



# **Modalidade de diálise e risco de trombose do aloenxerto no transplante renal e reno pancreático**

**Rita Alexandra Afonso da Costa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

# **Modalidade de diálise e risco de trombose do aloenxerto no transplante renal e reno pancreático**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Autor: Rita Alexandra Afonso da Costa

Orientadora:

Doutora Anabela Soares Rodrigues

Coorientador:

Dr. António Miguel Vieira Gonçalves

Afiliação:

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313

Porto, Portugal

Junho 2016

## Resumo

### Introdução

As complicações trombóticas no enxerto renal isolado ou simultâneo reno-pancreático são ocorrências raras mas dramáticas que acarretam perda definitiva do enxerto. A sua etiologia poderá ser influenciada tanto por fatores do recetor, do dador, mas também inerentes à técnica cirúrgica. Continua a ser controverso o efeito específico das modalidades de diálise pré-transplante no risco de trombose do enxerto. A experiência do Hospital de Santo António, através do estudo de L Martins, 2015 relata maior perda do enxerto por trombose nos pacientes provenientes de diálise peritoneal.

### Objetivo

O objetivo desta revisão, para além de um levantamento dos desenvolvimentos mais recentes nesta área, consiste em alicerçar um protocolo de avaliação dos candidatos a transplante reno-pancreático como grupo alvo de intervenção.

### Metodologia

Recolha bibliográfica através de bases de dados como PubMed e UpToDate, com pesquisa de palavras chaves "dialysis", "allograft thrombosis", "renal transplant recipients", "pancreas-kidney transplantation".

### Resultados

A associação entre a modalidade de diálise prévia e o maior risco de trombose do transplante renal e reno-pancreático tem sido reportada mais frequentemente com a diálise peritoneal. Esta associação carece de investigação focalizada. São inúmeros os fatores que podem contribuir para a trombose nestes pacientes, nomeadamente a uremia, proteinúria, Diabetes Mellitus, terapia imunossupressora, trombofilias hereditárias e adquiridas.

## Conclusões

São necessários mais estudos e amostras mais amplas. É clara a necessidade de protocolos de prevenção ajustados e individualizados, sendo reconhecido que os recetores de transplante renal e reno-pancreático demonstram um estado de hipercoagulabilidade, com aumento das complicações tromboembólicas, sendo a modalidade de diálise um cofator na trombose do enxerto.

## Abstract

### Introduction

Thrombotic complications in renal allograft alone or simultaneous reno-pancreatic graft are rare but dramatic events that lead to permanent loss of the graft. Its etiology may be influenced by both receptor factors, as well as donor's but also related to the surgical technique. It remains controversial the specific effect of pretransplant dialysis modalities at the risk of graft thrombosis. The experience of Hospital de Santo António, in L Martins' study 2015 reports greater loss of graft thrombosis in patients from peritoneal dialysis.

### Objective

The purpose of this review, in addition to a survey of the latest developments in this area, is to base an evaluation protocol of candidates for reno-pancreatic transplantation as a target group for intervention.

### Methodology

Bibliographic collection through databases such as PubMed and UpToDate , with keyword search for "dialysis", "allograft thrombosis", "renal transplant recipients", " pancreas-kidney transplantation".

### Results

The association between prior dialysis and the higher risk of kidney and reno-pancreatic transplant thrombosis, has been reported more frequently with peritoneal dialysis. This association lacks focused research. Several factors may contribute to thrombosis in these patients, namely uremia, proteinuria, Diabetes Mellitus, immunosuppressive therapy, hereditary and acquired thrombophilia.

## Conclusions

Further studies with largest samples are needed. Individualized adjusted prevention protocols are mandatory. It is concluded that the receptor of kidney and reno-pancreatic transplant demonstrate an hypercoagulable state with increased risk of thromboembolic complications, with dialysis as a cofactor to graft thrombosis.

## Índice Geral

Resumo.....	II
Abstract .....	IV
0- Introdução .....	1
1 - Alterações do sistema da coagulação associadas a insuficiência renal	
1.1 Uremia.....	2
1.2 Proteinúria.....	5
1.3 Diabetes Mellitus .....	5
1.4 Diálise.....	6
2. Trombose do enxerto	
2.1 Epidemiologia, trombofilia e diálise.....	7
2.2 Tempo de diálise.....	11
2.3 Infecção.....	12
2.4 Transplante reno-pancreático.....	13
2.5 População pediátrica.....	14
3. Variáveis confundidoras	
3.1 Técnica cirúrgica.....	14
3.2 Idade do dador.....	14
3.3 Etiologia da Doença Renal Crónica.....	15
3.4 Imunosupressão.....	15
4- A trombose do enxerto - Resultados no Transplante reno pancreatico no Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Portugal.....	16
5- Avaliação de risco e protocolos de prevenção individualizados .....	18
6-Linhas futuras de intervenção farmacológica.....	20
7-Conclusão.....	21
Referências Bibliográficas.....	22

## 0- Introdução

As complicações trombóticas no enxerto renal isolado ou simultâneo reno-pancreático são ocorrências raras, mas dramáticas, que acarretam perda definitiva do enxerto. A sua etiologia e manuseio deverão ter em conta fatores subjacentes do doente (uremia, causa da doença renal crónica, tipo de tratamento prévio, medicação concomitante, mutações ou alterações adquiridas dos fatores de coagulação) aos quais se somam as alterações inerentes ao procedimento cirúrgico, alterações imunológicas, infeções e imunossuppressores associados à transplantação. Esta revisão aborda resultados clínicos, controvérsias e proposta de intervenção numa área que exige investigação.

# 1 - Alterações do sistema da coagulação associadas a insuficiência renal

## 1.1 Uremia

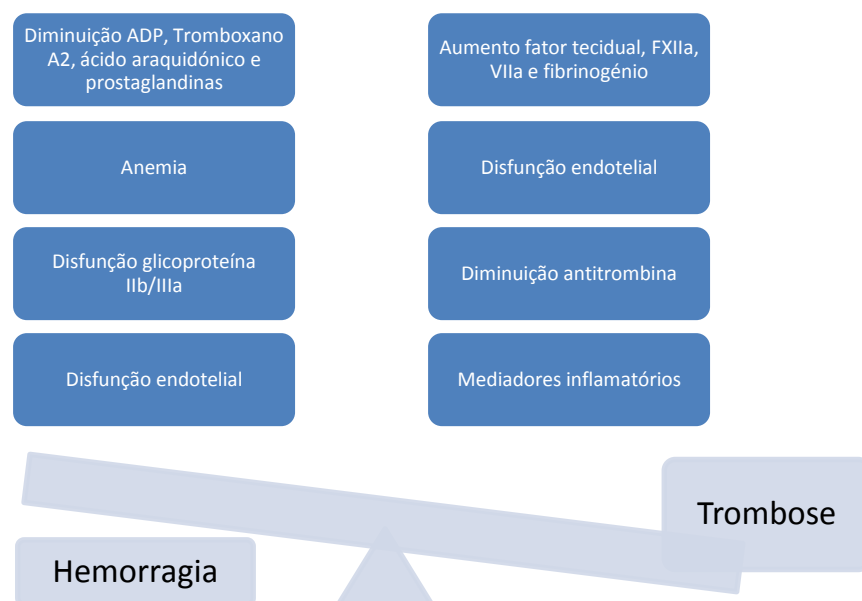
Vários fatores podem perturbar o equilíbrio hemostático, entre eles os que acarretam disfunção plaquetar. Esta traduz-se em alterações da adesão, da ativação ou da agregação das plaquetas, bem como da interação com fatores da coagulação (Imagem 1). Destaca-se a uremia que tem sido associada tanto ao risco hemorrágico como tromboembólico (Gráfico 1). A uremia tem sido apontada como causa de disfunção da hemóstase primária com tradução frequente em equimoses, epistáxis e hemorragias gastrointestinais. A disfunção plaquetária na uremia é causada por defeitos intrínsecos das plaquetas (alteração da composição dos seus grânulos, alteração do metabolismo ácido araquidónico, prostaglandinas e diminuição síntese de tromboxano A<sub>2</sub>). A disfunção da adesão plaquetária pode resultar, em parte, da disfunção intrínseca da glicoproteína IIb/IIIa, cuja função é importante na agregação e adesão, devido à sua interação com o fibrinogénio e o fator de Von Willebrand (1-4).

Novos mecanismos de disfunção plaquetária, os microRNAs, têm sido associados à uremia. Estes moduladores pós-transcricionais estão ligados à função plaquetária através da regulação da translação do mRNA plaquetário, nomeadamente a expressão do recetor P2Y<sub>12</sub> cujas alterações modificam os tempos de hemorragia e trombose (5).

