de causalidade isolada para cada fármaco, uma vez que a maioria dos doentes se encontra sob terapêutica combinada com dois ou mais agentes.

A CsA é o imunossupressor mais amplamente estudado neste contexto. Está associada a disfunção endotelial com propriedades pró-coagulantes, através dos seus efeitos em fatores hemostáticos, com diminuição de substâncias antiagregantes e vasodilatadoras e aumento de mediadores pró-trombóticos. Promove um aumento da libertação de tromboxano A2 e diminuição da produção de prostaciclina pelo endotélio vascular, levando a agregação plaquetária, aumento da formação de fator tecidual e da atividade do fator VIII, diminuição da

via anticoagulante da proteína C, e hipofibrinólise devido ao aumento da expressão de PAI-1^{13,21,36,44}. Tem efeitos na estrutura dos vasos com aumento da espessura da parede e estreitamento do lúmen⁹⁷. Também parece aumentar os níveis de IL-6, a principal citocina mediadora da resposta inflamatória aguda. Importante ressaltar que muitos efeitos da CsA foram descritos apenas *in vitro* e são contraditórios *in vivo*. O tacrolimus, outro fármaco do mesmo grupo e mais usado atualmente, também parece promover a hipofibrinólise, porém, os restantes efeitos pro-coagulantes não parecem ser tão evidenciados^{13,21,36}.

Aquando da revisão terapêutica tendo em conta a resposta clínica, uma das opções em casos de nefrotoxicidade dos ICN é reduzir a dose ou fazer a troca para inibidores mTOR, fármacos que bloqueiam a proteína *mechanistic Target of Rapamycin*, como o sirolimus e everolimus⁹⁹. Porém, não demonstrou diminuir a incidência, estando mesmo reportados casos de MAT sob tratamento com sirolimus^{12,97}. Um estudo observacional sugere que o uso de sirolimus aumenta o risco de eventos tromboembólicos em RTR. *In vitro*, está associado a aumento da agregação plaquetária induzida pelo colagénio e da expressão de fator tecidual pro-trombótico³³. Porém, esta classe de imunossuppressores pode ter um efeito protetor no endotélio em doentes com SAAF, prevenindo a recorrência de lesões vasculares.

Para além dos efeitos supramencionados, os fármacos imunossuppressores são ainda responsáveis por aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares (FRCV), como DM pós-transplante, HTA e dislipidemia, e estão associados a interações medicamentosas com anticoagulantes^{89,97}. Também condicionam inevitavelmente um risco aumentado de infeções, nomeadamente por citomegalovirus (CMV), uma infeção oportunista comum em RTR, e que parece também condicionar um aumento do risco de trombose venosa¹². Também são fator de risco identificado para eritrocitose pós transplante (EPT).

4.5. Infeção por Citomegalovirus

A infeção por CMV é comum em RTR. Dentro dos imunossuppressores, as globulinas anti-timocitos e o belatacept (não disponível em Portugal) estão associados a um aumento do risco^{97,100}. Com as estratégias atuais de prevenção, a incidência é de 17-37%, com o risco maior nos primeiros 100 dias após o transplante¹⁰⁰. Deste modo, é uma complicação comum em RTR¹⁰¹. Este aspeto torna-se importante uma vez que a infeção aguda por CMV parece ser um fator de risco para trombose venosa^{5,13,36}.

Esta infecção está associada a eventos trombóticos, através de vários mecanismos relacionados não só com o efeito direto do vírus, mas também devido à inflamação sistêmica associada à infecção, ativação de citocinas e resposta do sistema imune do hospedeiro. O vírus tem um tropismo para as células endoteliais, com ativação do endotélio, aumento da sua atividade pro-coagulante, aumento da expressão de moléculas de adesão dos leucócitos, e aderência de neutrófilos e monócitos às mesmas, e aumento da expressão de aloantígenos nas células endoteliais infetadas, com promoção de inflamação e lesão endotelial ^{12,36}. Outros mecanismos propostos são o aumento dos níveis de fator VIII, indução da formação transitória de AAF e aumento da proliferação vascular do músculo liso ^{101,102}. Desta forma, a infecção ativa por CMV é capaz de modificar o fenótipo endotelial para um ambiente pró-trombótico.

Kazory et al observaram que 7 de 13 (53.8%) RTR que apresentaram um evento tromboembólico tinham simultaneamente uma infecção aguda por CMV. Estes ocorreram em doentes não hospitalizados e sem fatores de risco para trombose identificados ¹⁰³.

Atzmoni et al reportou que a infecção aguda por CMV está associada à ocorrência de trombose arterial (embolismos arteriais e enfarte esplênico) e venosa (EP, TVP, trombose da veia renal, VCI, veia porta e veia hepática). O estudo identificou uma associação estatisticamente significativa, mesmo após o controlo de outros fatores confundidores como idade, sexo e episódios de rejeição aguda ¹⁰⁴. Em adultos imunocompetentes com infecção por CMV, a grande maioria dos episódios de trombose ocorrem naqueles que têm predisposição hereditária ou adquirida para trombose para além da infecção em si ¹⁰². Desta forma, os autores sugerem um possível papel do CMV como fator desencadeante pró-trombótico, em doentes já com predisposição, corroborando o papel da infecção por CMV como um “second-hit” no desenvolvimento de eventos trombóticos em RTR ¹⁰⁴.

4.6. Eritrocitose pós-transplante

A eritrocitose pós-transplante (EPT), define-se como valores persistentes de hematócrito > 51% ou hemoglobina > 17g/dL após o TR, independentemente da duração ¹⁰⁵. Ocorre em 8 a 15% dos doentes ^{93,105}. Está associado a um aumento do risco trombótico ^{5,12,36}. O sexo masculino, HTA, tabagismo, uso de imunossupressores, doença renal poliquística autossômica dominante (DRPQ-AD), estenose da artéria renal, hidronefrose, valores de hemoglobina elevados e longa duração de diálise podem contribuir para o aparecimento de EPT ^{34,36,106}. Aparece habitualmente

entre 8 a 24 meses após o transplante. Em alguns casos resolve espontaneamente, enquanto noutros persiste por mais de dois anos ¹⁰⁶.

A EPT está habitualmente associada a aumento do risco de eventos tromboembólicos como TEP, TVP, AVC e EAM, devido à hiperviscosidade sanguínea associada que predispõe à coagulação ^{90,105,106}. Parece haver uma correlação direta entre valor do hematócrito e o risco de complicações mais graves ³⁶. Estudos observacionais mais antigos sugerem esta hipótese. Wickre et al relatou uma incidência de eventos tromboembólicos de 17.3% ¹⁰⁷ e Hestin et al de 22% ¹⁰⁸ em RTR com EPT.

Porém, a evidência mais recente revela que a EPT não parece apresentar um risco de eventos tromboembólicos, nem desfechos negativos do aloenxerto, tão elevado como se pensava. Sadiq et al mostrou que dos doentes que desenvolveram EPT, apenas um apresentou um episódio de trombose da fistula arteriovenosa como complicação ¹⁰⁶. Outros dois estudos de maiores dimensões, de 2021, que avaliaram a incidência de EPT e o seu efeito a longo prazo na ocorrência de trombose, perda do aloenxerto e mortalidade, não encontraram essa correlação ^{90,109}.

Nas últimas décadas, a EPT foi ganhando destaque e o seu reconhecimento, oferece a possibilidade de diagnóstico e intervenção precoce. A KDIGO recomenda o tratamento da EPT nas guidelines mais recentes de 2009, dadas as complicações tromboembólicas potencialmente devastadoras ²⁴. O tratamento é realizado na maioria dos doentes com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II), considerados terapêuticas eficazes e bem toleradas; e flebotomias quando necessário. O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) está associado a um estado protrombótico, uma vez que a angiotensina II estimula a produção de moléculas de adesão e de PAI-1, induzindo trombose ³³. Sob IECA ou ARAII tem-se verificado uma diminuição da prevalência das complicações associadas ^{36,105,106,109}. Desta forma, na era atual, a EPT parece não ter impacto claro na sobrevida do aloenxerto.

4.7. Neoplasias

A alta incidência de neoplasias sólidas e hematológicas em RTR é outra condição importante a mencionar ⁵. Malignidade aumenta o risco de trombose. Apesar de não ser uma complicação precoce, e por isso não se apresentar como fator de risco para eventos trombóticos precoces, pode contribuir para eventos tromboembólicos mais tardiamente após o transplante ^{33,37}.

Um estudo avaliou que 25.5% dos RTR que desenvolveram um primeiro episódio de TEV apresentavam tumores sólidos ou hematológicos, em comparação com 6.7% dos doentes que não desenvolveram TEV, confirmando o papel trombofílico das neoplasias em RTR ³⁷.

4.8. Rejeição aguda

A rejeição aguda mediada por anticorpos, ativa o complemento, gerando uma resposta inflamatória pro-coagulante que também pode levar à trombose do aloenxerto. Leva também a lesão endotelial difusa, predispondo à trombose intra renal ^{2,13}.

5. Estratégias de prevenção

A cirurgia é um fator de risco reconhecido para eventos trombóticos. O score de risco Caprini é uma ferramenta validada para estimar o risco de TEV, com base nos fatores associados à Tríade de Virchow. Auxilia na definição de medidas de trombopprofilaxia adequadas, recorrendo a métodos mecânicos e/ou farmacológicos ¹¹⁰⁻¹¹². Os fatores de risco descritos no score de Caprini e medidas recomendadas de acordo com a pontuação obtida encontram-se nas tabelas V e VI.

