



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANA PAULA XAVIER DE LUCENA

**MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS E
IMUNOSSUPRESSÃO COM TACROLIMO E EVEROLIMO: estudo caso-controle**

Recife
2019

ANA PAULA XAVIER DE LUCENA

**MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA EM TRANSPLANTADOS RENAI E
IMUNOSSUPRESSÃO COM TACROLIMO E EVEROLIMO: estudo caso-controle**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Medicina Clínica

Orientador: Profº. Dr. Lucila Maria Valente.

Coorientador: Profº. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti

Recife
2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

L935a	Lucena, Ana Paula Xavier de Microangiopatia trombótica em transplantados renais e imunossupressão com tacrolimo e everolimo: estudo caso-controle/ Ana Paula Xavier de Lucena. – 2019. 71 f.; il. Orientadora: Lucila Maria Valente. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2019. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. Microangiopatias trombóticas. 2. Síndrome hemolítico-urêmica. 3. Transplante de rim. 4. Tacrolimo. I. Valente, Lucila Maria (orientadora). II. Título. 610 CDD (23.ed.)	UFPE (CCS 2019 - 231)
-------	---	-----------------------

ANA PAULA XAVIER DE LUCENA

**MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS E
IMUNOSSUPRESSÃO COM TACROLIMO E EVEROLIMO: estudo caso-controle**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 25/03/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Cláudia Diniz Lopes Marques (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o Dr. Luis Henrique Bezerra Cavalcanti Sette (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a Dra. Emmanuelle Tenório A. Godoi Berenguer de Barros e Silva
(Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

Microangiopatia trombótica (MAT) é uma patologia caracterizada pela formação de trombos na microvasculatura e anemia hemolítica microangiopática. É rara na população em geral sendo mais comum após transplante renal e tem impacto negativo na sobrevida do enxerto. Fatores que causem injúria endotelial, como algumas classes de imunossupressores, infecções, presença de anticorpo anti-HLA doador específico e mutações em proteínas reguladoras da via alternativa do complemento são os principais responsáveis pela MAT. O objetivo desse estudo é verificar associação entre imunossupressão com tacrolimo e everolimo e MAT. Trata-se de estudo caso-controle, retrospectivo. Para análise de associação entre as variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui-quadrado, considerando significativo o *p*-valor $<0,05$. Para as numéricas foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Foram identificados 22 casos de pacientes com MAT em biópsias pós-implante e selecionados 88 controles sem a doença a partir de 673 biópsias de enxerto renal realizadas no período entre um de janeiro de 2014 a fevereiro de 2017. O sexo masculino foi o gênero predominante nos casos, 90,9% (20/22) dos pacientes, enquanto nos controles foi 60,7%. A mediana de idade foi 49,5 anos nos casos e 47 nos controles ($p=0,6$). Pacientes que fizeram uso de tacrolimo com everolimo apresentaram chance 5,4 vezes maior de desenvolver a microangiopatia trombótica ($p=0,002$). O esquema tacrolimo dose reduzida + everolimo não aumentou a chance de MAT. Os casos também tiveram menor sobrevida global e do enxerto comparado ao grupo controle ($p=0,006$). Conclui-se que o uso de tacrolimo combinado com everolimo esteve associada a maior chance de MAT e proporcionou pior desfecho para o paciente e enxerto renal.

Palavras-chave: Microangiopatias trombóticas. Síndrome hemolítico-urêmica. Transplante de rim. Tacrolimo. Everolimo.

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a disease characterized by the formation of thrombosis in microvasculature and consequently microangiopathic hemolytic anemia. It's more common in kidney transplantation, with a negative impact on graft survival. Mutations in regulatory proteins of the alternative complement pathway and factors that cause endothelial injury, such as some classes of immunosuppressants, infections, donor specific antibodies are the main responsible for TMA. The purpose of this study was to verify the association between immunosuppression with tacrolimus and everolimus and thrombotic microangiopathy. This is a case-control, retrospective study. For the analysis of association between the categorical variables, the chi-square test was used, considering $p < 0.05$. The Mann-Whitney test was applied to the numerical ones. RESULTS: Twenty-two cases were identified and 88 controls were selected from 673 renal graft biopsies performed between January 2014 and February 2017. 90.9% (20/22) of TMA cases were male and controls was 60.7%. The median age was 49.5 years in the cases and 47 in the controls ($p = 0.614$). Patients taking tacrolimus with everolimus presented a 5.4 fold higher chance of developing thrombotic microangiopathy (p -value: 0.002). The reduced tacrolimus dose + everolimus tacrolimus schedule did not increase the chance of TMA. The cases also had lower overall survival and graft survival compared to the control group ($p = 0.006$). It was concluded that the use of tacrolimus with everolimus increased the chance of thrombotic microangiopathy and provided a worse outcome for the patient and for the graft.