A anemia é comum nos pacientes urémicos e também contribui para complicações hemorrágicas (2). A deficiência de eritrócitos leva as plaquetas a adotarem uma posição mais mediana no fluxo sanguíneo, tornando menos provável que reajam com o subendotélio lesado. Além disso, os eritrócitos são produtores de ADP e tromboxano A<sub>2</sub>, pelo que a sua redução pode diminuir a agregação plaquetária. A hemoglobina também efetua a limpeza do óxido nítrico que contribui para a agregação plaquetária (6). Por outro lado, o risco trombótico poderá dever-se a mecanismos complexos que aumentam a reatividade plaquetária, que se traduz no aumento dos fatores da coagulação, na diminuição dos fatores anticoagulantes, disfunção da fibrinólise, e num elevado número de mediadores inflamatórios (3, 7). Existe a evidência que a ativação celular durante o processo inflamatório resulta num aumento das micropartículas. Estas pequenas vesículas de membrana celular estão aumentadas na doença renal crónica, e também podem justificar o efeito pró-coagulante pelo seu conteúdo em fosfatidilserina e fator tecidual, que facilitam a conversão de protrombina em trombina (3). Todas as interações entre os diversos componentes são influenciadas não só pelas toxinas urémicas mas também pelo grau de

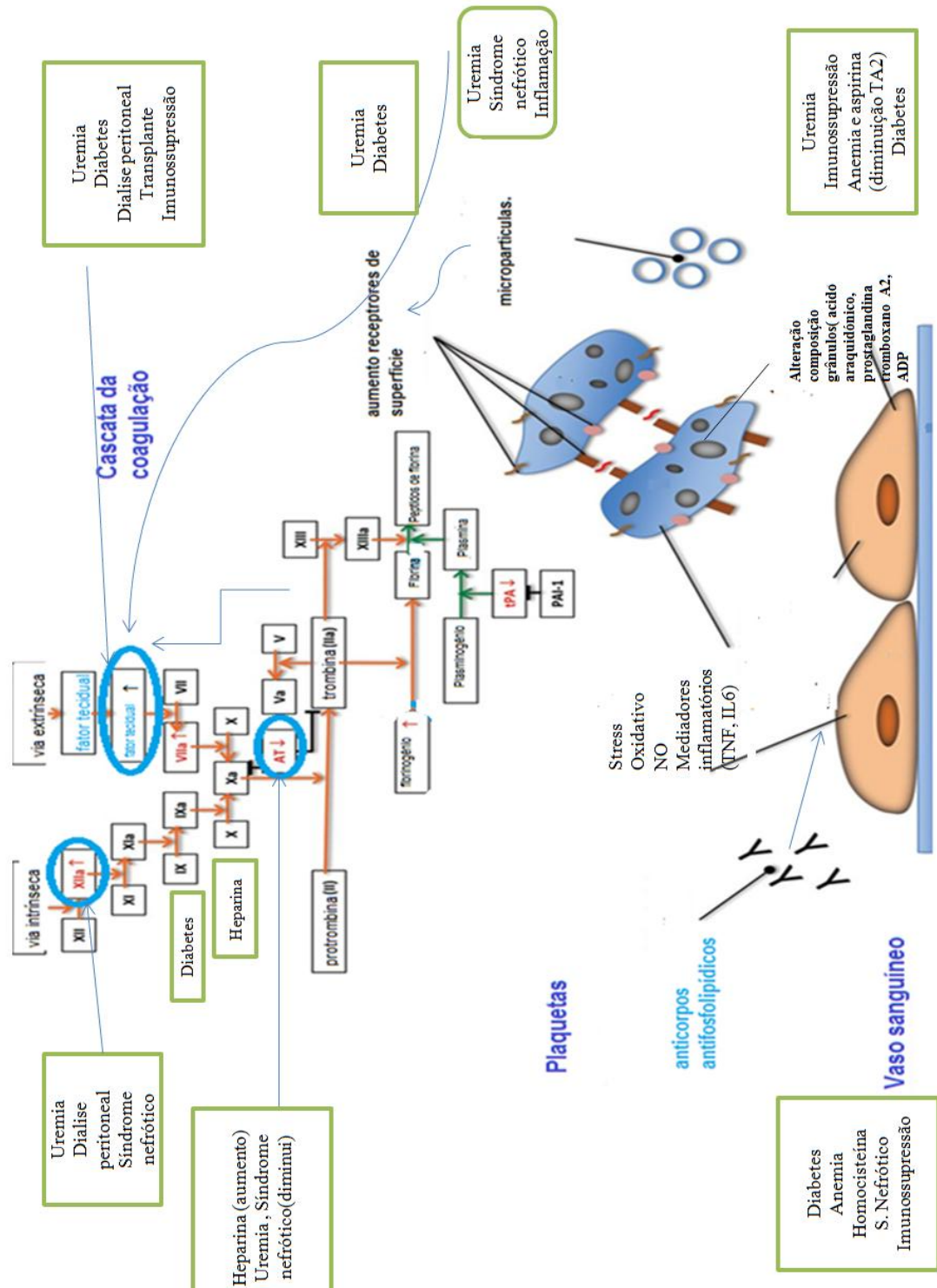
inflamação elevado nestes pacientes (8). Adicionalmente os efeitos adversos de vários fármacos em doentes polimedicados, como é corrente no caso da doença renal crónica, podem traduzir-se em alterações da hemóstase. São exemplos comuns de fármacos com efeitos antitrombóticos, a aspirina e outros anti-inflamatórios não-esteroides, a heparina de baixo peso molecular, ticlopidina e clopidogrel (inibidores da atividade plaquetária mediada por ADP), estando pelo contrário, os anticoncepcionais orais associados a um maior risco trombótico.

Gráfico 1: Risco trombótico e risco hemorrágico associados á uremia



\*Adaptado de Oudemans-van Straaten, 2015

Imagem 1: Fatores envolvidos no aumento do risco e trombose em pacientes com insuficiência renal



\*adaptado de Jens Lutz et al, 2014

## 1.2 Proteinúria

O risco trombótico superior tem sido associado com proteinúria. O síndrome nefrótico tem sido o mais estudado, com diferentes patologias apresentando diferentes taxas de complicações, com uma maior taxa em pacientes com nefropatia membranosa, nefrite lúpica e glomeruloesclerose segmentar focal, embora qualquer etiologia do síndrome nefrótico possa ser associada a trombose vascular renal (9). A trombose no síndrome nefrótico poderá ser explicada pela perda preferencial de proteínas envolvidas na inibição do sistema hemostático e por aumento da síntese de fatores pró-trombóticos (10, 11). Em geral, os pacientes com síndrome nefrótico perdem na urina fator de coagulação IX, X, XII, protrombina, antitrombina e antiplasmina alfa<sub>2</sub>, mas acumulam proteínas de alto peso molecular como fator V, VIII, fator Von Willebrand, fibrinogénio, presumivelmente devido ao aumento da síntese. As anormalidades da agregação e interação das plaquetas com vasos também têm sido sugeridas. Outros fatores que ocorrem nos pacientes com síndrome nefrótico também podem aumentar o risco trombótico, nomeadamente a diminuição do volume intravascular e exposição a esteroides (11). A hiperlipidemia, também presente no síndrome nefrótico tem sido implicada no aumento da ativação plaquetária e estado pró-coagulante. Sabe-se que os lípidos oxidados promovem a formação das micropartículas com fator tecidual, o que pode em parte explicar a ligação entre hipercolesterolémia e trombose (4).

## 1.3 Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus tem sido associada ao aumento da coagulação sanguínea, lesão endotelial e diminuição da fibrinólise. A aterosclerose difusa, nos grandes vasos sanguíneos pode explicar a relação com trombose vascular renal (12). Existem alguns estudos, que não o conseguem documentar contudo, tem aumentado a evidência desta associação. A Diabetes Mellitus tipo I e II induzem alteração do equilíbrio hemostático (13). A disfunção plaquetária pode ser atribuída a vários mecanismos, entre eles as alterações metabólicas na diabetes, stress oxidativo e disfunção endotelial. A hiperglicemia leva a hiperatividade plaquetária nomeadamente através do aumento da síntese de tromboxano (14), aumento do fator de Von Willebrand e fator VIII (15), assim como, ao aumento do fibrinogénio devido ao estado inflamatório ( aumento da interleucina 1 e 6 e fator de necrose tumoral) (16). O aumento do cálcio intracelular nestes pacientes leva à maior ativação e agregação plaquetária podendo a

etiologia resultar da desregulação de calsequestrina que armazena cálcio (17). A glicosilação da membrana aumenta a suscetibilidade da ativação com alteração da estrutura e aumenta a superfície de selectinas e recetores de glicoproteína (18). A disfunção endotelial induzida pela hiperglicemia leva ao aumento da via dos polióis, glicação não-enzimática de proteínas e stress oxidativo, que leva à expressão de citocinas inflamatórias e adesão plaquetária (19).