Medidas gerais de prevenção de TEV estão recomendadas a todos os doentes cirurgicos e incluem deambulação precoce e uso de meias de compressão elástica ¹¹⁰. Porém, apesar de existirem fatores de risco específicos relacionados com o TR, e de um estado hipercoagulável que parece ser prolongado no tempo, de acordo com as guidelines europeias e americanas, o uso de agentes anti trombóticos no período peri operatório de forma profilática, como heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) e ácido acetilsalicílico (AAS), não está recomendada por rotina de modo a prevenir trombose do aloenxerto, devendo ser individualizada de acordo com o risco ¹¹³. A Associação Europeia de Urologia (2024) sugere não administrar rotineiramente profilaxia a recetores de dador vivo de baixo risco ¹¹⁴. Outras organizações como a KDIGO não emitem recomendações específicas sobre este tema ²⁴.

Existe evidência limitada e contraditória sobre o uso de anticoagulantes no TR, uma vez que muitos ensaios clínicos excluem doentes com DRC-T e RTR, resultando numa lacuna importante, com ausência de recomendações robustas para este grupo de doentes ¹⁴. Apesar disto, existe um ponto essencial que deve ser reforçado: o reconhecimento de que a trombose do aloenxerto é um evento que reflete uma complexa interação entre fatores de risco trombóticos hereditários

e adquiridos é essencial para estratificar os doentes e definir estratégias preventivas em doentes de alto risco.

A questão do uso de trombopprofilaxia química no TR é complexo, e existem várias questões a ter em consideração.

5.1. Gestão do risco hemorrágico e risco trombótico

Primeiramente, é importante a gestão do risco hemorrágico. O equilíbrio entre o risco hemorrágico e trombótico na profilaxia do RTR é um dos maiores desafios clínicos, uma vez que estes doentes apresentam um balanço hemostático particularmente frágil, onde coexiste uma predisposição para ambos os fenómenos.

Os anticoagulantes e anti plaquetários têm inexoravelmente um risco de complicações hemorrágicas associado ¹⁴.

A cirurgia de TR por si, também é considerada uma cirurgia de risco moderado a elevado ^{115,116}. Isto deve-se a fatores como a necessidade de anestesia geral, duração, complexidade técnica com anastomoses vasculares e urológicas importantes, existência de múltiplas comorbilidades nos doentes e risco de rejeição do órgão ^{6,117}. A incidência de hemorragia após o transplante varia na literatura entre 0.2-14% ¹¹⁸. Desta forma, este risco não pode ser negligenciado.

Não existem ferramentas de avaliação do risco específicas para doentes renais crónicos nem RTR, pelo que devem ser utilizadas as da população geral, de modo a avaliar o risco trombótico e o risco hemorrágico. Esta prática está aconselhada antes do transplante.

Para além do score de risco de Caprini, usado especificamente em contexto cirúrgico, outra escala de risco conhecida para avaliar o risco tromboembólico e que pode ser usada é a CHA₂DS₂VA. Foi inicialmente desenhada para estimar o risco cardioembólico em doentes com FA não valvular ¹¹⁹. Mais recentemente, o uso desta escala foi expandido para outros contextos, para estimar o risco de eventos noutras doenças cardiovasculares, independentemente da presença de FA ¹²⁰. Porém, em doentes com DRC-T, existem alterações da coagulação específicas

que não estão incluídas nesta escala de risco. Foram desenhados estudos com o objetivo de avaliar a associação entre o CHA₂DS₂VA e eventos cardiovasculares adversos em doentes com DRC-T em hemodiálise. Diferente do limite de ≥ 2 pontos como indicação clara para iniciar anticoagulação na FA (ou ≥ 1 ponto em casos individualizados) ¹¹⁹, em casos de DRC-T em hemodiálise, uma pontuação de ≥ 4 pontos demonstrou ser estatisticamente significativa para aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos em DRC-T sob hemodiálise durante o 1º ano ^{120,121}.

Quanto à escala de risco para avaliar o risco hemorrágico, a mais amplamente utilizada é a HAS-BLED ¹¹⁹. Porém, apesar de haver correlação com eventos clínicos, raramente é contraindicação para a anticoagulação, sendo mais uma ferramenta para modificar fatores de risco hemorrágico antes do transplante.

As escalas supramencionadas encontram-se nas tabelas VII e VIII.

5.2. Gestão da toma de fármacos anti trombóticos por outros motivos

Outra questão importante é a gestão de fármacos anti trombóticos. Segundo as guidelines mais recentes da European Society of Cardiology (ESC), os doentes com DRC, a partir do estágio G4, correspondente a uma TFG_e < 30 mL/min/1.73 m², sobretudo se em diálise, apresentam um risco de eventos cardiovasculares muito elevado, que pode traduzir-se clinicamente por doença coronária aguda e crónica, AVC, DAP, fibrilação auricular, entre outros ^{20,122}. Como já vimos antes, a DRC, especialmente em estádios mais avançados, promove um estado de hipercoagulabilidade, que pode conduzir a eventos trombóticos como a trombose da fistula arteriovenosa de hemodiálise. Da mesma forma, se existir uma trombofilia, também existe um risco acrescido destes eventos.

Após um primeiro evento de TEV, a anticoagulação por um período mínimo de 3 meses está recomendada. De acordo com as guidelines da ESC, o tempo de anticoagulação recomendado varia de acordo com a presença de fatores de risco major, minor, persistentes ou não identificados, que conferem riscos de recorrência diferentes, conforme ilustrado na tabela IX. Uma das indicações para anticoagulação por tempo indefinido é a presença de SAAF ou a presença de um ou mais episódios de TEV sem fatores de risco transitórios ou reversíveis

identificados. Desta forma, doentes com trombofilias hereditárias de alto risco laboratorialmente confirmadas – deficiência de antitrombina III, proteína C ou S, homozigótica para FVL ou homozigótica para mutação da protrombina G20210A – são frequentemente candidatos a anticoagulação indefinida após evento de TEV, sobretudo se não provocado. Não está demonstrado benefício de estender anticoagulação por tempo indefinido em portadores de heterozigotia para o FVL ou para a mutação da protrombina G20210A. Estas indicações têm sempre de ser consideradas de acordo com o risco hemorrágico do doente ¹²³. Em doentes assintomáticos com trombofilias conhecidas não está recomendada anticoagulação ^{123,124}. A exceção é a SAAF, na qual existem indicações para trombopprofilaxia primária em casos de alto risco, conforme exposto na tabela X ¹²⁵.

Posto isto, temos de considerar que muitos dos RTR irão estar sob terapêutica com antiagregantes ou anticoagulantes antes do transplante. Apesar de o processo de avaliação de candidatos ao TR poder excluir doentes com comorbilidades severas que requerem a toma de anticoagulantes ou antiagregantes, a toma destes fármacos em si não é contraindicação para o TR ²⁰.

As recomendações sobre a abordagem dos fármacos antitrombóticos no período peri transplante encontram-se na tabela XI. Em geral, estes fármacos devem ser interrompidos para diminuir o risco de complicações hemorrágicas; no entanto, em transplantes de dador cadáver, frequentemente não é possível dado que não é uma cirurgia programada. Se anticoagulação prévia com indicação para ponte com heparina, HBPM ou HNF, que são preferíveis no período peri-transplante devido à semivida curta ⁸⁰. Deve ser interrompida antes da cirurgia, > 12 horas antes se HBPM e 6 horas antes se HNF. Após a cirurgia, se estiver indicada trombopprofilaxia, deve ser reiniciada em 48 a 72 horas depois, assim que a hemóstase esteja assegurada ¹¹⁵.

Igualmente, a necessidade frequente de toma posterior devido a complicações cardiovasculares frequentes em RTR é outro aspeto a ter em consideração.

5.3. Estratégias de trombopprofilaxia farmacológica em recetores de transplante renal

Ao longo dos anos foram publicados vários estudos com o objetivo de avaliar qual a melhor estratégia de anticoagulação que deve ser adotada para minimizar o risco de hemorragia e prevenir eventos trombóticos em RTR, de acordo com o seu risco. Foram avaliados diversos fármacos antitrombóticos, incluindo anticoagulantes como a heparina e a varfarina, e antiagregantes como a AAS ou inibidores do recetor P2Y12 (iP2Y2), usados em grupos de doentes selecionados com risco trombótico elevado. As revisões sistemáticas, publicadas entre 2020 e 2026, reforçam um ponto importante – não existem ensaios clínicos randomizados com conclusões com evidencia forte em relação à eficácia de fármacos anti trombóticos na prevenção de trombose do aloenxerto em RTR. Os estudos existentes sobre este tema são marcadamente heterogêneos no seu tipo, população selecionada, tipo de trombopprofilaxia farmacológica implementada, tempo de início e duração, eventos trombóticos avaliados e definição de complicações hemorrágicas graves, pelo que a qualidade geral da evidência é baixa, com alto risco de viés nos ensaios clínicos randomizados identificados ^{126–128}. As revisões sistemáticas descritas abaixo avaliam a trombopprofilaxia farmacologia em RTR não apenas em doentes com trombofilias identificadas.

A análise da evidência atual revela um paradoxo terapêutico. Guerra et al identifica o AAS em baixa dose como o agente mais importante na prevenção, reduzindo significativamente a ocorrência de trombose do enxerto em quase 7 vezes, com a menor incidência de complicações hemorrágicas (0,31%), comparativamente a AAS + anticoagulação ou anticoagulação isolada¹²⁷. Mais recentemente, Veliloglu et al. sugere que a HBPM é a estratégia mais justificada para prevenir eventos sistémicos, mantendo um perfil de segurança aceitável ¹²⁸, ao contrario de Guerra et al que relataram que o uso isolado de anticoagulantes não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação aos controlos na incidência de trombose do aloenxerto e está associada a uma taxa de complicações hemorrágicas significativamente mais elevada de 28% ¹²⁷.