Keywords: Thrombotic microangiopathies. Hemolytic-uremic syndrome. Kidney transplantation. Tacrolimus. Everolimus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Fatores associados a causas de MAT pós-transplante	16
Figura 2 –	Vias de ativação complemento e proteínas regulatórias.	18
Figura 3 –	Modelo teórico. Associação das duas classes de imunossupressores atuando sinergicamente como causa de MAT.	26
Quadro 1 –	Esquema de imunossupressão do serviço de transplante renal do Real Hospital Português.	30
Quadro 2 –	Doses de imunossupressores do serviço de transplante renal do Real Hospital Português	31
Figura 4 –	Fluxograma das etapas da pesquisa.	34
Figura 5 –	Fluxograma de identificação dos casos e controles.	41
Gráfico 1 –	Distribuição de casos com MAT, por período de tempo, em anos.	42
Gráfico 2 –	Desfechos dos pacientes com e sem MAT no momento da biópsia até agosto/2018.	52
Gráfico 3 –	Curva Kaplan-Meier de sobrevida dos pacientes com e sem MAT	53
Gráfico 4 –	Curva Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto renal dos pacientes com e sem MAT	55

LISTA DE TABELA

Tabela 1 –	Características clínicas dos pacientes transplantados renais com e sem MAT.	43
Tabela 2 –	Características do transplante dos pacientes com e sem MAT.	44
Tabela 3 –	Características laboratoriais nos grupos com MAT e sem MAT.	45
Tabela 4 –	Nível sérico das medicações imunossupressoras nos pacientes com e sem MAT.	45
Tabela 5 –	Combinação da imunossupressão inicial utilizada pelos pacientes com e sem MAT.	47
Tabela 6 –	Combinação da imunossupressão utilizadas pelos pacientes com e sem MAT no momento da biópsia.	49
Tabela 7 –	Imunossupressores utilizados pelos pacientes com e sem MAT no momento de pós-operatório imediato	50
Tabela 8 –	Imunossupressores utilizados pelos pacientes com e sem MAT no momento da biópsia.	51
Tabela 9 –	Resumo do processamento do número de óbitos dos pacientes com e sem MAT	52
Tabela 10 –	Médias de tempo de sobrevida dos pacientes com e sem MAT	53
Tabela 11 –	Processamento de dados de perda de enxerto dos pacientes com e sem MAT	54
Tabela 12 –	Médias de tempo de sobrevida do enxerto renal dos pacientes com e sem MAT	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAMTS13	<i>A Disintegrin and Metalloprotease with eight ThromboSpondin-1-like</i>
BKV	vírus BK
BX	biópsia
CFB	Fator B do sistema complemento
CFH	Fator H do sistema complemento
CFHR	proteínas relacionadas ao CFH
CFI	Fator I
CMV	citomegalovírus
CsA	ciclosporina
DGKE	codificador da diacilglicerol quinase ϵ
DRC	doença renal crônica
DSA	anticorpo doador específico
EVL	everolimo
HD	hemodiálise
HLA	antígenos leucocitários humanos
iCA	inibidores da calcineurina
IMS	imunossupressão
imTOR	inibidor da <i>mamalian target of rapamycin</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LES	lúpus eritematoso sistêmico
MAC	complexo de ataque a membrana
MAT	microangiopatia trombótica
MCP	fator ligado a membrana
MFI	medida de intensidade de fluorescência
MMF	micofenolato de mofetil
mTOR	<i>mamalian target of rapamycin</i>
MYF	micofenolato sódico
PO	pós-operatório
RHP	Real Hospital Português
RMA	rejeição mediada por anticorpos
SHU	síndrome hemolítico-urêmica

SHUa	síndrome hemolítico-urêmica atípica
SRL	sirolimo
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico pirúvica
THBD	trombomodulina
TX	transplante
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	DESREGULAÇÃO NO SISTEMA DO COMPLEMENTO	15
2.2	DROGAS	20
2.2.1	Inibidores de calcineurina	21
2.2.2	Inibidores da mTOR	22
2.2.3	Associação de inibidores de calcineurina com inibidores da mTOR	22
2.3	INFECÇÕES	24
2.4	REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS	24
2.5	JUSTIFICATIVA	25
2.6	FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DA PESQUISA	26
2.7	MODELO TEÓRICO E HIPÓTESE	26
3	OBJETIVOS	27
3.1	OBJETIVO GERAL	27
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4	MÉTODOS	28
4.1	DESENHO DO ESTUDO	28
4.2	FLUXOGRAMA	28
4.3	OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA	29
4.3.1	Local e período da pesquisa	29
4.3.2	População da pesquisa – Amostra	31
4.3.2.1	População alvo – critérios de diagnóstico	32
4.3.2.2	Critérios de inclusão	32
4.3.2.3	Critérios de exclusão	33
4.3.2.4	Tipo e processo de amostragem ^{[L] [SEP]}	33
4.3.2.5	Definição do tamanho da amostra	33
4.3.3	Definição de termos e coleta de dados ^{[L] [SEP]}	33
4.3.3.1	Definição e categorização de termos e variáveis	34
4.3.4	Etapas e Métodos de coleta dos dados	38
4.3.5	Definição dos recursos humanos ^{[L] [SEP]}	39

4.3.6	Instrumentos de medida e sua confiabilidade - aferiçõe ^[L] s _{SEP}	39
4.3.7	Padronização das técnicas ^[L] _{SEP}	39
4.4	ASPECTOS ÉTICOS	39
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
5	RESULTADOS	41
6	DISCUSSÃO	56
7	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE A - FICHA PARA COLETA DE DADOS	70
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO	71

1 INTRODUÇÃO

A microangiopatia trombótica (MAT) é uma alteração caracterizada por oclusão de microvasculatura secundária a agregação plaquetária sistêmica ou intrarrenal, acompanhada de trombocitopenia e injúria mecânica de eritrócitos (MOAKE, 2002).