O fator tecidual está também elevado nos diabéticos (20). Este, leva à ativação do fator VII que está associado à resistência à insulina (21).

Em transplantados renais, a diabetes mellitus, tem sido apontada como um fator muito importante no risco da trombose vascular, sendo no estudo de Bergqvist D 1985 (22) considerado o principal risco de trombose nestes pacientes.

## 1.4 Diálise

Algumas das alterações, que ocorrem em doentes com insuficiência renal, podem melhorar através da diálise pela remoção das toxinas urémicas. Contudo, também se tem documentado a associação da técnica dialítica “per si” com a disfunção plaquetária (23), aumento de fatores de coagulação e marcadores de trombose em pacientes em diálise crónica. Bertoli M 1984 (24) reportou um estado de hipercoagulação em pacientes a realizar diálise peritoneal, devido à perda peritoneal de proteínas. Tem sido sugerido que a diálise peritoneal apresenta maior risco de hemoconcentração devido a um controlo eficaz do volume extracelular, o que não acontece com uma técnica intermitente como a hemodiálise, sendo a hemoconcentração fator de risco para trombose vascular (12). Esta argumentação é controversa.

A observação de elevação de complexos trombina-anti trombina, D-dímeros e fator de necrose tumoral em pacientes dialisados, quando comparados com os não dialisados, implica a diálise como um fator pró-coagulante nos doentes com insuficiência renal (25).

Algumas alterações descritas na diálise peritoneal, como a hipofibrinólise, têm sido igualmente descritas na hemodiálise (26), mas na hemodiálise, ocorre libertação do ativador do plasminogénio tecidual o que acelera a actividade fibrinolítica (27). Durante a hemodiálise os doentes são usualmente expostos a fármacos fibrinolíticos como heparina ou análogos para hipocoagulação do sistema extracorporal.

Permanece controverso o efeito do percurso de modalidades de diálise nos doentes que são candidatos a transplante. No entanto, é crescente a bibliografia que versa a modalidade de

diálise e o seu impacto nos resultados pós-transplante, nomeadamente no que concerne à trombose do enxerto (Tabela 1)

Tabela 1. Trombose do enxerto e associação com modalidade de diálise

	Hemodialise	Diálise peritoneal	Valor P	Número Total Doentes Estudados
<b>Martins et al 2015</b>				158
Relaparotomia %	25,2	28,2	0,711	
Relaparotomia por trombose %	1,7	12,8	0,014	
perda do enxerto renal %	5,9	12,8	0,156	
perda do enxerto renal por trombose %	0	5,1	0,058	
perda do enxerto pancreático %	19,3	28,2	0,232	
perda do enxerto pancreático por trombose %	5,9	10,3	0,290	
<b>Snyder 2002</b>				
Trombose do enxerto renal %	30	41	0,0192	22776
<b>Van der Vliet JA et al 1996</b>				
Trombose enxerto renal%	7.3	3,6	<0,02	905
<b>Murphy BG et al 1994</b>				
Trombose enxerto renal%	0	9,27	<0.01	202
<b>Ojo et al 1999</b>				
Trombose venosa renal (Odds ratio)		1,87	0,001	743
<b>Bakir N 1996</b>				558
Trombose enxerto rena%	6,39	9,57	NS	
<b>Penny JM 1994,</b>		134	NS	6153
<b>Palomar, Morales et al. 2007</b>				
Trombose enxerto renal%	8,7	9,09	NS	189

## 2. Trombose do enxerto

### 2.1 Epidemiologia, trombofilia e diálise

O transplante renal confere aumento da sobrevivência dos pacientes com insuficiência renal crónica, contudo a trombose do aloenxerto pode ser responsável por 2 a 7 % da perda precoce deste nos adultos e 35% em crianças (28). A trombose vascular renal, apesar de rara, é uma complicação catastrófica no transplante renal (12).

Anteriormente, a maioria das tromboses dos enxertos no período precoce pós- transplante era atribuído a fatores técnicos, mas atualmente as trombofilias - estados de hipercoagulabilidade- têm sido cada vez mais apontadas como etiologia subjacente (29). A trombofilia (adquirida ou hereditária) é comum nos doentes crónicos renais, resultando na diminuição da sobrevida do enxerto devido às complicações tromboembólicas (30). Diferentes subtipos de trombofilia têm

incidência e riscos diferentes (31). As trombofilias podem ser hereditárias ou adquiridas e frequentemente combinadas, particularmente no doente urémico candidato à transplantação. São exemplos de trombofilias hereditárias mutações do fator V Leiden e do gene da protrombina- (estas justificam 50-60% dos casos), deficiência de proteína S, deficiência de proteína C, deficiência de antitrombina e disfibrogememias. As trombofilias hereditárias podem interagir e aumentar o risco de trombose em pacientes com causas de hipercoagulabilidade adquiridas. Dentro das causas adquiridas fazem parte os cancros, a presença de um cateter venoso central, cirurgia (em particular a ortopédica), trauma, imobilização, gravidez, contraceptivos orais, terapia de substituição hormonal, fármacos como tamoxifeno, talidomida e lenalidomida, síndrome antifosfolípideo, distúrbios mieloproliferativos, hemoglobínúria paroxística noturna e síndrome nefrótico. Neste contexto, os recetores do transplante renal manifestam um estado de hipercoagulabilidade crónico que aumenta o risco de complicações tromboembólicas, as quais parecem ser multifatoriais e que irão ser discutidas.

O transplante renal, por si só, pode levar a complicações tromboembólicas no período pós-transplante precoce (10). Apesar da melhoria das técnicas cirúrgicas e terapêuticas imunológicas, a perda precoce do aloenxerto, devido a complicações trombóticas, tem-se mantido como uma ameaça (1) e o risco tromboembólico elevado para além deste período (10). A correlação entre trombofilia e rejeição vascular foi feita por vários autores (32-34), sugerindo que o aumento da libertação da trombina afeta o endotélio e o músculo liso, o que poderá explicar este aumento de incidência (34). No pós-operatório imediato, estas alterações podem interagir com a hipercoagulabilidade adquirida associada a desidratação e hipovolémia, favorecendo a trombose (28).

Uma anamnese cuidada previamente ao transplante pode identificar doentes com provável trombofilia, nomeadamente se estiverem presentes um aumento de trombozes na família ou a ocorrência das trombozes antes dos quarenta anos; estas ocorrerem em locais não usuais (vasos mesentéricos) e a ocorrência de abortos de repetição espontâneos (30).

O transplante simultâneo reno-pancreático é o procedimento de escolha em pacientes com diabetes mellitus tipo I em estágio final de doença renal, uma vez que melhora a sobrevida e a qualidade de vida (35). Comparando o transplante reno-pancreático simultâneo, o pancreático após transplante renal e o isoladamente pancreático, o que apresenta uma taxa de função do enxerto superior é o grupo dos transplantados reno-pancreáticos em simultâneo (36). O transplante do pâncreas foi previamente associado a uma alta taxa de falha técnica, sendo a trombose do enxerto a principal causa não imunológica para a perda do enxerto (37). Poucos

dados existem sobre distúrbios pró-trombóticos em transplante pancreático, mas as ocorrências de trombose em transplantados renais podem ser um fator influenciador na taxa de complicações após transplante simultâneo (38). A limitação amostral com estudos de pequena dimensão desfavorecem os resultados conclusivos e os argumentos são especulativos.

Pacientes com mutações pró-trombóticas tendem a uma maior incidência de pancreatite do enxerto, estando a pancreatite relacionada com a disfunção da microcirculação (39). As microtromboses são apontadas como possível explicação (38). Este estudo, para além de reportar que os distúrbios pró-trombóticos são frequentes em diabetes tipo I e transplantados reno-pancreáticos, revelou que os mesmos estiveram associados à taxa de relaparotomias, pancreatite do enxerto e perda da função do enxerto pancreático.

Os heterozigotos da mutação do fator V de Leiden têm uma degradação prejudicada deste fator que leva a um estado de hipercoagulabilidade, fator de risco para a trombose venosa no transplante renal e perda do enxerto (33).

O polimorfismo no gene da protrombina, nomeadamente a presença de G20210A, leva ao aumento do fator II, que poderá levar a trombose e conseqüente perda do aloenxerto (30). O risco relativo de rejeição vascular e perda do enxerto aparenta ser superior nos doentes com polimorfismo G20210A do que com o polimorfismo C677T do MTHFR e na mutação do fator V de Leiden (31). Neste estudo, não havia pacientes com deficiência proteína C, S ou antitrombina. No entanto, três estudos (40-42), em que vários polimorfismos foram investigados, não conseguiram encontrar associação estatisticamente significativa entre qualquer um dos polimorfismos estudados nos doadores e recetores e desfechos clínicos. Segundo Wullstein, Woeste et al 2003 (38) os pacientes com diabetes tipo I, que foram submetidos a transplante reno-pancreático, tinham uma incidência de mutação de G20210A similar à da população em geral, mas o dobro do aumento em relação a heterozigotos fator V de Leiden e vinte vezes superior de homozigóticos para o fator V de Leiden. Ainda no mesmo estudo, a incidência de deficiência de proteína C e S foi superior ao encontrado na literatura, contudo não influenciou a morbidade pós-transplante, sugerindo influência de outros fatores.