No consenso mais recente, os autores concluíram que apesar da ausência um suporte sólido de ensaios clínicos de alta qualidade específicos para o TR, a prática da profilaxia é considerada justificada, tendo em conta a incidência aumentada de TEV após o TR em comparação com a população geral, o perfil de segurança favorável dos anticoagulantes sem aumento significativo do risco hemorrágico e a eficácia comprovada noutros tipos de cirurgias pélvicas e vasculares

¹²⁸.

A interpretação dos resultados deve ser cautelosa, uma vez que os estudos analisados apresentam limitações metodológicas importantes, bem como elevada heterogeneidade relativamente aos fármacos utilizados, dosagens, duração do tratamento e critérios de avaliação dos desfechos clínicos. Estas diferenças dificultam a comparação direta entre estudos e reduzem a robustez da evidência atualmente disponível. Assim, continua a ser necessária a realização de ensaios clínicos randomizados, com metodologias mais uniformizadas, que permitam definir estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes nesta população.

5.3.1. Estratégias de trombotoprofilaxia farmacológica em recetores de transplante renal com trombofilias conhecidas

A presença de trombofilia conhecida, mesmo assintomática, associa-se a um risco trombotico acrescido, particularmente em contexto cirúrgico. Nestes doentes, para além das medidas gerais de trombotoprofilaxia, a anticoagulação é frequentemente recomendada ^{5,68,86,123}.

Contudo, não existem recomendações específicas para RTR com trombofilia, pelo que o tipo, intensidade e duração da profilaxia devem ser individualizados de acordo com o risco trombotico associado ^{5,16,40,69,129}. Neste contexto, o rastreio de trombofilias em RTR pode constituir uma ferramenta útil para estratificação do risco, com base em critérios clínicos e laboratoriais ¹². Porém, não está claramente definido o impacto deste rastreio na orientação da profilaxia ⁷³. A estratégia de anticoagulação não está bem definida. Parece haver evidência de benefício em continuar a anticoagulação após a alta com duração a definir de acordo com o risco da trombofilia ⁵.

Uma avaliação pré-operatória do perfil de coagulação do doente e necessidade de anticoagulação peri operatórias e discussão do caso com especialistas são componentes críticas na abordagem do transplante renal neste grupo de doentes.

Em 2025, foi publicada uma revisão sistemática, com o objetivo de avaliar papel de anticoagulação em RTR com trombofilias. Mais uma vez, observou-se uma grande heterogeneidade nos protocolos de anticoagulação e nos resultados relatados. Os autores concluíram que a anticoagulação pode ser benéfica na redução do risco trombotico. O benefício da anticoagulação foi sugerido especialmente para doentes com SAAF. No entanto, existe uma preocupação significativa com complicações hemorrágicas graves, com incidência de 20-30%. A evidência limitada impede a criação de recomendações gerais. Desta forma, a decisão deve ser

personalizada de acordo com o risco e contexto clínico do doente até que surjam evidências mais robustas ⁶⁹.

No TR, estudos demonstram que a hipocoagulação peri transplante em doentes com SAAF reduz risco de trombose do aloenxerto ^{68,85,130,131}. Dentro dos RTR com trombofilias, a SAAF parece ser a que tem mais evidência do benefício da anticoagulação no TR ⁶⁹.

Choi et al demonstrou 3 casos de sucesso de RTR com SAAF e história de eventos trombóticos com consequente profilaxia secundária com varfarina. Interromperam a anticoagulação com varfarina 5 dias antes da cirurgia, com troca para heparina (aPTT alvo 40-60 segundos) até 6 horas antes da cirurgia. Durante a transplantação, foi administrado um bólus de heparina para prevenir trombose arterial e venosa antes da clampagem vascular. Foi reiniciada heparina algumas horas mais tarde ou no dia seguinte (com ajuste de dose para aPTT alvo de 35-45 segundos) e substituída por varfarina no 4º- 5º dia pós-operatório, que foi continuada após a alta (para manter INR de 1.5-2). Apenas uma doente, que apresentava alto risco imunológico, apresentou complicações hemorrágicas e suspeita de rejeição do aloenxerto. Tiveram alta e mantinham a função do aloenxerto com valores de creatinina dentro da normalidade durante o período de 100 dias de follow up ⁸⁰.

Um estudo publicado em 2012 concluiu que o tipo de anti coagulação (HBPM ou varfarina) não tem influência na sobrevida do aloenxerto a longo prazo nos doentes com SAAF, num seguimento efetuado durante 10 anos ⁸⁵.

5.3.1.1. Terapêuticas emergentes nos recetores com SAAF

Para além da anticoagulação a longo prazo após o transplante, outros fármacos estão a ser investigados e a ganhar destaque. O risco hemorrágico inerente à anticoagulação pode igualmente levar à perda do aloenxerto, e pode não eliminar o risco trombótico. Além disso, a sua eficácia na prevenção de MAT após transplante é incerta ⁸².

A plasmaferese pré ou pós-operatória também parece exercer um papel na manutenção da função renal do aloenxerto em doentes com SAAF ^{12,80,132}, incluindo MAT do aloenxerto ^{80,82}.

De destacar o eculizumab, um inibidor do complemento, que pode ser eficaz na prevenção de recorrência de nefropatia e de MAT após o TR ^{38,80,133-136}. Salienta-se um caso refratário a

anticoagulação, imunossupressão e plasmaferese, que foi tratado com sucesso com recurso a eculizumab ¹³⁶.

Evidências recentes sugerem o envolvimento da via do complexo alvo mecanístico da rapamicina (mTOR) na patogénese das lesões vasculares renais associadas à nefropatia da SAAF. Neste contexto, o sirolimus tem sido associado a uma melhor preservação da função do aloenxerto renal. Observou-se que em RTR com SAAF, tratados com sirolimus (um inibidor de mTOR), não apresentaram evidência de recorrência de lesões vasculares em biópsias do enxerto, em contraste com aqueles que não receberam este fármaco. Estes achados sugerem um possível efeito protetor dos inibidores da mTOR sobre o endotélio do enxerto. Globalmente, estes dados sustentam a hipótese de que a imunossupressão baseada em inibidores da mTOR, quando iniciada precocemente, possa exercer um efeito protetor sobre o endotélio do aloenxerto, contribuindo para a prevenção da lesão vascular e da perda do enxerto. Assim, esta estratégia poderá constituir uma potencial alternativa ou complemento à anticoagulação com antagonistas da vitamina K, embora a evidência disponível permaneça ainda limitada ^{12,39,61,137}.

Porém, em RTR com SAAF, a melhor estratégia de seleção dos doentes e do tipo de profilaxia de eventos trombóticos a utilizar ainda não foi estabelecida.

5.4. Outras medidas preventivas

Primeiramente, a técnica cirúrgica deve ser precisa e meticulosa, do ponto vista de anastomose e colocação dos vasos, de modo a evitar lesão endotelial iatrogénica e necessidade de reparação. Também se deve dar preferência ao transplante ipsilateral de modo a minimizar o risco de compressão de estruturas. Os órgãos transplantados devem ter ótimas condições, minimizando o tempo de isquemia. Durante a cirurgia, monitorizar o volume intravascular, uma vez que a hipovolémia e desidratação também pode levar contribuir para a formação de trombos. No período peri-operatório precoce, é de extrema importância a monitorização clínica rigorosa, com avaliação da função renal e eletrólitos e imagem com ecodoppler para avaliar o aloenxerto e diagnosticar precocemente a presença de complicações e permitir uma rápida intervenção ^{11,21}.

É igualmente importante a gestão da imunossupressão, monitorizando os níveis terapêuticos e ajustando ao doente em específico. O tratamento da EPT e da infeção por CMV são aspetos a sublinhar, de modo a minimizar o gatilho para eventos trombóticos.

6. Conclusão

O TR é um campo da medicina em rápida expansão, com um número crescente de transplantes a serem realizados. Com doadores mais marginais, novos desafios surgem, nomeadamente o aumento das complicações vasculares, como a trombose do aloenxerto, com consequências potencialmente devastadoras como a perda precoce do órgão.

A presente revisão bibliográfica permite concluir que o estado de hipercoagulabilidade nos RTR é multifatorial e complexo. Este risco resulta da interação entre fatores de risco pré-existentes no recetor, como trombofilias, proteinúria nefrótica, e fatores relacionados com TR, como o procedimento cirúrgico complexo e necessidade de uso de imunossupressores. A teoria “two-hit” é essencial para compreender a fisiopatologia dos eventos trombóticos em RTR sugerindo que uma predisposição pró-trombótica prévia (o primeiro "hit") é ativada pelo trauma cirúrgico ou por eventos do pós-operatório ou fatores específicos associados ao pós transplante renal, como imunossupressão, infeções e neoplasias (o segundo "hit").