Foi descrita por Eli Moschcowitz (1924) a partir da necropsia de uma paciente de 16 anos, que apresentou púrpura, palidez e hemiplegia. Foi observado trombo hialino em arteríolas terminais e capilares em rins, fígado e coração e sinais de congestão vascular em fígado, baço e pulmões. Na ocasião, o autor concluiu que a causa da morte foi a exposição “a um veneno poderoso, com propriedades hemolíticas e aglutinativas” (MOSCHCOWITZ, 1924).

O transplante renal é um tipo de terapia renal substitutiva que melhora a qualidade de vida e oferece uma maior sobrevida quando comparada à diálise, além de benefício financeiro. Por estes motivos, é considerado a melhor opção terapêutica para os pacientes com DRC com necessidade de terapia renal substitutiva (WOLFE *et al.*, 1999).

O procedimento de transplante de órgãos e tecidos só se tornou um método de sucesso após o entendimento que era necessário uma terapia para suprimir a imunidade. No ano de 1902 foi feito o primeiro transplante de rim em modelo animal. Como as tentativas iniciais de transplante experimental de rim apresentaram falhas de funcionamento do enxerto, foi descrito, em 1914, que apesar da técnica cirúrgica ser adequada, o procedimento só teria uma aplicação clínica se fosse desenvolvido algum método que prevenisse a reação do organismo contra o tecido estranho. Em 1954 foi feito o primeiro transplante renal de sucesso entre gêmeos univitelinos. Após a Segunda Guerra Mundial, a azatioprina, um agente antiproliferativo, começou a ser utilizado como terapia imunossupressora. Posteriormente foram utilizados corticosteroides para tratar rejeição e como terapia de manutenção. No entanto, a sobrevida do enxerto renal ainda era curta devido altos índices de rejeição. Até que, no início dos anos 80, a ciclosporina foi introduzida como terapia imunossupressora, prolongando a taxa de sobrevida do rim transplantado. Atualmente, existem outras classes de imunossupressores, que quando utilizadas combinadas, tornam a rejeição um evento menos comum (MORRIS, 2004).

Atualmente recomenda-se como terapia de manutenção a associação de duas ou três classes de drogas com mecanismos de ação diferentes. Elas são assim

classificadas: - inibidores de calcineurina, agentes antiproliferativos, inibidores da *mTOR* e corticosteróides (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) TRANSPLANT WORK GROUP, 2009).

Os inibidores da calcineurina (ICAs) são representados pela ciclosporina e pelo tacrolimus. A calcineurina é uma fosfatase que participa de processos celulares como a ativação de linfócitos. Tanto a ciclosporina quanto o tacrolimo formam um complexo com a calcineurina impedindo sua ação. Consequentemente ocorre uma redução da translocação do fator nuclear ativador de células T e inibição de ativação de linfócitos (HALLORAN, 2004).

Os ICAs já foram associados a MAT devido a desequilíbrio entre fatores vasoconstrictores e vasodilatadores e aumento de fatores protrombóticos (NAESENS; KUYPERS; SARWAL, 2009).

A proteína *mamalian target of rapamycin* (*mTOR*) é uma quinase que atua em fatores de crescimento celular. Sua inibição resulta em supressão de interleucinas importantes para proliferação de linfócitos T ativados (WATSON, 2001).

Os inibidores de *mTOR* ainda são drogas pouco utilizadas em centros norte-americanos de transplante. De acordo com relatório anual da UNOS (*United Network for Organ Sharing*), no ano de 2016, 1,9% dos pacientes transplantados nos Estados Unidos utilizaram essa classe de medicamentos ao transplantar e 4,3% após um ano do transplante (HART et al., 2018). Não existem dados no Brasil sobre o regime imunossupressor adotado pelos centros transplantadores. Estudos recentes vêm relacionando o uso dessa classe de drogas a uma redução da incidência de infecção pelo vírus do citomegalovírus (CMV). Essa é uma morbidade que confere alta taxa de internamento hospitalar. Está relacionada ao aumento de índices de rejeição e redução da sobrevida do rim transplantado. As opções disponíveis para profilaxia de infecção pelo vírus são onerosas e não disponibilizada de forma rotineira pelo SUS. Dessa forma, alguns centros brasileiros têm optado pelo uso dessa classe de imunossupressor (TEDESCO-SILVA et al., 2015; FERREIRA et al., 2017; MALLAT et al., 2017). Essa classe de drogas já foi associada a MAT devido a redução do fator de crescimento do endotélio vascular e também por redução de células progenitoras do endotélio vascular (SARTELET et al., 2005; MIRIUKA et al., 2006).