A eritrocitose ou policitemia é considerada um fator de risco para eventos trombóticos no período pós-transplante, sendo o risco maior quanto maior o hematócrito (43). A sua incidência nos transplantados renais pode ser influenciada pela duração da diálise, doença policística renal, estenose arterial do enxerto, hidronefrose do enxerto, diabetes, tabaco e hipertensão.(44). O papel do tratamento com eritropoietina é controverso (45-47).

Portadores de anticorpos antifosfolípídeos (cerca de 10% dos pacientes que se encontram

em lista de espera para transplante renal) estão em maior risco de sofrerem trombose do enxerto (48-50). O risco de trombose parece maior se existe evidência do síndrome antifosfolípídeo antes da indução de diálise (30), ou na presença dos anticorpos tanto pré como no período pós-transplante (10). Os mecanismos propostos como estando implicados neste estado de risco incluem a agregação plaquetária anormal, a diminuição da produção de prostaciclina pelo endotélio, a inibição da proteína C, e a diminuição da fibrinólise (10). Duas conclusões importantes referem que pacientes com anticorpos antifosfolípedeos tiveram em regra um tempo de hemodiálise mais longo e metade dos pacientes negataram os seus anticorpos antifosfolípedeos após o transplante (50). Trinta a 44% dos doentes com lúpus sistémico eritematoso apresentam anticorpos antifosfolípedeos (51), o que aumentará o risco nestes pacientes.

A Homocisteína, derivado do metabolismo da metionina, tem sido implicada no risco trombótico na população geral, não só, por possivelmente afetar a coagulação mas também devido à toxicidade endotelial. A concentração de homocisteína depende principalmente do nível da função renal, havendo estudos controversos sobre a influência de drogas imunossupressoras (10). Apesar de ser um fator de risco independente para eventos tromboembólicos em pacientes transplantados renais, não é claro se este risco está limitado aos pacientes com estados trombofílicos cohereditários (10, 52).

As neoplasias malignas têm uma alta incidência em pacientes transplantados renais, sendo este um fator clássico para a maior taxa de complicações tromboembólicas (53) O risco pró-trombótico, associado às neoplasias, tem sido relacionado com a libertação de micropartículas e com o fator tecidual.(54).

## 2.2 Tempo de Diálise

Confirmando que a diálise não é uma técnica inócua, diversos estudos (55-57) têm demonstrado que o transplante efetuado antes de indução de diálise crónica melhora os resultados nos pacientes transplantados renais. Contudo, na maioria dos casos, e uma vez que o órgão dador não está disponível, a diálise é iniciada antes do transplante (35). O risco relativo de mortalidade foi significativamente maior nos recetores de transplante reno-pancreático simultâneo que estavam já em diálise pré-transplante (36) em comparação com os transplantes efetuados imediatamente antes da indução de diálise (pre-emptive).Vários fatores de risco têm sido identificados, entre eles a coagulopatia urémica e a modalidade de diálise (12); contudo os

estudos são contraditórios e não há um consenso sobre qual a modalidade de diálise associada aos melhores resultados. Fatores como a duração de diálise (55, 58) e o transplante anterior (12) podem ter impacto preponderante nos resultados finais. Contudo no estudo de Ojo, Hanson et al 1999 (12), entre os pacientes nos quais foi realizado o primeiro transplante renal, os recetores tratados com diálise peritoneal tendiam a ter menos tempo de diálise até ao transplante, quando comparado com pacientes que realizam hemodiálise, apesar da diálise peritoneal ter sido mais associada à trombose vascular renal. Neste estudo, não se levou em consideração o papel das anormalidades vasculares e não houve um controlo dos distúrbios de coagulação mais frequentes como síndrome antifosfolípídeo e mutação de fator V de Leiden. Snyder et al 2002 (61) relatou que pacientes submetidos a diálise peritoneal tinham, no entanto, maior probabilidade de transplante renal comparado com os de hemodialise, podendo ser um viés de seleção.

A associação com diálise peritoneal foi relatada noutros estudos (12, 59-61), apresentando os recetores, que realizaram diálise peritoneal, maior risco significativo de trombose vascular em relação aos que realizaram hemodiálise, com diferenças desde o período precoce pós-transplante (12, 61). Uma das explicações poderá ser o aumento dos fatores pró-coagulantes - pacientes submetidos a diálise peritoneal, têm um aumento significativo das atividades pró-coagulante dos fatores II, VII, VIII, IX, X, XI e XII, levando a um maior risco de trombose (12, 62). Adicionalmente o aumento dos níveis de inibidores do activador do plasminogénio estão ligados à resistência à insulina, que ocorre na uremia, e poderá ser exacerbada em alguns pacientes em diálise peritoneal (63).

Como já acima mencionado, a doença renal crónica está associada a um estado de hipercoagulação e inflamação, com aumento do fator VII, fibrinogénio, interleucina-6 e protrombina. Pacientes que realizaram hemodiálise evidenciaram um estado de hipercoagulação pronunciado (1), contudo o maior preditor de ocorrência da trombose vascular foi a transferência da hemodiálise para diálise peritoneal num estudo singular (12). No entanto, esta transferência poderia ser indicador de problemas de acesso vascular ou doença aterosclerótica, ou mesmo devido a distúrbios de coagulação que levaram a trombose do acesso vascular e por isso alterou-se a modalidades de diálise (64, 65). São realmente poucos os estudos, e relevantes os potenciais vieses de selecção de tratamento que limitam as conclusões fundamentadas.

A escolha da modalidade de diálise depende muitas vezes das condições do paciente, tais como a autonomia e a comorbilidade, condições vasculares e peritoneais, fatores intrínsecos ao centro de diálise e preferências do próprio paciente. Este é um viés que não deve ser ignorado, mas dificilmente controlado nos estudos (35).

Para acentuar a dificuldade de interpretação dos dados, vários estudos não encontraram associação entre modalidade de diálise e trombose vascular renal (47, 66-70) enquanto outros não relatam qualquer efeito danoso associado à diálise peritoneal (69,70). Não há, presentemente, um consenso sobre a relação da modalidade e os resultados do transplante, mas é preciso ter em atenção que a maioria dos resultados são de estudos relativos a transplantes renais e não a transplante combinado rim-pâncreas (35).

### 2.3 Infecção

A uremia associa-se a um maior risco de infecção ( na hemodiálise associada ao acesso vascular e bacteriemias ; na diálise peritoneal associada a infecção peritoneal). Em qualquer dos casos, a infecção é promotora de inflamação e secundariamente de alterações do sistema da coagulação. As infecções prévias ao transplante, ou que ocorram como complicação no decurso da transplantação, são promotoras de risco trombótico. São fatores confundidores adicionais, o tempo de hospitalização e diferentes esquemas de imunossupressão no período de transplantação (71). Em relação a complicações infecciosas, no pós-operatório de transplantação, foram reportados resultados contraditórios: por um lado (72-74) são reportadas taxas semelhantes de infecção, independentemente da modalidade de diálise prévia, ao contrário de outros (74-76), que reportam uma maior incidência de infecção nos pacientes que foram submetidos à diálise peritoneal. Especula-se que a fibrose e o espessamento da parede na diálise peritoneal interfiram no processo de cicatrização cirúrgica, influenciando assim, os resultados pós-transplante (73, 77, 78), com um aumento da taxa de perda do enxerto pancreático devido à infecção nos pacientes em diálise peritoneal (35). Apesar dos resultados contraditórios sobre a taxa de infecção entre as modalidades de dialise, esta não parece ser uma explicação capaz de justificar a associação entre modalidade de diálise e a perda do enxerto (61).

Quanto à infecção por CMV, assim como quanto à sua conversão em recipientes renais, ela pode aumentar o risco trombótico nestes devido ao seu tropismo para o endotélio, levando ao seu dano (10, 79). A infecção por CMV é capaz de modificar o fenótipo do endotélio para o status pró-coagulante, tendo sido relatados eventos tromboembólicos nestes pacientes, sem outros fatores de risco. Contudo o número de pacientes é pequeno e são necessários mais estudos (10).