Quanto às estratégias de prevenção, a estratégia de tromboprofilaxia farmacológica é inegavelmente o assunto com mais incerteza na literatura sobre este tema. As revisões sistemáticas e meta análises são escassas e apresentam resultados pouco concordantes. Os estudos existentes são muito heterogéneos, de pequeno tamanho amostral, com baixo poder estatístico e alto risco de viés, pelo que não existe evidencia científica atual de qualidade sobre a prevenção de trombose do aloenxerto renal e desta forma não existem recomendações específicas para dirigir e facilitar a prática clínica. À semelhança, nas KDIGO não foram emitidas recomendações específicas para a tromboprofilaxia farmacológica em RTR. São necessárias recomendações mais robustas em RTR, abordando os desafios únicos do TR, como a gestão simultânea do risco aumentado de trombose e hemorragia.

A sobrevivência do aloenxerto nos casos de trombose, depende essencialmente de uma estratificação individualizada do risco pré-transplante, tendo em conta a presença de eventos tromboembólicos prévios e história familiar e pessoal de trombofilias. A vigilância clínica

analítica apertada no pós-operatório, com monitorização dos níveis de creatinina e débito urinário e avaliação seriada com ecodoppler renal se apropriado, e vigilância clínica para reconhecimento rápido dos sinais e sintomas de trombose pode permitir o diagnóstico e tratamento precoce de modo a salvar o aloenxerto. Quanto à melhor estratégia de anticoagulação profilática, esta deve ser individualizada de acordo com o risco do doente, sendo que apenas na SAAF existe uma evidência mais robusta do benefício da anticoagulação no transplante.

Apêndice

Lista de tabelas

Tabela I: Fatores de risco sugeridos para trombose do aloenxerto e eventos tromboembólicos.

AAF: anticorpos antifosfolípidos; CMV: citomegalovírus; DRC: doença renal crônica; FVL: fator V Leiden; LES: lúpus eritematoso sistêmico; NM: nefropatia membranosa; TEV: tromboembolismo venoso

Fatores de risco sugeridos para trombose do aloenxerto e eventos tromboembólicos		
Cirurgia	Recetor	Dador
- Tempo de isquemia fria prolongado (> 24 horas) - Trauma cirúrgico - Dificuldades na técnica de anastomose - Múltiplos vasos - Transplantes contralaterais - Transplante de rim direito - Coleções de fluido - Instabilidade hemodinâmica peri ou pós-operatória - Imobilização pós operatória prolongada (> 48h) - Atraso na função renal do aloenxerto	- Etiologia da DRC: NM; nefropatia diabética; LES - Proteinúria recorrente - Diálise prévia, sobretudo longa duração - História pessoal ou familiar de trombofilia conhecida (FVL; mutação da Protrombina 20210A; Anticoagulante lúpico e outros AAF; Deficiência de Proteína C, Proteína S ou Antitrombina III; Elevação da homocisteína sérica; Trombocitopenia induzida pela heparina; entre outras) - História prévia de TEV ou fistula do acesso arterio-venoso - Imunossupressão - Infecção por CMV - Neoplasias	- Idade avançada - Aterosclerose

Tabela II: Trombofilias hereditárias e adquiridas. Adaptado de ^{5,12,48}

FVL: fator V Leiden; SAAF: síndrome dos anticorpos antifosfolípidos

Trombofilias hereditárias	Trombofilias adquiridas
Inibição insuficiente dos mecanismos anticoagulantes: - Deficiência de antitrombina III - Deficiência de proteína C - Deficiência de proteína S - FVL Aumento da atividade pró-coagulante: - Mutação da protrombina G20210A	- SAAF - Hiperhomocistinemia

Tabela III: Critérios para o rastreio de trombofilias pré-transplante. Adaptado de ²⁰

Critérios da KDIGO - Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation (2020) para o rastreio de trombofilias pré-transplante
História de: • Evento tromboembólico prévio, sobretudo se em idade jovem (< 50 anos), inexplicado ou recorrente ou em locais atípicos • Trombose recorrente da fistula artério-venosa em hemodialise • Trombose arterial não-aterosclerótica • História familiar de tromboembolismo venoso

Tabela IV: Abordagem ao rastreio de trombofilias pré-transplante.

aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativada; FVL: fator V Leiden; PCR: reação em cadeia da polimerase; PT: tempo de protrombina

Abordagem ao rastreio de trombofilias pré-transplante
História clínica detalhada: - História pessoal de eventos tromboembólicos, idade de apresentação, recorrência e localização. - História pessoal de trombooses múltiplas da fístula arteriovenosa - História pessoal de perda prévia de enxerto por trombose vascular - História pessoal de complicações obstétricas (abortos recorrentes do 1º trimestre, morte fetal, parto pré-termo por pré-eclâmpsia, eclâmpsia, insuficiência placentar, restrição ao crescimento intrauterino) - História familiar de eventos trombóticos precoce - Toma de anticoagulantes ou antiplaquetários
Estudo analítico para pesquisa de trombofilias: - Pesquisa por PCR: mutação FVL; mutação G20210A da protrombina - Testes funcionais e/ou quantitativos: deficiência da proteína C, proteína S, antitrombina - Pesquisa de presença de anticorpos anti fosfolípidos: aL, IgM e IgG aCL, IgM, IgG e <u>IgA</u> aB2GP1 - Concentração plasmática de homocisteína total para pesquisa de hiperhomocisteinemia
Hemograma completo Estudo da coagulação: aPTT e PT

Tabela V: Profilaxia primária e secundária de eventos trombóticos na SAAF baseadas nas guidelines: 2019 EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Adaptado de ¹²⁵

AAS: ácido acetilsalicílico; AAF: anticorpos antifosfolípidos; aB2G1P: anti-beta2-glicoproteína 1; aCL: anticardiolipina; aL: anticoagulante lúpico; AVK: antagonista da vitamina K; INR: Internacional normalized ratio; LES: lúpus eritematoso sistémico SAAF: síndrome dos anticorpos anti fosfolípidos;

Profilaxia primária de eventos trombóticos na SAAF	
Indicações	Modo
- Doentes assintomáticos com perfil de alto risco: presença (em 2 ou mais ocasiões, mais de 12 semanas de intervalo) de aL; de perfil duplo de AAF: aL + aCL ou aB2GP1; ou perfil triplo de AAF: aL + aCL + aB2GP1; ou títulos persistentemente elevados de AAF - Pode ser considerado em doentes com LES e SAAF de baixo risco	- AAS 75–100 mg/dia a longo prazo
Profilaxia secundária de eventos trombóticos na SAAF	
Indicações	Modo
Após evento trombótico venoso	Hipocoagulação com AVK (INR alvo 2-3) Duração: a longo prazo se não provocado, de acordo com o indicado em doentes sem SAAF se provocado.
Após evento trombótico arterial	Hipocoagulação com AVK (INR alvo: 3-4) Ou Hipocoagulação com AVK (INR alvo 2-3) + AAS

Tabela VI: Modelo de avaliação de risco de Caprini (versão 2013). Adaptado de ^{110,111}

AAF: anticorpos anti fosfolípidos; AVC: acidente vascular cerebral; DM: diabetes melitus; DII: doença inflamatória intestinal; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; EAM: enfarte agudo do miocárdio; FVL: fator de von Leiden, ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IMC: índice de massa corporal; TEV: tromboembolismo venoso.

(*) Fatores de risco ainda não validados por estudos prospetivos, mas há evidencia da sua associação com eventos trombóticos

Modelo de avaliação de risco de Caprini (2013)	
- Idade 41-60 anos - Cirurgia menor planeada (duração < 45 minutos) - Cirurgia major (duração > 45 minutos) há < 1 mês - Veias varicosas visíveis - História de DII - Edema dos membros inferiores (atual) - IMC ≥ 25 kg/m² - EAM (há < 1 mês) - ICC (há < 1 mês) - Infecção grave (incluindo pneumonia) (há < 1 mês) - Função pulmonar anormal (DPOC) - Imobilização prevista no leito < 72 horas - IMC > 40 kg/m² (*) - Tabagismo atual (*) - DM insulino dependente (*) - Quimioterapia (*) - Transfusões sanguíneas (*) Em mulheres: - Uso de contraceção oral ou terapêutica de substituição hormonal - Gravidez ou pós parto < 1 mês - Morte fetal inexplicada, abortos espontâneos recorrentes (> 3), parto pré-termo com pré-eclampsia ou restrição ao crescimento fetal	1 ponto cada
- Idade 61–74 anos - Malignidade, atual ou passada, excluindo neoplasia da pele não melanoma - Cirurgia major aberta ou laparoscopia com duração > 45 minutos - Cirurgia artroscópica - Imobilização por gesso (há < 1 mês) - Acesso venoso central (há < 1 mês) - Imobilização prevista no leito ≥ 72 horas	2 pontos cada
- Idade ≥ 75 anos - História de TEV - História familiar de TEV - História pessoal ou familiar de trombofilia conhecida (FVL; mutação da Protrombina 20210A; Anticoagulante lúpico e outros AAF; Deficiência de Proteína C, Proteína S ou Antitrombina III; Elevação da homocisteína sérica; Trombocitopenia induzida pela heparina; entre outras) - Cirurgia major (duração > 2 horas) (*)	3 pontos cada
- Artroplastia eletiva da anca ou joelho (há < 1 mês) - Fratura da anca, bacia ou perna (há < 1 mês) - Trauma grave (fraturas múltiplas) (há < 1 mês) - Lesão medular com paralisia (há < 1 mês) - AVC (há < 1 mês)	5 pontos cada

Tabela VII: Estratificação do risco de acordo com o modelo de avaliação de risco de Caprini e medidas de tromboprofilaxia recomendadas. Adaptado de ^{110,138}

HNF: heparina não fracionada, HBPM: heparina de baixo peso molecular

Estratificação do risco de TEV de acordo com o modelo de avaliação do risco de Caprini e medidas de tromboprofilaxia recomendadas	
Baixo risco (0-1 pontos):	Deambulação precoce é suficiente. Pode ser considerado uso de meias de compressão.
Risco moderado (2 pontos):	HNF ou HBPM ou meias de compressão podem ser considerada de acordo com o contexto clínico
Alto risco (3-4 pontos):	HNF ou HBPM recomendada durante hospitalização + meias de compressão se apropriado.
Muito alto risco (≥5 pontos):	HNF ou HBPM + meias de compressão recomendadas durante hospitalização e considerar estender duração da profilaxia farmacológica após a alta.