Além desses imunossupressores, infecções, presença de anticorpo anti-HLA doador específico, injúria isquemia-reperfusão e mutações em proteínas reguladoras da via alternativa do complemento já foram apontadas como causadoras da MAT após

transplante renal (ZUBER *et al.*, 2011). Esta é uma condição clínica que diminui a sobrevida do enxerto renal, que leva o paciente ao retorno precoce para hemodiálise ou diálise peritoneal e por este motivo, deve-se tentar adotar estratégias para evitar o surgimento dessa doença (CAIRES *et al.*, 2012).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Afecção rara na população geral, a MAT tem incidência que varia de 3,8 a 11,29 casos a cada 1.000.000 pessoas (TERRELL *et al.*, 2005). Pesquisadores relataram que MAT foi a causa de doença renal crônica (DRC) em rim nativo em 2,29% das crianças e 0,22% dos adultos submetidos a transplante nos Estados Unidos de 1987 a 2013 (TANRIOVER; LAKHIA; SHEN, 2015). Existem poucos dados disponíveis no Brasil. O único estudo nacional que avaliou MAT pós-transplante identificou ocorrência de 17 (1,1%) casos em 1549 transplantados renais no período entre 2000 e 2010 (CAIRES *et al.*, 2012).

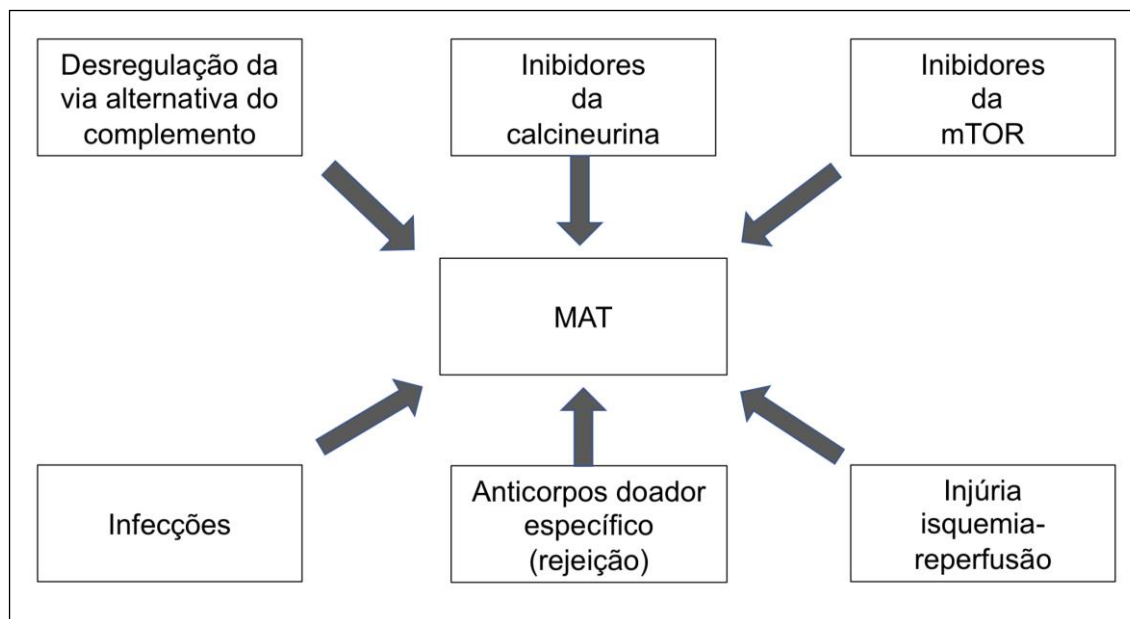
Existe uma grande variedade de síndromes clínicas que podem cursar com MAT. Elas podem ter início na infância ou na idade adulta; podem ter etiologia hereditária ou adquirida, podem se desenvolver ao longo de uma condição clínica específica, como gestação, hipertensão maligna, transplante ou Lúpus eritematoso sistêmico. A característica comum para todos os casos são os achados histopatológicos (GEORGE; NESTER, 2014). A nomenclatura utilizada para cada caso é controversa. A mais comumente utilizada na prática clínica divide em dois subtipos: púrpura trombocitopênica trombótica (acometimento do sistema nervoso central; relacionada a deficiência de ADAMTS13) e síndrome hemolítico urêmica (SHU). Esta última é dividida em típica, quando relacionada a infecções ou atípica (SHUa), quando associada a alterações no sistema complemento (SALVADORI; BERTONI, 2013). Essa classificação é criticada por alguns autores uma vez que o uso do termo típico ou atípico não indica a etiopatogenia (GEORGE; NESTER, 2014).