## 2.4 Transplante reno-pancreático

Wullstein, Woeste et al. 2003 (38) reportaram uma grande taxa de distúrbios pró-trombóticos em pacientes com diabetes tipo I que realizaram transplante reno-pancreático. Foi ainda sugerido que há um maior risco de trombose após reperfusão do enxerto pancreático, devido a uma diminuição acentuada de antitrombina (80), sendo os enxertos pancreáticos considerados órgãos de fluxo baixo (81). Este fator poderá ser mais importante do que a falha técnica ou do que os distúrbios pró-trombóticos basais (38).

A transplantação de ilhéus, por vezes de vários dadores, é um procedimento menos invasivo do que a transplantação do órgão sólido, o que evita a anestesia geral e as complicações relacionadas com a função exócrina do pâncreas, uma vez que apenas a porção endócrina, que corresponde aproximadamente a 2% do pâncreas, é transplantada. Esta variante, apesar de melhorar o controlo glicémico e a independência da insulina nos doentes com diabetes mellitus tipo I, pode complicar-se com trombose. In vitro, o contato destes ilhéus, com sangue do mesmo grupo ABO, provocava uma reação trombótica/reação infamatória imediata, mediada pelo sangue, o que leva a uma lesão e alteração morfológica dos ilhéus, podendo explicar a perda do enxerto(82).

O fator tecidual é produzido e segregado pelas células endócrinas de Langerhans, e é o estimulador da reação, sendo amplificado pela trombina (82).Fisiologicamente, células expostas ao sangue, como as células endoteliais e os monócitos, não expressam o fator tecidual, mas estímulos inflamatórios como imunocomplexos e citoquinas que podem induzir a sua expressão nestas células, sendo esta via regulada pelo inibidor do fator tecidual sanguíneo. O fator tecidual não é só o recetor, mas também, cofator na via extrínseca da coagulação (83). Após a formação de trombina nas ilhéus de Langerhans que expressam fator tecidual, a trombina formada liga-se à superfície dos ilhéus, possivelmente através do colagénio (84). Esta via é amplificada pelo fator XI e pelas plaquetas ativadas com mais formação de trombina e gera-se uma cápsula de fibrina a envolver os ilhéus. Os autores sugerem a necessidade de inibir a atividade do fator tecidual, por exemplo, com anticorpos monoclonais, antes do transplante, podendo assim aumentar o sucesso deste procedimento (82). Existem outros estudos que relacionam o fator tecidual com eventos trombóticos : em ensaios animais com neoplasia o fator tecidual foi associado a uma maior incidência de trombose (85), e foi também relatada associação entre este fator e a via extrínseca em placas arteriais trombóticas (86). Como já anteriormente referido, o aumento deste fator ocorre na diabetes mellitus e pode ser responsável pelo risco de trombose no transplante rim-pâncreas.

## 2.5 População Pediátrica

Vários investigadores têm relatado uma incidência 2 a 3 vezes superior de trombose vascular renal na população pediátrica (12), sendo mesmo considerada pela North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, a principal causa de falha do enxerto no primeiro ano pós- transplante. Nos recetores pediátricos, a idade do dador apresentou uma relação inversamente linear à da trombose do enxerto (12). Uma das explicações será a discrepância entre o tamanho dos vasos entre dador-recetor (28). Assim, as dificuldades cirúrgicas, não só inerentes à diminuição de tamanho, mas também em relação à compatibilidade anatómica receptor-dador, são fatores importantes nesta população.

Existem fatores de risco, que coincidem com os da população adulta, nomeadamente uremia, medicação, infeção, porventura a modalidade de diálise, trombofilia ou doença renal subjacente. Na população pediátrica a glomerulonefrite primária, a uropatia obstrutiva e a displasia congénita são as principais causas de insuficiência renal subjacentes à indicação para transplante renal.(87).

## 3. Variáveis confundidoras

### 3.1 Técnica cirúrgica

Diferentes centros de transplante com diferentes profissionais e técnicas podem induzir viés nos resultados dos estudos. No caso do transplante reno-pancreático, como fatores confundidores estão aspetos técnicos cirúrgicos: variações na técnica, como a abertura do intestino delgado e a sua anastomose (35).

### 3.2 Idade do dador

A idade do dador parece estar mais associada a trombose vascular renal nos seus extremos (67, 88). O efeito da idade do dador pode ser mediado por dificuldades técnicas associadas à aquisição e implantação de rins de jovens e progressivas lesões ateromatosas em dadores mais velhos (12). Para justificar o aumento do risco de trombose do aloenxerto relatada em transplantes renais de dadores idosos, as explicações incluem hipotensão em conjunto com a

lesão de reperfusão pós-isquemia que pode causar a ativação de um pró-coagulante de superfície nos vasos ateroscleróticos.(28).

### 3.3 Etiologia da Doença Renal Crônica

Na insuficiência renal crônica existe um estado de hipercogulação. É plausível que a nefropatia que foi a causa de doença renal terminal possa manter esse risco após o transplante(10, 12, 28). O aumento da excreção de proteína na urina pode ocorrer por diferentes circunstâncias (algumas poderão recorrer da nefropatia original) em transplantados renais, por vezes até com níveis nefróticos (10).A recorrência da glomerulonefrite aumenta o risco de eventos trombóticos quando a proteinúria é severa (mais de 2g em 24 h de urina) em transplantados renais (89).

### 3.4 Imunossupressão

As drogas imunossupressoras têm sido implicadas no aumento da trombofilia. Uma imunossupressão mais intensa usada no transplante reno-pancreático quando comparado com o transplante renal, também aumenta o risco de infecção (35).

Existem resultados contraditórios em relação à ciclosporina. O aumento do número de tromboes do aloenxerto renal, poderá ser explicado pelos vários efeitos pró-coagulantes in vitro da droga, no aumento da ativação dos monócitos e libertação de fator tecidual, no aumento da agregação plaquetária, na disfunção endotelial, no aumento do fator de Von Willebrand, na ativação da via intrínseca da coagulação, na diminuição da ativação da proteína C, no aumento do tromboxano e aumento produção IL-6 (10, 12). Estudos com resultados negativos argumentam que o uso da ciclosporina muitas vezes é adiado quando a função do enxerto começa a diminuir ou falha, sendo esta, a apresentação clássica da trombose vascular renal (12). Um dos aspetos criticáveis dos estudos de associação da ciclosporina e trombose venosa do enxerto é a inexistência de um grupo de controlo para a trombofilia, e a inclusão de pacientes tratados com combinações de imunossupressores, o que dificulta estabelecer uma relação causal. Apesar de recetores tratados com ciclosporina apresentarem a longo prazo características de estado de hipercogulação in vitro, a sua relação em vivo continua a não estar provada na prática clinica.(10) .

O OKT3 (anticorpo do CD-3 presente nas células T), foi usado como profilaxia e tratamento de rejeição de aloenxerto agudo, mas o seu uso tem vindo a diminuir devido a novos agentes com menos efeitos colaterais. OKT3 resulta da ativação do complemento e libertação de citocinas que ativam a coagulação por vários mecanismos (10). As doses profiláticas (10mg/dia), assim como, a administração anterior de corticoides em alta dose (30mg/kg de metilprednisolona) aumentam o risco de eventos pró-trombóticos (90).