Tabela VIII: Escala de avaliação de risco tromboembólico: CHA₂DS₂VA. Adaptado de ¹¹⁹

Escala de avaliação de risco tromboembólico: CHA ₂ DS ₂ VA		
C	Insuficiência cardíaca crónica	1 ponto
H	Hipertensão arterial	1 ponto
A	Idade ≥ 75 anos	2 pontos
D	Diabetes melitus	1 ponto
S	Acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório ou tromboembolismo arterial prévio	2 pontos
V	Doença vascular – doença coronária ou doença arterial periférica	1 ponto
A	Idade 65-74 anos	1 ponto

Tabela IX: Escala de avaliação de risco hemorrágico: HAS-BLED. Adaptado de ¹³⁹

Escala de avaliação de risco hemorrágico – HAS-BLED		
H	Hipertensão arterial	1 ponto
A	Função hepática ou renal anormal (1 ponto cada)	
S	Acidente vascular cerebral	
B	Tendência a hemorragia ou predisposição	
L	INR lábil (em doentes sob varfarina)	
E	Idade > 65 anos	
D	Fármacos (Toma de AAS ou AINEs) ou consumo excessivo de álcool (1 ponto cada)	

Tabela X: Recomendações para gestão peri-operatória de fármacos antiagregantes e antiplaquetários. Adaptado de ^{20,115,140}

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonista da vitamina K; HNF: heparina não fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; iP2Y12: inibidor do recetor P2Y12; NOACs: novos anticoagulantes orais.

(*) Indicada por um período de 6 meses em casos de SCC e 12 meses em casos de SCA após a colocação de stent.

(**) Presença de válvula mecânica; FA com score CHA2DS2-VASc > 6 pontos, AVC cardioembólico < 3 meses; ou alto risco de recorrência de TEV (presença de trombofilia).

(***) TEV < 3 meses ou história de TEV prévio após interrupção anterior de tratamento com NOAC.

Recomendações para a gestão peri-operatória de fármacos antiagregantes e antiplaquetários.	
Antiagregação simples	Interromper toma de iP2Y12 antes do transplante de dador vivo – clopidogrel e ticagrelor 5 dias antes e prasugrel 7 dias antes. Interromper perio-perativamente se transplante de dador cadáver. Não está indicado interromper toma de AAS durante o transplante.
Antiagregação dupla (*)	Recomendado adiar o transplante durante o período de antiagregação dupla, se existir um elevado risco trombótico com interrupção da antiagregação dupla (trombose do stent) e elevado risco hemorrágico com continuação da medicação durante a cirurgia, se risco for superior ao benefício do transplante imediato. Após terminar o período de antiagregação dupla, continuar AAS e interromper toma de iP2Y2 conforme indicado.
AVK	Interromper toma de varfarina 5 dias antes do transplante de dador vivo. Ponte com heparina (HBPM ou HNF) se alto risco trombótico (**) Se transplante de dador cadáver, a anticoagulação pode ser revertida com transfusões de concentrado de complexo protrombínico, plasma fresco congelado, vitamina K e plaquetas antes do transplante ou após a reperusão do rim.
NOACs	Não está recomendado transplantar os doentes sob NOACs (exceto se experiência da equipa médica e acesso a agentes de reversão de NOACs). Nestes casos, deve ser realizada a troca para um AVK como a varfarina na lista de espera do transplante. Se não se fizer a troca para varfarina, interromper a toma de NOAC > 48 a 72 horas antes do transplante. Ponte com heparina conforme indicações (***)

Lista de figuras

Figura 1: Alterações hemostáticas em doentes renais crónicos terminais, na cirurgia do TR e em recetores de TR. Adaptado de ^{14,51,128}

Alterações hemostáticas que promovem hemorragia		Alterações hemostáticas que promovem trombose
DRC-T • Uso de fármacos anti trombóticos • Toxinas urémicas: ↓ adesão e agregação plaquetária • ↓ Interação das plaquetas com a parede dos vasos		• ↑ FvW, fator VII, fator VIII, fibrinogénio (hipofibrinólise), D-dímeros • ↑ prevalência de AAF, ↓ antitrombina III e deficiência da proteína C e S • Perda de proteínas na urina • Lesão endotelial • ↑ marcadores pró-inflamatórios: IL-6, PCR, fator VIII • Hiperhomocisteinemia
CIRURGIA DE TRANSPLANTE RENAL • Complexidade das anastomoses vasculares e urológicas • Uso de fármacos antitrombóticos • Hemodiluição		• Lesão endotelial • Múltiplos vasos • Transplante de rim direito ou contralateral • Torção/compressão vascular • Lesão de isquemia reperfusão • Trombofilia pré-existente • Estase venosa • Imobilização
RECETOR DE TRANSPLANTE RENAL • Uso de fármacos antitrombóticos • Recidiva de DRC		• Trombofilias • Rejeição aguda • Infecção por CMV • Imunossupressores • Proteinúria recorrente

AAF: anticorpos antifosfolípidos; CMV: citomegalovírus; DRC: doença renal crónica; FvW: fator von Willebrand; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reativa

Bibliografia

1. Verloh N, Doppler M, Hagar MT, Kulka C, von Krüchten R, Neubauer J, et al. Interventional Management of Vascular Complications after Renal Transplantation. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2023 Jun 2;195(06):495–504. doi:10.1055/a-2007-9649
2. Giakoustidis A, Antoniadis N, Giakoustidis D. Vascular Complications in Kidney Transplantation. In: *Understanding the Complexities of Kidney Transplantation*. InTech; 2011. doi:10.5772/18672
3. Dimitroulis D, Bokus J, Zavos G, Nikiteas N, Karidis NP, Katsaronis P, et al. Vascular Complications in Renal Transplantation: A Single-Center Experience in 1367 Renal Transplantations and Review of the Literature. *Transplant Proc*. 2009 Jun;41(5):1609–14. doi:10.1016/j.transproceed.2009.02.077
4. Fananapazir G, Troppmann C. Vascular complications in kidney transplant recipients. *Abdominal Radiology*. 2018 Oct 3;43(10):2546–54. doi:10.1007/s00261-018-1529-9
5. Coentrão L, Sampaio S, Bustorff M, Santos J, Pestana M. Assessment of thrombotic risk in renal transplantation. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*. 2009 Apr 24;23(4):299–307.
6. Goyal VK, Shekhrarka P, Mittal S. Perioperative considerations in kidney transplantation: An anaesthesiologist's perspective. *World J Transplant*. 2025 Dec 18;15(4). doi:10.5500/wjt.v15.i4.107662
7. Keller AK, Jorgensen TM, Jespersen B. Identification of Risk Factors for Vascular Thrombosis May Reduce Early Renal Graft Loss: A Review of Recent Literature. *J Transplant*. 2012;2012:1–9. doi:10.1155/2012/793461
8. Wu SJ, Zhang C, Wu M, Ruan D dan, Zhang Y ping, Lin B, et al. Pharmacomechanical thrombectomy combined with transluminal balloon angioplasty for treating transplant renal vein thrombosis. *Sci Rep*. 2023 Oct 12;13(1):17303. doi:10.1038/s41598-023-44514-8
9. Phelan PJ, O'Kelly P, Tarazi M, Tarazi N, Salehmohamed MR, Little DM, et al. Renal allograft loss in the first post-operative month: causes and consequences. *Clin Transplant*. 2012 Jul 16;26(4):544–9. doi:10.1111/j.1399-0012.2011.01581.x
10. Kim PY, Shoghi A, Fananapazir G. Renal Transplantation: Immediate and Late Complications. *Radiol Clin North Am*. 2023 Sep;61(5):809–20. doi:10.1016/j.rcl.2023.04.004

11. Aktas S, Boyvat F, Sevmis S, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Analysis of Vascular Complications After Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Mar;43(2):557–61. doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.007
12. Parajuli S, Lockridge JB, Langewisch ED, Norman DJ, Kujovich JL. Hypercoagulability in kidney transplant recipients. *Transplantation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 719–26. doi:10.1097/TP.0000000000000887 PubMed PMID: 26413991.
13. Ponticelli C, Moia M, Montagnino G. Renal allograft thrombosis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009 May 1;24(5):1388–93. doi:10.1093/ndt/gfp003
14. van den Berg TAJ, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Lisman T, Moers C, Bakker SJL, Pol RA. Pathophysiological Changes in the Hemostatic System and Antithrombotic Management in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2023 Jun 23;107(6):1248–57. doi:10.1097/TP.0000000000004452
15. Budruddin M, Salmi I Al, Shilpa R. Renal Allograft Thrombosis in the Early Post Transplant Period. *Open J Nephrol.* 2013;03(03):148–51. doi:10.4236/ojneph.2013.33027
16. Furmańczyk-Zawiska A, Bączkowska T, Dęborska-Materkowska D, Nazarewski S, Kosieradzki M, Durlík M. Effect of Thrombophilic Factors on Renal Graft Function: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2018 Jul 1;50(6):1715–9. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.096 PubMed PMID: 30056888.
17. 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 Sep;34(6):2126–7. doi:10.1016/S0041-1345(02)02876-2
18. Lerman M, Mulloy M, Gooden C, Khan S, Khalil A, Patel L, et al. Post transplant renal vein thrombosis, with successful thrombectomy and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2019;61:291–3. doi:10.1016/j.ijscr.2019.07.066
19. Luna E, Cerezo I, Collado G, Martínez C, Villa J, Maclas R, et al. Vascular thrombosis after kidney transplantation: Predisposing factors and risk index. *Transplant Proc.* 2010 Oct;42(8):2928–30. doi:10.1016/j.transproceed.2010.07.085 PubMed PMID: 20970573.
20. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4S1):S11–103. doi:10.1097/TP.0000000000003136
21. El Zorkany K, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Transplant renal vein thrombosis. *Experimental and Clinical Transplantation.* Baskent University; 2017. p. 123–9. doi:10.6002/ect.2016.0060 PubMed PMID: 28338457.
22. Cambou L, Millet C, Terrier N, Malvezzi P, Timsit MO, Anglicheau D, et al. Management and Outcome After Early Renal Transplant Vein Thrombosis: A French Multicentre