No contexto do transplante renal, a MAT pode se apresentar como recidiva de uma doença sistêmica prévia (MAT recorrente) ou ter sua primeira manifestação após o transplante, conhecida como MAT *de novo*. É mais comum do que na população em geral, com ocorrência que varia de 0,56 a 14 % dos transplantados. A recorrência em enxerto renal em pacientes com diagnóstico prévio de SHUa é relatada entre 4- 100%, a depender da anormalidade do complemento. A MAT *de novo* tem incidência de 4- 15% dos transplantados. Sua importância nesse grupo de pacientes está relacionada a redução de sobrevida do enxerto renal (YOUNG *et al.*, 1996; ZARIFIAN *et al.*, 1999; REYNOLDS *et al.*, 2003; OYEN *et al.*, 2006; NORIS; REMUZZI, 2010; CAIRES *et al.*, 2012; NAVA *et al.*, 2014).

Vários fatores relacionados a injúria endotelial estão presentes no pós-

operatório do transplante renal tais como drogas, infecções, anticorpos específicos contra o doador, lesão isquemia-reperfusão, desregulação de fatores do complemento, ou a associação destes (figura 1) (NORIS; REMUZZI, 2010).

Figura 1 - Fatores associados a causas de MAT pós-transplante



Fonte: Adaptado de NORIS, M.; REMUZZI, G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. American Journal of Transplantation, 2010

2.1 DESREGULAÇÃO NO SISTEMA DO COMPLEMENTO

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) ocorre devido uma ineficácia dos mecanismos regulatórios da via alternativa do complemento (NORIS; REMUZZI, 2013a).

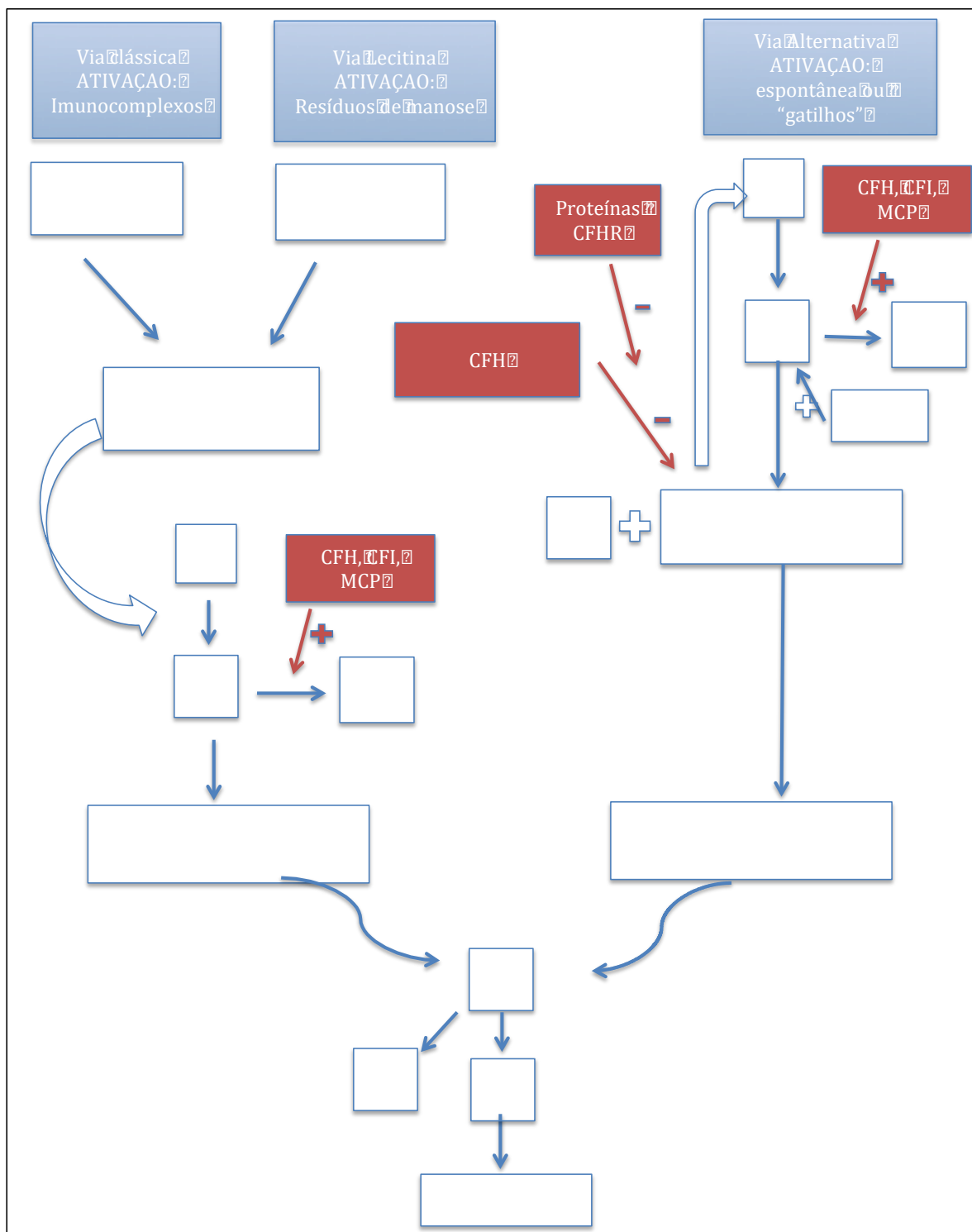
O sistema complemento é parte fundamental da imunidade inata. Sua ativação ilimitada, no entanto, pode causar danos que superam seus benefícios, causando lesão tecidual. Essa situação pode ser encontrada em condições agudas, como sepse ou lesão isquemia - reperfusão ou doenças crônicas geradas e amplificadas pelo complemento (NORIS; REMUZZI, 2013b). Os seres humanos possuem uma série de proteínas plasmáticas ou ligadas a membrana que inibem a cascata do complemento, conhecidos como reguladores do complemento. Existem condições patológicas em que há redução da atividade dessas proteínas, seja por diminuição de sua quantidade ou por disfunção, resultando em dano tecidual (NORIS; REMUZZI, 2013b). Por razões desconhecidas, o rim é alvo frequente dessas condições. Algumas hipóteses foram