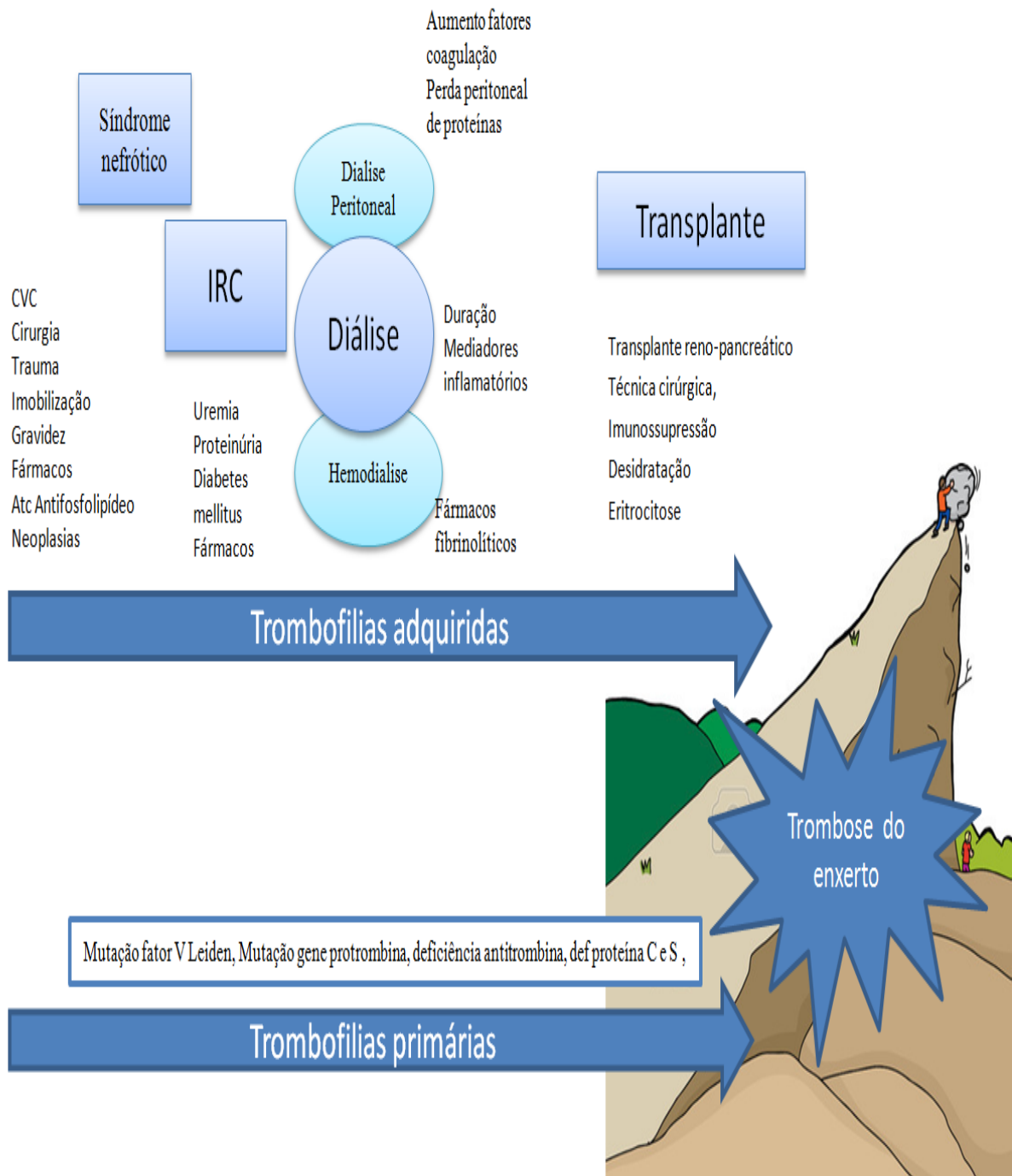
O uso de Sirolimus foi relacionado com a trombose da artéria hepática em transplantados do fígado, contudo o desenvolvimento de eventos trombóticos nos transplantados renais ainda não foi explorado. A relação entre Micofenolato Mofetil e eventos trombóticos, também ainda, não está estabelecida, contudo a sua administração local tem sido associada a trombose e flebites em 4% dos doentes transplantados renais (10).

Por sua vez, os efeitos trombóticos provocados pelos glucocorticoides são amplamente conhecidos. Em recetores de transplante renal, o tratamento de longa duração com esteroide leva a um estado de hipercoagulabilidade com diminuição da capacidade fibrinolítica semelhante ao apresentado na doença de Cushing (91).

#### 4- A trombose do enxerto\_resultados no Transplante reno pancreatico no Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Portugal

Sendo o Hospital Santo António uma referência na transplantação reno-pancreática foi efetuado um estudo (Martins, Malheiro et al. 2015) que pretendeu compreender a influência da modalidade de diálise prévia ao transplante nos resultados clínicos do transplante reno-pancreático (35). Analisou dois subgrupos (um submetido a diálise peritoneal e o outro a hemodiálise), que tinham em comum a inclusão de doentes diabéticos tipo I, submetidos transplante reno-pancreático. A profilaxia da trombose foi realizada com 100mg/dia de aspirina antes da cirurgia, e com enoxaparina (20 a 40mg/dia) no período pós-operatório. Apenas o tempo prévio de diálise diferiu significativamente entre os grupos, sendo este inferior no grupo que realizou diálise peritoneal. Fatores pré transplante como a idade, o género, a duração da diabetes, o nível HbA1 pré transplante, o índice massa corporal, a presença de doenças cardiovasculares, a aspirina pré transplante, o nível de hemoglobina, os dias de internamento hospitalar, a idade do dador, compatibilidade HLA, o tempo de isquemia fria e a rejeição aguda, eram similares entre os dois grupos.

Imagem 2: Fatores influenciadores na trombose do enxerto



Verificou-se que a taxa de relaparotomias devido a trombose em doentes vindos de diálise peritoneal era de 12,8% vs. 1,7%, no grupo proveniente de hemodialise, (P=0,014). Em termos de falha do enxerto pancreático, a trombose foi responsável por 10,3% nos doentes de diálise peritoneal vs. 5,9% nos de hemodialise (P=0,290) , enquanto que a perda do enxerto renal devido a trombose ocorreu em 5,1% dos pacientes de diálise peritoneal, não ocorreu nenhum caso em pacientes previamente em hemodialise (P=0,058).

Em relação à falha do enxerto renal não houve diferenças entre os grupos. Em relação à etiologia havia uma taxa maior, devido a trombose, nos pacientes que foram submetidos a diálise peritoneal, há semelhança do que aconteceu com o enxerto pancreático. Também no grupo de diálise peritoneal houve uma tendência de aumento da perda do enxerto no primeiro mês. Se não forem excluídas estas perdas precoces, a sobrevivência do enxerto renal foi mais baixa nos pacientes da diálise peritoneal. Neste estudo ainda foi considerado o fator infecção como confundidor. Foi verificado que as complicações intra-abdominais nos pacientes que realizaram diálise peritoneal, tiveram etiologia quase exclusivamente por agentes Gram Negativo, sem relação com eventos de infecção peritoneal prévia. No entanto, a permanência mais longa de um dreno abdominal no período pós cirúrgico era mais comum na diálise peritoneal, com maior risco de infecção pós-operatória. Concluiu-se que a diálise peritoneal foi um preditor de morte, sobretudo devido à infecção e trombose (35).

Estes resultados necessitam de validação em população com uma amostra mais alargadas, mas desde já nos alertam, para a necessidade de protocolos otimizados de manuseio pré-operatório destes doentes.

## 5- Avaliação de risco e protocolos de prevenção individualizados

É sugerida uma avaliação em candidatos a transplante, para identificar aqueles que apresentam um risco aumentado de trombose, embora a evidência desta recomendação ainda precise de estudos prospetivos (28). Uma vez que as complicações trombóticas aumentam a morbidade e mortalidade, é prioritário identificar fatores de risco e privilegiar as estratégias preventivas.

Mas deverão todos os pacientes submetidos a transplante ser rastreados para trombofilia? Embora controverso, é sugerido que um rastreio das mutações genéticas ainda não é justificado (40). Uma atenção especial é recomendada em crianças e em pacientes com história prévia de trombose vascular e ainda naqueles que perderam um primeiro rim transplantado devido a

trombose do enxerto não relacionados com técnica cirúrgica (28). Nos adultos o rastreio deve ocorrer quando há história prévia de eventos trombóticos ou dificuldades anatómicas com múltiplos vasos.

Em caso de trombofilia o tratamento deve ser adaptado à gravidade. É importante referir que a medição do fator VIII e homocisteína plasmática não estão recomendadas, pois estas já estão habitualmente aumentadas em pacientes urémicos (30).

Que profilaxia? O uso de aspirina em dose reduzida, como profilaxia, parece ser benéfica e a melhor estratégia preventiva no momento, reservando outros agentes para pacientes com fatores de risco definidos. Heparina não-fracionada, com ou sem aspirina, parece ser benéfica em pacientes com elevado risco com episódio anterior de trombose, história familiar de trombose, diabetes, lúpus eritematoso sistémico (1). De facto foi relatado o benefício na prevenção da trombose do enxerto pancreático com o uso de baixa dose de heparina em associação com aspirina no período precoce pós-operatório (93).(94) que obteve melhores resultados com heparina de baixo peso molecular, podendo não ser inferior, quando comparada com uso de heparina não-fracionada intravenosa e com dose ajustada.

Aspirina a 100 mg / dia mostrou uma substancial melhora na função do enxerto renal e sobrevivência (95), e na taxa de trombose do enxerto primário (96, 97).

A experiência da Unidade no Hospital Santo António com ocorrência de trombose do enxerto no transplante reno-pancreático, apesar do protocolo já existente, apela a um novo protocolo mais intensivo (dose, associação) ou mais duradouro (pré e pós) no período per-operatório de doentes de maior risco.

Por outro lado, a recorrência de eventos trombóticos após retirada de anticoagulantes orais é maior em doentes transplantados renais, quando comparados com doentes sem doença renal, mesmo após ajuste para dados demográficos, assim como para risco de hemorragia. De fato as recomendações para a população geral estão bem definidas, mas isto não acontece nestes pacientes (98).

A manutenção a longo prazo com varfarina ou doses baixas de heparina deve ser tomado em consideração em doentes eletivos, tendo como alvo INR valores em 2.5 (99). Nos pacientes de baixo risco de trombose é controversa qual a forma ou se deve ser instituído a anticoagulação ou antiagregação (28). Foi sugerida a manutenção de anticoagulação durante 6 meses (29) devido a uma maior incidência de eventos trombóticos em pacientes transplantados renais, com trombofilia.