- Observational Study of Real-Life Practice Over 24 Years. *Transplant International*. 2023 Mar 23;36. doi:10.3389/ti.2023.10556
23. Kim HS, Fine DM, Atta MG. Catheter-directed Thrombectomy and Thrombolysis for Acute Renal Vein Thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006 May;17(5):815–22. doi:10.1097/01.RVI.0000209341.88873.26
 24. Eckardt KU, Kasiske BL, Zeier MG. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009 Nov;9:S1–155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
 25. Cho J, Jun KW, Kim MH, Hwang JK, Moon IS, Kim J Il. Coagulation profile in patients with chronic kidney disease before and after kidney transplantation: A retrospective cohort study. *Clin Transplant*. 2017 Sep 1;31(9). doi:10.1111/ctr.13051 PubMed PMID: 28678346.
 26. Melamed ML, Kim HS, Jaar BG, Molmenti E, Atta MG, Samaniego MD. Combined Percutaneous Mechanical and Chemical Thrombectomy for Renal Vein Thrombosis in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2005 Mar;5(3):621–6. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00696.x
 27. Özban M, Aydin C, Birsen O, Dursun B, Erbis H, Tekin K. Acute renal artery thrombosis after kidney transplantation. *J Vasc Bras*. 2014 Dec;13(4):345–7. doi:10.1590/1677-5449.0017
 28. Ávila A, Gavela E, Sancho A. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 8;8. doi:10.3389/fmed.2021.642864
 29. Cho W, Jo SK, Jung CW, Kim MG. Characteristics and management of thrombotic microangiopathy in kidney transplantation. *Korean Journal of Transplantation*. 2023 Mar 31;37(1):11–8. doi:10.4285/kjt.23.0011
 30. Wu Q, Tian X, Gong N, Zheng J, Liang D, Li X, et al. Early graft loss due to acute thrombotic microangiopathy accompanied by complement gene variants in living-related kidney transplantation: case series report. *BMC Nephrol*. 2022 Dec 14;23(1):249. doi:10.1186/s12882-022-02868-7
 31. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2010 Jul;10(7):1517–23. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03156.x
 32. Hassanain M, Abualhassan N, Aljiffry M, Thalib L, Coussa R, Metrakos P. Post-transplant venous thromboembolic events and their effect on graft survival. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2015;26(1):1. doi:10.4103/1319-2442.148707

33. Verhave JC, Tagalakis V, Suissa S, Madore F, Hébert MJ, Cardinal H. The risk of thromboembolic events in kidney transplant patients. *Kidney Int.* 2014 Jun;85(6):1454–60. doi:10.1038/ki.2013.536
34. Todeschini P, La Manna G, Dalmastri V, Feliciangeli G, Cuna V, Montanari M, et al. Incidence of Late Deep Venous Thrombosis Among Renal Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2013 Sep;45(7):2666–8. doi:10.1016/j.transproceed.2013.07.017
35. Poli D, Zanazzi M, Antonucci E, Marcucci R, Rosati A, Bertoni E, et al. High rate of recurrence in renal transplant recipients after a first episode of venous thromboembolism. *Transplantation.* 2005 Sep 27;80(6):789–93. doi:10.1097/01.TP.0000174168.00730.B4 PubMed PMID: 16210966.
36. Kazory A, Ducloux D. Acquired hypercoagulable state in renal transplant recipients. *Thromb Haemost.* 2004 Dec 6;91(04):646–54. doi:10.1160/TH03-09-0568
37. Poli D, Zanazzi M, Antonucci E, Bertoni E, Salvadori M, Abbate R, et al. Renal transplant recipients are at high risk for both symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006 May;4(5):988–92. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01917.x PubMed PMID: 16689749.
38. Morales JM, Serrano M, Martinez-Flores JA, Perez D, Serrano A. Antiphospholipid Syndrome and Renal Allograft Thrombosis. *Transplantation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 481–6. doi:10.1097/TP.0000000000002510 PubMed PMID: 30376553.
39. Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int.* 2017 Jan;91(1):34–44. doi:10.1016/j.kint.2016.06.026
40. Irish A. Renal allograft thrombosis: can thrombophilia explain the inexplicable? *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999 Oct 1;14(10):2297–303. doi:10.1093/ndt/14.10.2297
41. de Freitas RAP, de Lima ML, Mazzali M. Early Vascular Thrombosis After Kidney Transplantation: Can We Predict Patients at Risk? *Transplant Proc.* 2017 May;49(4):817–20. doi:10.1016/j.transproceed.2017.03.004
42. Kohli R, Platton S, Forbes S, Thuraisingham R, Tan J, Green L, et al. Renal transplant and hemostasis: early postoperative changes in recipients and donors. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 May 1;7(4). doi:10.1016/j.rpth.2023.100168
43. Ghisdal L, Broeders N, Wissing KM, Mena JM, Lemy A, Wijns W, et al. Thrombophilic factors in Stage V chronic kidney disease patients are largely corrected by renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011 Aug;26(8):2700–5. doi:10.1093/ndt/gfq791

44. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Agodoa LY, Leavey SF, Leichtman A, et al. Dialysis modality and the risk of allograft thrombosis in adult renal transplant recipients Dialysis modality and the risk of allograft thrombosis in adult. *Kidney Int.* 1999;55:1952–60.
45. Wu T, Tang L V., Hu Y. Venous Thromboembolism in Kidney Diseases and Genetic Predisposition. *Kidney Diseases.* 2022;8(3):181–9. doi:10.1159/000523777
46. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct;74(17):2204–15. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1031
47. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, van den Berg TAJ, Bakker SJL, van den Heuvel MC, Struys MMRF, Lisman T, et al. Preemptively and non-preemptively transplanted patients show a comparable hypercoagulable state prior to kidney transplantation compared to living kidney donors. *PLoS One.* 2018 Jul 1;13(7). doi:10.1371/journal.pone.0200537 PubMed PMID: 30011293.
48. Ghisdal L, Broeders N, Wissing KM, Saidi A, Bensalem T, Mbaba Mena J, et al. Thrombophilic factors do not predict outcomes in renal transplant recipients under prophylactic acetylsalicylic acid. *American Journal of Transplantation.* 2010 Jan;10(1):99–105. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02855.x PubMed PMID: 19845577.
49. Heidenreich S, Nowak-Göttl U, August C. Hypercoagulable state and graft rejection—is there a link? *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999 Oct 1;14(10):2293–6. doi:10.1093/ndt/14.10.2293
50. Huang MJ, Wei R bao, Wang Y, Su T yu, Di P, Li Q ping, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2017 May 1;7(5):e014294. doi:10.1136/bmjopen-2016-014294
51. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Næss IA, Lutsey PL, Brækkan SK, Veeger NJGM, et al. Association of Mild to Moderate Chronic Kidney Disease With Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2012 Oct 16;126(16):1964–71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113944
52. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2014 May 18;10(5):279–89. doi:10.1038/nrneph.2014.38
53. Turrent-Carriles A, Herrera-Félix JP, Amigo MC. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2018 May 17;9. doi:10.3389/fimmu.2018.01008
54. Vaidya S, Sellers R, Kimball P, Shanahan T, Gitomer J, Gugliuzza K, et al. FREQUENCY, POTENTIAL RISK AND THERAPEUTIC INTERVENTION IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME. *Transplantation.* 2000 Apr;69(7):1348–52. doi:10.1097/00007890-200004150-00023

55. Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chapopin JM. Serum Total Homocysteine and Cardiovascular Disease Occurrence in Chronic, Stable Renal Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000 Jan;11(1):134–7. doi:10.1681/ASN.V111134
56. Bostom AG, Gohh RY, Tsai MY, Hopkins-Garcia BJ, Nadeau MR, Bianchi LA, et al. Excess Prevalence of Fasting and Postmethionine-Loading Hyperhomocysteinemia in Stable Renal Transplant Recipients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Oct;17(10):1894–900. doi:10.1161/01.ATV.17.10.1894
57. Carrasco A, Díaz C, Flores JC, Briones E, Otipka N. Late Renal Vein Thrombosis Associated With Recurrence of Membranous Nephropathy in a Renal Allograft: A Case Report. *Transplant Proc*. 2008 Nov;40(9):3259–60. doi:10.1016/j.transproceed.2008.03.122
58. Bai J, Zheng Z, Cao J, Ji L, Zhang J, Yang Y, et al. Incidence and risk factors for recurrent membranous nephropathy after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2025 Dec 31;57(1). doi:10.1080/07853890.2025.2522971
59. Filippone EJ, Farber JL. Membranous nephropathy in the kidney allograft. *Clin Transplant*. 2016 Nov 13;30(11):1394–402. doi:10.1111/ctr.12847
60. Gupta G, Fattah H, Ayalon R, Kidd J, Gehr T, Quintana LF, et al. Pre-transplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2016 Apr 11;30(4):461–9. doi:10.1111/ctr.12711
61. Morales JM, Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, Castro MJ, Sánchez E, et al. The presence of pretransplant antiphospholipid antibodies iga anti-b-2-glycoprotein i as a predictor of graft thrombosis after renal transplantation. *Transplantation*. 2017;101(3):597–607. doi:10.1097/TP.0000000000001199 PubMed PMID: 27140515.
62. Englesbe MJ, Punch JD, Armstrong DR, Arenas JD, Sung RS, Magee JC. Single-Center Study of Technical Graft Loss in 714 Consecutive Renal Transplants. *Transplantation*. 2004 Aug 27;78(4):623–6. doi:10.1097/01.TP.0000128623.26590.6D
63. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002 Oct;62(4):1423–30. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid563.x
64. Palomar R, Morales P, Rodrigo E, Castañeda O, Fernández-Fresnedo G, Gómez-Alamillo C, et al. Venous Graft Thrombosis in Patients on Peritoneal Dialysis Before Transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Sep;39(7):2128–30. doi:10.1016/j.transproceed.2007.06.022

65. Skinner SC, Derebail VK, Poulton CJ, Bunch DO, Roy-Chaudhury P, Key NS. Hemodialysis-Related Complement and Contact Pathway Activation and Cardiovascular Risk: A Narrative Review. *Kidney Med.* 2021 Jul;3(4):607–18. doi:10.1016/j.xkme.2021.04.006
66. Nampoory MRN, Das KC, Johny K V, Al-Hilali N, Abraham M, Easow S, et al. Hypercoagulability, a serious problem in patients with ESRD on maintenance hemodialysis, and its correction after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases.* 2003 Oct;42(4):797–805. doi:10.1016/S0272-6386(03)00860-6
67. Loscalzo Joseph, Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jameson JLarry. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw Hill; 2022. 235 p.
68. Morrissey PE, Ramirez PJ, Gohh RY, Yango AY, Kestin A, Madras PN, et al. Management of thrombophilia in renal transplant patients. *American Journal of Transplantation.* 2002 Oct;2(9):872–6. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.20910.x PubMed PMID: 12392294.
69. Al-Momani Z, Bansal V, Khosla H, Al-Momani K, Mahadevia H. Role of therapeutic anticoagulation in kidney transplant recipients with thrombophilia: A systematic review. *Blood.* 2025 Nov 3;146(Supplement 1):4914–4914. doi:10.1182/blood-2025-4914
70. Fischereder M, Gohring P, Schneeberger H, Lohse P, Von Appen K. Early loss of renal transplants in patients with thrombophilia. *Transplantation.* 1998 Apr 15;65(7):936–9.
71. Heidenreich S, Junker R, Wolters H, Lang D, Hessing S, Nitsche G, et al. Outcome of kidney transplantation in patients with inherited thrombophilia: Data of a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003 Jan 1;14(1):234–9. doi:10.1097/01.ASN.0000039567.22063.9D PubMed PMID: 12506156.
72. Heidenreich S, Dercken C, August C, Koch HG, Nowak-Gottll U. High Rate of Acute Rejections in Renal Allograft Recipients with Thrombophilic Risk Factors. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1309–13.
73. Dhouha B, Hela B, Lilia BF, Sarra H, Karim ZM, Neila BR. Relevance of Inherited Thrombophilia Screening in Adult Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2021 Mar 1;19(3):212–6. doi:10.6002/ect.2020.0234 PubMed PMID: 33535938.
74. Wuthrich RP, Cicvara-Muzar S, Booy C, Maly FE. Heterozygosity for the factor V Leiden (G1691A) mutation predisposes renal transplant recipients to thrombotic complications and graft loss. *Transplantation.* 2001 Aug;72(3):549–50. doi:10.1097/00007890-200108150-00037
75. Wuthrich RP. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001 May;10(3):409–14. doi:10.1097/00041552-200105000-00018

76. Irish AB, Green FR, Gray DWR, Morris PJ. The factor V Leiden (R506Q) mutation and risk of thrombosis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1997 Aug;64(4):604–7. doi:10.1097/00007890-199708270-00010
77. Sangha SS, Yadav RK, Pahuja T, Sarkar A, Kumar A, Bhowmik D, et al. WCN25-569 FACTOR V LEIDEN HETEROZYGOUS MUTATION AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA PRESENTING WITH VASCULAR REJECTION AND GRAFT INFARCTION IN KIDNEY ALLOGRAFT RECIPIENT: A CASE REPORT. *Kidney Int Rep*. 2025 Feb;10(2):S477–8. doi:10.1016/j.ekir.2024.11.860
78. Lekehal B, Ait Youssef N, Lekehal M, Jdar A, El Hassani AEA, Belyazid I, et al. Acute graft thrombosis in a patient with factor V Leiden mutation: A case report and review of literature. *World J Transplant*. 2026 Mar 18;16(1). doi:10.5500/wjt.v16.i1.114162
79. Fischereder M, Schneeberger H, Lohse P, Krämer BK, Schlöndorff D, Land W. Increased rate of renal transplant failure in patients with the G20210A mutation of the prothrombin gene. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001 Nov;38(5):1061–4. doi:10.1053/ajkd.2001.28602
80. Choi JY, Jung JH, Shin S, Kim YH, Han DJ. Living donor renal transplantation in patients with antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (United States)*. 2016;95(46). doi:10.1097/MD.00000000000005419 PubMed PMID: 27861383.
81. Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013 Mar 14;368(11):1033–44. doi:10.1056/NEJMra1112830
82. Barbour TD, Crosthwaite A, Chow K, Finlay MJ, Better N, Hughes PD, et al. Antiphospholipid syndrome in renal transplantation. *Nephrology*. 2014 Apr 24;19(4):177–85. doi:10.1111/nep.12217
83. Canaud G, Bienaimé F, Noël L -H., Royal V, Alyanakian M -A., Dautzenberg M -D., et al. Severe Vascular Lesions and Poor Functional Outcome in Kidney Transplant Recipients with Lupus Anticoagulant Antibodies. *American Journal of Transplantation*. 2010 Sep;10(9):2051–60. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03233.x
84. Wagenknecht DR, Becker DG, LeFor WM, McIntyre JA. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES ARE A RISK FACTOR FOR EARLY RENAL ALLOGRAFT FAILURE. *Transplantation*. 1999 Jul;68(2):241–6. doi:10.1097/00007890-199907270-00014
85. Vaidya S. Ten-yr renal allograft survival of patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Transplant*. 2012 Nov 16;26(6):853–6. doi:10.1111/j.1399-0012.2012.01625.x

86. Andrassy J. Do we need screening for thrombophilia prior to kidney transplantation? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004 Jul 1;19(suppl_4):iv64–8. doi:10.1093/ndt/gfh1045
87. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020 Apr;104(4S1):S11–103. doi:10.1097/TP.0000000000003136
88. Serrano A, García F, Serrano M, Ramírez E, Alfaro FJ, Lora D, et al. IgA antibodies against $\beta 2$ glycoprotein I in hemodialysis patients are an independent risk factor for mortality. *Kidney Int*. 2012 Jun;81(12):1239–44. doi:10.1038/ki.2011.477
89. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019 May 1;34(5):760–73. doi:10.1093/ndt/gfz053
90. Alzoubi B, Kharel A, Osman F, Aziz F, Garg N, Mohamed M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2021 Feb 6;35(2). doi:10.1111/ctr.14166
91. Amézquita Y, Méndez C, Fernández A, Caldes S, Pascual J, Muriel A, et al. Risk Factors for Early Renal Graft Thrombosis: A Case-Controlled Study in Grafts From the Same Donor. *Transplant Proc*. 2008 Nov;40(9):2891–3. doi:10.1016/j.transproceed.2008.09.014
92. Osman Y, SHOKEIR A, ALI-EL-DEIN B, TANTAWY M, WAFA EW, SHEHAB EL-DEIN AB, et al. Vascular Complications After Live Donor Renal Transplantation: Study of Risk Factors and Effects on Graft and Patient Survival. *Journal of Urology*. 2003 Mar;169(3):859–62. doi:10.1097/01.ju.0000050225.74647.5a
93. Wannaphut C, Skulratanasak P, Saetan S, Aiumtrakul N, Ponvilawan B, Larpparisuth N, et al. Incidence and Outcomes of Post-Transplant Erythrocytosis in Kidney Transplant Recipients: A Cohort Study in a Southeast Asian Country. *Blood*. 2024 Nov 5;144(Supplement 1):5211–5211. doi:10.1182/blood-2024-193786
94. Sanni A, Wilson CH, Wyrley-Birch H, Vijayanand D, Navarro A, Sohrabi S, et al. Donor Risk Factors for Renal Graft Thrombosis. *Transplant Proc*. 2007 Jan;39(1):138–9. doi:10.1016/j.transproceed.2006.10.228
95. Lazarchick J, Guirguis NG, Eicher C, Hock L, Lynch J, Graham VD, et al. Thromboembolic Risk Factors in Patients Undergoing Kidney Transplant: Implication of Abnormally Short Activated Partial Thromboplastin Time. *Ann Clin Lab Sci*. 2003;33(4).

96. Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation*. 1994 Sep 27;58(6):650–4. PubMed PMID: 7940683.
97. Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P, Gimpel A, Dziedziejko V, Kipp M, et al. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 18;24(12):10301. doi:10.3390/ijms241210301
98. Cheung CY, Tang SCW. Personalized immunosuppression after kidney transplantation. *Nephrology*. 2022 Jun 9;27(6):475–83. doi:10.1111/nep.14035
99. Diekmann F, Campistol JM. Practical considerations for the use of mTOR inhibitors. *Transplant Res*. 2015 Dec 22;4(S1):13–7. doi:10.1186/s13737-015-0029-5
100. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2022 Feb;17(2):286–95. doi:10.2215/CJN.15971020
101. Lijfering WM, Vries APJ de, Veeger NJGM, Son WJ van, Bakker SJL, Meer J van der. Possible contribution of cytomegalovirus infection to the high risk of (recurrent) venous thrombosis after renal transplantation. *Thromb Haemost*. 2008 Nov 24;99(01):127–30. doi:10.1160/TH07-05-0340
102. Atzmony L, Grosfeld A, Saar N, Justo D. Inherited and acquired predispositions for thrombosis in immunocompetent patients with cytomegalovirus-associated thrombosis. *Eur J Intern Med*. 2010 Feb;21(1):2–5. doi:10.1016/j.ejim.2009.10.002
103. Kazory A, Ducloux D, Coaquette A, Manzoni P, Chalopin JM. Cytomegalovirus-associated venous thromboembolism in renal transplant recipients: A report of 7 cases. *Transplantation*. 2004 Feb;77(4):597–9. doi:10.1097/01.TP.0000109779.36669.0D
104. Atzmony L, Halutz O, Avidor B, Finn T, Zimmerman O, Steinvil A, et al. Incidence of Cytomegalovirus-associated thrombosis and its risk factors: A case-control study. *Thromb Res*. 2010 Dec;126(6):e439–43. doi:10.1016/j.thromres.2010.09.006
105. Alzoubi B, Kharel A, Machhi R, Aziz F, Swanson KJ, Parajuli S. Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: A review. *World J Transplant*. 2021 Jun 18;11(6):220–30. doi:10.5500/wjt.v11.i6.220 PubMed PMID: 34164297.
106. Sadiq S, Manzoor A, Riaz W, Ashraf H, Attiq H. Prevalence of Erythrocytosis and Associated Clinical Manifestations in Renal Transplant Recipients. *European Journal of Medical and Health Sciences*. 2023 Jul 15;5(4):42–7. doi:10.24018/ejmed.2023.5.4.1715
107. Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. Postrenal transplant erythrocytosis: A review of 53 patients. *Kidney Int*. 1983 May;23(5):731–7. doi:10.1038/ki.1983.86

108. Hestin D, Legrand E, Mertes M, Renoult E, Kessler M. [Polycythemia after kidney transplantation]. *Presse Med.* 1992 Dec 2;21(41):1973–4. PubMed PMID: 1294956.
109. Hofstetter L, Rozen-Zvi B, Schechter A, Raanani P, Itzhaki O, Rahamimov R, et al. Post-transplantation erythrocytosis in kidney transplant recipients—A retrospective cohort study. *Eur J Haematol.* 2021 Dec 31;107(6):595–601. doi:10.1111/ejh.13696
110. Wilson S, Chen X, Cronin M, Dengler N, Enker P, Krauss ES, et al. Thrombosis prophylaxis in surgical patients using the Caprini Risk Score. *Curr Probl Surg.* 2022 Nov;59(11):101221. doi:10.1016/j.cpsurg.2022.101221
111. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2019 Jan 1;25. doi:10.1177/1076029619838052
112. Caprini JA. Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. *Disease-a-Month.* 2005 Feb;51(2–3):70–8. doi:10.1016/j.disamonth.2005.02.003
113. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015 Nov;30(11):1790–7. doi:10.1093/ndt/gfu216
114. Faba OR, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Hevia V, García EL, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2024. *Eur Urol Focus.* 2025 Mar;11(2):365–73. doi:10.1016/j.euf.2024.10.010
115. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022 Oct 14;43(39):3826–924. doi:10.1093/eurheartj/ehac270
116. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest.* 2022 Nov;162(5):e207–43. doi:10.1016/j.chest.2022.07.025
117. Palamuthusingam D, Kunarajah K, Pascoe EM, Johnson DW, Hawley CM, Fahim M. Postoperative outcomes of kidney transplant recipients undergoing non-transplant-related elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020 Dec 25;21(1):365. doi:10.1186/s12882-020-01978-4
118. Hachem LD, Ghanekar A, Selzner M, Famure O, Li Y, Kim SJ. Postoperative surgical-site hemorrhage after kidney transplantation: incidence, risk factors, and outcomes. *Transplant International.* 2017 May;30(5):474–83. doi:10.1111/tri.12926

119. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314–414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
120. Schamroth Pravda M, Cohen Hagai K, Topaz G, Schamroth Pravda N, Makhoul N, Shuvy M, et al. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Mortality and Adverse Cardiovascular Outcomes of Patients on Hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2020;51(8):635–40. doi:10.1159/000508836
121. Sab M, Chelala D, Aoun M, Azar R, Abdel Massih T. Stroke in hemodialysis patients and its association with CHA2DS2-VASC and HAS-BLED scores: a retrospective study. *Clin Kidney J*. 2023 Feb 28;16(3):596–602. doi:10.1093/ckj/sfac260
122. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025 Nov 7;46(42):4359–78. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
123. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
124. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022 Aug 29;198(3):443–58. doi:10.1111/bjh.18239
125. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1296–304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213
126. Kohli R, Estcourt L, Zaidi A, Thuraisingham R, Forbes S, MacCallum P, et al. Efficacy and safety of chemical thromboprophylaxis in renal transplantation – A systematic review. *Thromb Res*. 2020 Aug 1;192:88–95. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.013 PubMed PMID: 32464453.
127. Guerra R, Kawano PR, Amaro MP, Yamamoto HA, Gomes Filho FF, Amaro JL, et al. Acute graft thrombosis in patients who underwent renal transplant and received anticoagulant or antiplatelet agents. A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Exp Urol*. 2022;10(3):129–41. PubMed PMID: 35874286.
128. Velioglu A, Karagiannidis AG, Demir E, Hellemans R, Gandolfini I, Thomas R, et al. Management of antithrombotic therapies in kidney transplantation candidates and recipients: an ERBP clinical practice document by the DESCaRTES Working Group of ERA

- and the EKITA Committee of ESOT. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2026 Feb 9. doi:10.1093/ndt/gfag024
129. Kujovich JL. THROMBOPHILIA AND THROMBOTIC PROBLEMS IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS. *Transplantation*. 2004 Apr;77(7):959–64. doi:10.1097/01.TP.0000107185.50838.EE
 130. Pagano CR, Dawson L, Dick A, Lerner SM, Valenia T, Braun J, et al. No increase in rejection or graft loss in kidney transplant recipients with thrombophilia treated with anticoagulation and triple immunosuppression. In: *Transplantation Proceedings*. 2005. p. 1902–4. doi:10.1016/j.transproceed.2005.03.082 PubMed PMID: 15919499.
 131. Friedman GS, Meier-Kriesche HU, Kaplan B, Scott Mathis A, Bonomini L. HYPERCOAGULABLE STATES IN RENAL TRANSPLANT CANDIDATES: IMPACT OF ANTICOAGULATION UPON INCIDENCE OF RENAL ALLOGRAFT THROMBOSIS. *Transplantation*. 2001 Sep 27;72(6):1073–8.
 132. Sofue T, Hayashida Y, Hara T, Kawakami K, Ueda N, Kushida Y, et al. Plasmapheresis in a patient with antiphospholipid syndrome before living-donor kidney transplantation: A case report. *BMC Nephrol*. 2014 Oct 1;15(1). doi:10.1186/1471-2369-15-167 PubMed PMID: 25319344.
 133. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, Desai NM, Orandi BJ, Dagher NN, et al. Eculizumab Prevents Recurrent Antiphospholipid Antibody Syndrome and Enables Successful Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2014 Feb;14(2):459–65. doi:10.1111/ajt.12540
 134. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, Esposito L, Rabant M, Noël LH, et al. Eculizumab Improves Posttransplant Thrombotic Microangiopathy Due to Antiphospholipid Syndrome Recurrence but Fails to Prevent Chronic Vascular Changes. *American Journal of Transplantation*. 2013 Aug;13(8):2179–85. doi:10.1111/ajt.12319
 135. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, et al. Eculizumab in Acute Recurrence of Thrombotic Microangiopathy After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2011 Nov;11(11):2523–7. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03696.x
 136. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief Report: Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug 27;64(8):2719–23. doi:10.1002/art.34440

137. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jul 24;371(4):303–12. doi:10.1056/NEJMoa1312890
138. Abduljabbar M, Ross EJ, Song K. Caprini Score. 2026. PubMed PMID: 40638768.
139. Lip GYH. Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2011 Feb;124(2):111–4. doi:10.1016/j.amjmed.2010.05.007
140. Lamperti M, Romero CS, Guarracino F, Cammarota G, Vetrugno L, Tufegdžic B, et al. Preoperative assessment of adults undergoing elective noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2025 Jan;42(1):1–35. doi:10.1097/EJA.0000000000002069

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