levantadas: exposição de tecidos subendoteliais acelulares, devido a membrana fenestrada do capilar glomerular, uma menor expressão dos reguladores do complemento e/ou diferença na composição do glicocálix (DE VRIESE *et al.*, 2015).

A cascata pode ser ativada através de três vias: a via clássica, via da lecitina ou via alternativa. Os produtos da ativação das vias do complemento, ou seja, seus efetores, tem função de anafilatoxinas (C3a e C5a), opsoninas (C3b, iC3b e C3d) ou complexo de ataque a membrana (MAC ou C5b-9) que causa lise direta em patógenos ou células próprias danificadas ou sinalizadas (NORIS; REMUZZI, 2013b).

A ativação da via alternativa do complemento pode ser espontânea- processo que ocorre continuamente pela hidrolisação do C3 (também conhecido por *tickover*) ou através de “gatilhos” que podem ser infecções, vacinas, gestação, drogas como antineoplásicos, imunossupressores ou anticoncepcionais. O fator C3 hidrolisado funciona como fator C3b, que junto com o fator B clivado resulta na formação da C3 convertase (C3bBb) (*figura 2*). Isso gera uma amplificação de forma que a C3bBb converte mais C3 em C3b. A C3 convertase mais o fator C3b gera a C5 convertase - (C3b)₂Bb. A C5 convertase “quebra” o fator C5 em C5a e C5b. O fator C5b junto com os fatores C6, C7, C8 e C9 forma o complexo final de ataque a membrana (MARINA NORIS AND GIUSEPPE REMUZZI, 2009; NORIS; REMUZZI, 2013b).

Figura 2 - Vias de ativação complemento e proteínas regulatórias.



Fonte: Adaptado de Noris, M., Remuzzi, G. Overview of Complement Activation and Regulation. Seminars in Nephrology. 2013. CFB- Fator B do sistema complemento. CFH- Fator H do sistema complemento. CFHR- proteínas relacionadas ao CFH. CFI- Fator I. C3- fator do complemento C3. C5- fator do complemento C5. MCP- fator ligado a membrana. C3a, C5a, C3b, C3d- produtos da degradação do fator do complemento C3. MAC ou C5b-9- complexo de ataque a membrana

As proteínas reguladoras do complemento podem estar “ancoradas” (MCP, THBD ou DGKE) na membrana ou circulantes no plasma (CFH, CFI, CFB e proteínas relacionadas ao CFH- CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4 e CFHR5) (ZUBER *et al.*, 2013). O fator I (CFI) é responsável pela inativação do C3b, convertendo-o no fator inativo iC3b. O CFI necessita de dois cofatores para executar essa ação: o MCP (CD46) e o fator H. O fator H (CFH) controla a ativação do complemento em vários pontos da cascata. Ele diminui a formação do fator C3b acelerando a dissociação da C3 convertase (C3bBb) e atua como cofator do CFI. Outros fatores que atuam no controle é o conjunto de proteínas CFHR (CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4 CFHR5). A interação entre CFHR e C3b impede a inibição pelo fator H, deixando, dessa forma, a via desbloqueada. A relação entre o CFH e os CFHR é fundamental para o controle fino da regulação do complemento (DE VRIESE *et al.*, 2015).

Na MAT a desregulação do complemento pode ser secundária a cinco fatores:

- Mutações em genes que codificam o CFH- causando sua deficiência ou disfunção (MARINA NORIS AND GIUSEPPE REMUZZI, 2009; NORIS *et al.*, 2010).
- Presença de autoanticorpo contra o CFH muitas vezes associada com a deleção homozigota das proteínas CFHR1 e CFHR3- gerando a deficiência dos níveis séricos desses fatores. A associação deficiência das proteínas CFRH + autoanticorpos positivos contra CFH é chamada na literatura como DEAP (Deficiencia + Autoanticorpo Positivo) (LICHT *et al.*, 2008; ABARRATEGUI-GARRIDO *et al.*, 2009; MOORE *et al.*, 2010; SETHI *et al.*, 2010; BLANC *et al.*, 2012; BRESIN *et al.*, 2013; HOFER *et al.*, 2013; BHATTACHARJEE *et al.*, 2015; NOZAL *et al.*, 2016; TROJNÁR *et al.*, 2017).
- Mutações que envolvem proteínas CFHR – geram maior inibição do CFH, consequentemente uma C3 convertase como maior atividade e aumento de C3b (VENABLES *et al.*, 2006; FRANCIS *et al.*, 2012; STEPHEN J. EYLER, NICOLE C. MEYER, YUZHOU ZHANG, XUE XIAO; SMITH, 2013; VALOTI *et al.*, 2014).
- C3 convertase hiperfuncionante- pode surgir devido mutação do fator B (ficando resistente a clivagem pelo CFH) ou mutação no C3 (reduzindo o poder da regulação pelo MCP ou CFI) (DE GOICOECHEA JORGE *et al.*, 2007; FRÉMEAUX-BACCHI *et al.*, 2007; LHOTTA *et al.*, 2009;

VOLOKHINA *et al.*, 2012; FUNATO *et al.*, 2014; MARINOZZI *et al.*, 2014).

- Inativação inadequada de C3b para iC3- pode ocorrer por mutações genéticas ou disfunção do CFI ou por mutações no MCP, sendo que este muitas vezes se acompanha de outras mutações (FREMEAUX-BACCHI *et al.*, 2004; KAVANAGH, 2005; FREMEAUX-BACCHI, 2006; COUZI *et al.*, 2008).

O risco de recorrência de SHUa no pós-operatório de transplante depende de dois fatores: do tipo de alteração genética e da presença de condições que predisponham a lesão no endotélio (ZUBER *et al.*, 2011).

Em relação a mutações genéticas, é sabido que disfunções de fatores circulantes como CFH (recorrência em 75-90% dos casos), CFI (45-80% de recorrência), CFB (100% de recorrência) e C3 (recorre em 15- 20%) possuem maior risco de recorrência em enxerto (FREMEAUX-BACCHI *et al.*, 2004; KAVANAGH, 2005; BRESIN *et al.*, 2006; CAPRIOLI *et al.*, 2006; DE GOICOECHEA JORGE *et al.*, 2007; GEELEN *et al.*, 2007; KAVANAGH *et al.*, 2007; SELLIER-LECLERC *et al.*, 2007; FREMEAUX-BACCHI *et al.*, 2008; CHAN *et al.*, 2017). No fator ligado a membrana-MCP o risco de recorrência é de 15-20% e muitas vezes está associado a outras mutações (FREMEAUX-BACCHI, 2006; FRÉMEAUX-BACCHI *et al.*, 2007; BRESIN *et al.*, 2013;). Como a maioria das alterações genéticas associadas a SHUa são transmitidas por traços autossômicos-dominantes com penetrância de 50%, sugere-se que seja necessária atuação de fatores ambientais para manifestar a doença. No contexto do transplante renal, existem uma série de fatores de agressão ao endotélio reunidas em um mesmo momento, principalmente nos primeiros seis meses após a cirurgia. Esses fatores são: injúria isquemia-reperfusão, imunossupressores, drogas, infecções e rejeição (ZUBER *et al.*, 2013).

Uma coorte recente avaliou retrospectivamente nove pacientes com MAT associada a hipertensão num contexto de hipertensão maligna. Foi observado que 67% daqueles pacientes tinham alterações genéticas nos reguladores da via alternativa do complemento. Destes, quatro foram submetidos a transplante e tiveram recorrência da MAT em 67% dos enxertos (TIMMERMANS *et al.*, 2017). Isso é relevante uma vez que muitos pacientes com doença renal avançada não são submetidos a biópsia e tem diagnóstico clínico estabelecido como de nefroesclerose maligna.

2.2 DROGAS

2.2.1 Inibidores de calcineurina

Os ICAs (tacrolimo ou ciclosporina) são fármacos de escolha como parte do protocolo de imunossupressão inicial e de manutenção no transplante renal. O *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomenda seu uso combinado com agente antiproliferativo ou imTOR com ou sem corticosteroide (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) TRANSPLANT WORK GROUP., 2009). Uma metanálise recente evidenciou aumento de rejeição aguda com protocolos de retirada ou redução das doses desses fármacos (KARPE; TALAULIKAR; WALTERS, 2017). No ano de 2016, o tacrolimo foi o iCA de escolha nos Estados Unidos, utilizado em mais de 95% dos pacientes transplantados, enquanto a ciclosporina foi prescrita em 1,7% dos receptores (HART *et al.*, 2018).