A trombose do aloenxerto geralmente causa perda irreversível da função. O seu

tratamento é geralmente decepcionante, salientando a importância da profilaxia. Carecendo ainda, de ajuste nos protocolos vigentes.

## 6- Linhas futuras de intervenção farmacológica

Com o reconhecimento de que as trombofilias são a maior causa de trombose do enxerto renal, ainda é necessário definir qual o teste que se deverá realizar na avaliação de candidatos a transplante renal e qual a profilaxia mais recomendável nestes pacientes. (29). O conhecimento ainda é limitado, apesar das publicações, a controvérsia persiste. As recomendações para certos grupos de doentes, como recetores com lúpus eritematosos, não são passíveis de generalização (10). É imprescindível uma investigação focalizada, que indiquem soluções para modificar este risco, nomeadamente com profilaxia eficaz na infeção e trombose (35). O desenvolvimento e a disponibilidade de novos inibidores e antagonistas das vias de coagulação, tal como inibidores diretos da trombina, podem ser mais específicos diminuindo assim, o risco de hemorragia (1). Um maior grau de compreensão relativo a microRNAs, os quais podem modular a pós-transcrição nas plaquetas, poderá permitir a intervenção na coagulação intracelular. O fator tecidual assume, cada vez mais, um papel preponderante, podendo a sua inibição específica, nomeadamente através de anticorpos monoclonais aumentar o sucesso terapêutico (82).

## 7-Conclusão

A associação entre a modalidade de diálise prévia e o maior risco de trombose do transplante renal e reno-pancreático tem sido reportada, mais frequentemente, com a diálise peritoneal. Esta associação carece de investigação focalizada. São inúmeros os fatores que podem contribuir para a trombose nestes pacientes nomeadamente a uremia, proteinúria, Diabetes Mellitus, terapia imunossupressora e a trombofilias hereditárias e adquiridas.

São pertinentes mais estudos e amostras mais amplas. É clara a necessidade de protocolos de prevenção ajustados e individualizados, sendo reconhecido que os recetores de transplante renal e reno-pancreático demonstram um estado de hipercoagulabilidade, com aumento das complicações tromboembólicas, sendo a modalidade de diálise um cofator na trombose do enxerto.

## Referências Bibliográficas

1. Irish A. Hypercoagulability in Renal Transplant Recipients Identifying Patients at Risk of Renal Allograft Thrombosis and Evaluating Strategies for Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(3):39-149.
2. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood reviews*. 2011;25(6):271-8.
3. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(1):29-40.
4. Wang N TA. Cholesterol in platelet biogenesis and activation. *Blood* 2016;127(16):1949-53.
5. Ple H MM, Corduan A et al. Alteration of the platelet transcriptome in chronic kidney disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108:605-15.
6. Stephanie J Hedges SBD, Justin S Hooper, Jamshid Amanzadeh & Anthony J Busti. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nature Reviews Nephrology* 2007;3:138-53
7. Gao C, Xie R, Yu C, Ma R, Dong W, Meng H, et al. Thrombotic Role of Blood and Endothelial Cells in Uremia through Phosphatidylserine Exposure and Microparticle Release. *PloS one*. 2015;10(11):e0142835.
8. Mezzano D PE, Aranda E et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int*. 2001;60:1844-50.
9. Yihe Yang JL, Fude Zhou, Min Chen, Rongfu Wang, Minghui Zhao, , PhD and Haiyan Wang, . Risk Factors of Pulmonary Thrombosis/Embolism in Nephrotic Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014;348(5):394-8.
10. Kazory A, Ducloux D. Acquired hypercoagulable state in renal transplant recipients. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;91(4):646-54.
11. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thrombosis research*. 2006;118(3):397-407.
12. 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. *Kidney international*. 1999;55(5):1952-60.
13. Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(5):1017-21.
14. Davì G CI, Aversa M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990. 1990;322:1769-74.
15. Frankel DS MJ, Massaro JM et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the framingham offspring study. *Circulation* 2008;118:1533-2539.
16. Dunn EJ AR. Fibrinogen and fibrin clot structure in diabetes. *Herz*. 2004;29:470-9.
17. Zheng Y WL, Zhu Z et al. Altered platelet calsequestrin abundance, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange and Ca<sup>2+</sup> signaling responses with the progression of diabetes mellitus. *Thrombosis research*. 2014;134:674–81.
18. Angiolillo DJ SS. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:375-88.
19. De Vriese AS VT, Van de Voorde J et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000;130:963–74.
20. Boden G VV, Homko C et al. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4352–8.
21. Klein OL OT, Chan C et al. Changes in procoagulants track longitudinally with insulin resistance: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabet Med*. 2014;31:462-5.
22. Bergqvist D BS, Bornmyr S, Husberg B, Konrad P, Ljungner H Deep vein thrombosis after renal transplantation: a prospective analysis of frequency and risk factors. *Eur Surg Res*. 1985;17:69-74.

23. Sirolli V BE, Di Stante S, Amoroso L, Bonomini M. Cell activation and cellular-cellular interactions during hemodialysis: effect of dialyzer membrane. *Int J Artif Organs* 2002;25(6):529-37.
24. Bertoli M G, ML, Vertolli U et al. Does hypercoagulability exist in CAPD patients? *Perit Dial Bull.* 1984;4(237-239).
25. Casserly L. et Dember L. Thrombosis in End-Stage Renal Disease. *Seminars in Dialysis.* 2003;16(3):245-56.
26. Opatry. Hemostatic disorders in chronic renal failure. *Kidney international.* 1997;52(62):S87-S9.
27. Speiser W WJ, Korninger C, Kirchheimer CJ et al. Enhanced fibrinolysis caused by tissue plasminogen activator release in hemodialysis. *Kidney international.* 1987;32:280-3.
28. Ponticelli C, Moia M, Montagnino G. Renal allograft thrombosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2009;24(5):1388-93.
29. Morrissey Paul E. RPJ, Gohh Reginald Y. , Yango, Angelito Y. Kestinc, Anita , Madras Peter N. , Monaco Anthony P. . Management of Thrombophilia in Renal Transplant Patients. *American Journal of Transplantation.* 2002;2:872-6.
30. Andrassy J, Zeier M, Andrassy K. Do we need screening for thrombophilia prior to kidney transplantation? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2004;19 Suppl 4:iv64-8.
31. Heidenreich S JR, Wolters H et al. Outcome of kidney transplantation in patients with inherited thrombophilia: data of prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:234-9.
32. Heidenreich S DC, August C, Koch HG, Nowak-Gottl U. High rate of acute rejections in renal allograft recipients with thrombophilic factors. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1309-13.
33. Wutherich RP C-MS, Booy C, Maly FE. Heterozygosity for the factor V Leiden mutation predisposes renal transplant recipients to thrombotic complications and graft loss. *Transplantation.* 2001;72:549-50.
34. Ekberg H SP, Simanaitis M, Dahlback B. Factor V R506Q mutation (activated protein C resistance) is an additional risk factor for early renal graft loss associated with acute vascular rejection. *Transplantation.* 2000;69:1577-81.
35. Martins LS, Malheiro J, Pedroso S, Almeida M, Dias L, Henriques AC, et al. Pancreas-Kidney transplantation: Impact of dialysis modality on the outcome. *Transpl Int.* 2015;28(8):972-9.
36. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *The review of diabetic studies : RDS.* 2011;8(1):6-16.
37. Troppmann C GA, Benedetti E, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 1996;182(285).
38. Wullstein C, Woeste G, Zapletal C, Trobisch H, Bechstein WO. Prothrombotic disorders in uremic type-1 diabetics undergoing simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplantation.* 2003;76(12):1691-5.
39. Benz S BS, Obermaier R, et al. . Impairment of microcirculation in the early reperfusion period predicts the degree of graft pancreatitis in clinical pancreas transplantation. *Transplantation.* 2001;71(759).
40. Pherwani AD WP, McNamee PT, et al. Is screening for factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in renal transplantation worthwhile? Results of a large single-centre U.K. study. *Transplantation.* 2003;76:603-5.
41. Alakulppi NS KL, Partanen J et al. Lack of association between thrombosis-associated and cytokine candidate gene polymorphism and acute rejection or vascular complications after kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2008;23(364).

42. Meyer M LG, Scherer S et al. No association of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T gene polymorphisms with kidney allograft survival: a multicenter study. *Transplantation*. 2007;83:1055-8.
43. EBPG. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl*. 2002;17(4):49-50.
44. Kahan BD PC, Aroldi A et al. Musculoskeletal, ocular and hematological complication. Principles and practice of renal transplantation. 2000:693-719.
45. Ettenger RB MJ, Grimm P. . The impact of recombinant human erythropoietin therapy on renal transplantation. *Kidney Int* 2000. 1991;18(4):57-61.
46. Muirhead. Erythropoietin and renal transplantation. *Kidney Int* 2000. 1999;69: S86-92.
47. Bakir N SW, Ploeg RJ, van Son WJ, Tegzess AM. Primary renal graft thrombosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1996;11:140-7.
48. Vaidya S SR, Kimball P et al. . Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. *Transplantation*. 2000(69):1348-52.
49. Wagenknecht DR BD, LeFor WM et al. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation*. 1999;68(2):241-6.
50. Ducloux DBE, Motte G et al. Antiphospholipid antibodies as a risk factor for atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Kidney international*. 2003;64:1065-70.
51. Thervet E AD, Legendre C. Recent issues concerning renal transplantation in systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transpl*. 2001;16:12-4.
52. Cattaneo. Hyperhomocysteinemia , atherosclerosis and thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81:165-76.
53. Prandoni P FA, Piccioli P. . Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6:401-10.
54. Rickles FR PS, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest*. 2003;124(3 suppl):58S-68S.
55. Meier-Kriesche HU PF, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000. 2000;58(1311).
56. Kasiske BL SJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz At. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1358).
57. Gill JS TM, Johnson N, Pereira BJ. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation*. 2004;78(873).
58. Goldfarb-Rumyantzev A HJ, et al. Duration of endstage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(167).
59. Murphy Bg HC, Middleton D, Doherty CC, Brown JH, Nelson WE, Kernohan RM, Keane PK, Douglis JF, McNamee PT. Increased renal allograft thrombosis in CAPD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1994;9:1166-9.
60. van der Vliet JA BW, Hoitsma AJ, Buskens FG. Increased incidence of renal allograft thrombosis after continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Transplant*. 1996;10(51).
61. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;62(4):1423-30.
62. Kobayashi M YN, Yamakio M. Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol* 1997;76:56-61.
63. Juhan-Vague I AM, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(1575).
64. Serkes DK BR, Nolph DK, Vonsesh FE, Shapiro F. Comparison of patient and technique survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: A multicenter. *Perit Dial Int*. 1990;10:15-9.

65. Maiorca R CC, Brunori G, Camerini C, Manili L. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney international*. 1993;43:S4-S15.
66. Donnelly PK LT, Proud G, Taylor RMR, Henderson R, Fletcher K, Elliot W, Ward MK, Wilkinson R. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and renal transplantation: a five year experience. *BMJ*. 1985;291:1001-7.
67. Penny JM NJ, Disney PSA, Byth K, Chapman RJ. Renal graft thrombosis. *Transplantation*. 1994;58:565-9.
68. Palomar R, Morales P, Rodrigo E, Castaneda O, Fernandez-Fresnedo G, Gomez-Alamillo C, et al. Venous graft thrombosis in patients on peritoneal dialysis before transplantation. *Transplantation proceedings*. 2007;39(7):2128-30.
69. Molnar MZ MR, Duong U, et al. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Soc Nephrol*. 2012;7(332).
70. Kramer A JK, Fogarty DG, et al. Association between pre-transplant dialysis modality and patient and graft survival after kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(4473).
71. Passalacqua JA WA, Fink JC, Bartlett ST, Evans DA, Keay S. Increased incidence of postoperative infections associated with peritoneal dialysis in renal transplantation recipient. *Transplantation*. 1999;68(535).
72. Papalois BE TC, Gruessner AC, Benedetti E, Sutherland DE, Gruessner RW. Long-term peritoneal dialysis before transplantation and intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantations. *Arch Surg*. 1996;131(761).
73. Kim RD OD, Qiu K, et al. Impact of mode of dialysis on intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2005;80(339).
74. Padillo-Ruiz J A-SaA, Muñoz-Casares C, Ruiz-Rabelo J, Navarro MD, Regueiro JC. Impact of peritoneal dialysis versus hemodialysis on incidence of intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplant. *World J Surg*. 2010;34(1684).
75. Douzjian V AM. Deep wound infections in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients on peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1995;10(553).
76. Malaise J SJ, Van Ophem, D;. EUROSPK Study Group. Influence of the type of renal replacement therapy on peritonitis rate after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2002;34(2823).
77. Nakamoto H HC, Shimaoka T, et al. Accumulation of advanced glycation end products and beta 2-microglobulin in fibrotic thickening of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis patients. *Artif Organs*. 2014;17(60).
78. Moon SJ HS, Kim DK, et al. Risk factors for adverse outcomes after peritonitis-related technique failure. *Perit Dial Int*. 2008;28(352).
79. Lijfering WM dVA, Veeger NJ et al. Possible contribution of cytomegalovirus infection to the high risk of (recurrent) venous thrombosis after renal transplantation. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(127-132).
80. Hopt UT BM, Schareck W, et al. Prevention of early postoperative graft thrombosis in pancreatic transplantation. *Transplantation proceedings*. 1993;25(207).
81. Ciancio G CM, Olson L, et al. Partial venous thrombosis of the pancreatic allografts after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2000;14(464).
82. Moberg L, Johansson H, Lukinius A, Berne C, Foss A, Källen R, et al. Production of tissue factor by pancreatic islet cells as a trigger of detrimental thrombotic reactions in clinical islet transplantation. *The Lancet*. 2002;360(9350):2039-45.
83. Morrissey J. Tissue factor: an enzyme cofactor and a true receptor. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86(66-74).

84. van Suylichem PT vDJ, Wolters GH, van Schilfgaarde R. Amount and distribution of collagen in pancreatic tissue of different species in the perspective of islet isolation procedures. . *Cell Transplant*. 1995;4(609-614).
85. Thomas GM BA, Mezouar S, Crescence L, Gallant M, Dubois C, Wagner DD. Tissue factor expressed by circulating cancer cell-derived microparticles drastically increases the incidence of deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1310-9.
86. Jiang P XD, Zhang Y, Ye L, Liu Y, Makale M, Kesari S, Edgington TS, Liu C. The extrinsic coagulation cascade and tissue factor pathway inhibitor in macrophages: a potential therapeutic opportunity for atherosclerotic thrombosis. *Thrombosis research*. 2015;133(4):657-66.
87. Raffini L, Witmer C. Pediatric transplantation: managing bleeding. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13 Suppl 1:S362-9.
88. Singh A SD, Tejani A. Risk factor for vascularthrombosis in peddiatric renal transplantation: a special report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Transplantation*. 1997;63:1263-7.
89. Biesenbach G JO, Hubmann R et al. The incidence of thrombovenous and thromboembolic complications in kidney transpplant patients with recurrent glomerulonephritis is dependent on the occurrence of severe proteinuria. *Clin Nephrol* 2000;54(5):237-9.
90. Abramowicz D PDPLea. High-dose glucocorticoids increase the procoagulant effets of OKT3. kidney. 1994;46(6):1596-602.
91. Sartori MT RP, Marchini F et al. Plasma fibrinolytic capacity in renal transplant recipients: effect of steroid-free immunosuppression therapy. *Transplantation*. 2003;75(7):994-8.
92. L. MS, Malheiro J, Pedroso S, Almeida M, Dias L, Henriques AC, et al. Pancreas-Kidney transplantation: Impact of dialysis modality on the outcome. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2015;28(8):972-9.
93. Scheffert JL TD, Pilch NA, Chavin KD, Baliga PK,. Clinical outcomes associated with the early postoperative use of heparin in pancreas transplantation. *Transplantation*. 2014;97(681).
94. Schenker P VO, Ertas N, et al. 2009; 23: 407. Incidence of pancreas graft thrombosis using low-molecular-weight heparin. *ClinTransplant* 2009;23(407).
95. Stechman MJ CN, Gray DW et al. . Administration of 75 mg of aspirin daily for 28 days is sufficient prophylaxis against renal transplant vein thrombosis. *Phlebology*. 2007;22(83-85).
96. Grotz W SS, Olschewski M et al. Low-dose aspirin therapy is associated with improved allpograft function and prolonged allograft survival after kidney transplantation. . *Transplantation*. 2004;77(1848-1853).
97. Murphy JG TR, Windmill DC et al. Influence of aspirin on early allograft thrombosis and chronic allograft nephropathy following renal transplantation. *Br J Surg* 2001;88:261-6.
98. Zanazzi M, Poli D, Antonucci E, Marcucci R, Rosati A, Bertoni E, et al. Venous thromboembolism in renal transplant recipients: high rate of recurrence. *Transplantation proceedings*. 2005;37(6):2493-4.
99. Friedman GS M-KH-U, Kaplan B, et al. . Hypercoagulable states in renal transplant candidtaes: impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. . *Transplantation*. 2001;72(6):1073-8.