A relação entre o uso de ICAs e doença de microvasculatura já foi estabelecida por estudos na literatura. Tanto a ciclosporina quanto o tacrolimo foram descritos como causadores desse dano (ZARIFIAN *et al.*, 1999). O efeito inicial é uma vasoconstrição de arteríola renal dose-dependente devido a um aumento da produção de angiotensina II e endotelina 1 (ENGLISH *et al.*, 1987; LANESE; CONGER, 1993; NAESENS; KUYPERS; SARWAL, 2009). Também ocorre uma redução de vasodilatadores como prostaciclina, prostaglandina E2 e óxido nítrico e aumento da agregação plaquetária devido a aumento do ativador do plasminogênio (RAMZY *et al.*, 2006). Pham *et al.* (2000, 2002) descreveram caso de MAT associada a ciclosporina com redução da atividade sérica do ADAMTS13, metaloprotease que cliva o fator de Von Willebrand. O nível do ADAMTS13 retornou ao normal após suspensão da ciclosporina e plasmáfereze que coincidiu com a resolução histopatológica da MAT.

Existem relatos tanto de MAT *de novo* com os inibidores de calcineurina, quanto de associação com mutações do complemento, sugerindo seu papel como gatilho. Le Quintrec *et al.* (2008), descreveram uma série de 24 pacientes com MAT *de novo*, 29% tinham mutações em CFH, CFI ou MCP.

2.2.2 Inibidores da *mTOR*

Existem evidências que os inibidores da *mTOR* (sirolimo ou everolimo) também estão associados a MAT *de novo* (ROBSON *et al.*, 2003; SAIKALI; TRUONG; SUKI, 2003). O mecanismo provável é uma redução da síntese do fator de crescimento do endotélio vascular, conhecido como VEGF (EREMINA *et al.*, 2008). Em modelo animal, foi realizada deleção de genes responsáveis pela produção do VEGF pela célula podocitária resultando em microangiopatia trombótica em glomérulos. In vitro, foi visto que o VEGF induz a formação das fenestrações do endotélio. Dessa forma, a inibição do VEGF gera a perda do fenótipo fenestrado, promovendo desenvolvimento de injúria microvascular (BIEKE *et al.*, 2004; EREMINA *et al.*, 2008). Sartelet *et al.* (2005) avaliando biópsias de enxerto renal e a expressão do VEGF constataram que: 1) MAT associada a sirolimo possuía outras lesões concomitantes como nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina ou rejeição; 2) a expressão de VEGF estava reduzida em podócitos de pacientes em uso de sirolimo, aumentada em biópsia com rejeição aguda e normal em MAT secundárias a mutações do CFH.

Sirolimo também já foi associado a induzir morte de células progenitoras endotelial, alterando a capacidade de reparo após dano endotelial (MIRIUKA *et al.*, 2006).

Os estudos são conflitantes ao tentar demonstrar qual classe de imunossupressores está mais associada a MAT. Reynolds *et al.* encontraram a incidência de MAT em 18,1 casos/1000 pessoas-ano em pacientes com esquema de imunossupressão com sirolimo contra 5 casos/1000 pessoas-ano em pacientes em uso de inibidor de calcineurina (REYNOLDS *et al.*, 2003). Outro estudo mostrou baixa incidência de MAT em esquemas de imunossupressão sem inibidores de calcineurina, sugerindo que estes sejam os principais responsáveis pela lesão (OYEN *et al.*, 2006).

2.2.3 Associação de inibidores de calcineurina com inibidores da *mTOR*

O uso de esquemas de imunossupressão contendo inibidores de calcineurina e inibidores da *mTOR* vem demonstrado redução na incidência de infecção por citomegalovírus, condição associada a aumento da morbimortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante. Por esse motivo, alguns serviços adotaram essa associação como o esquema inicial de imunossupressão (TEDESCO-SILVA *et al.*,

2015). No entanto, estudos de séries de casos e coortes retrospectivas sugerem que esse esquema de imunossupressão potencializa o risco de MAT (ROBSON *et al.*, 2003; FORTIN *et al.*, 2004; PRATAP *et al.*, 2007; PLATZBECKER *et al.*, 2009; LOVRIC *et al.*, 2011).

Lovric *et al.*, (2011) em estudo retrospectivo observacional, que utilizou banco de dados de um estudo de intervenção, relataram uma série de cinco pacientes transplantados de pulmão que desenvolveram MAT após conversão de imunossupressão para tacrolimo, everolimo e prednisona. Foram selecionados 126 transplantados de pulmão cuja imunossupressão inicial foi tacrolimo, micofenolato sódico e prednisona. Após quatro semanas da cirurgia, 67 pacientes tiveram seu tratamento convertido para tacrolimo, everolimo e prednisona e 59 permaneceram com o esquema inicial. Os casos de MAT foram observados apenas no grupo tacrolimo e everolimo.

Em um estudo realizado para profilaxia da doença do enxerto versus hospedeiro com tacrolimo (na dose de 0,2 mg/kg/dia) e everolimo, o EVTAC trial, evidenciou uma incidência de 29% de MAT nos pacientes que utilizaram esse esquema (PLATZBECKER *et al.*, 2009).

No estudo de Fortin *et al.* foi avaliada incidência de MAT em indivíduos com quatro esquemas de imunossupressão diferentes (ciclosporina com micofenolato mofetil X ciclosporina com sirolimo X tacrolimo com micofenolato mofetil X tacrolimo com sirolimo). Observou-se risco relativo de 16,1 com esquema de ciclosporina com sirolimo, com diferença estatisticamente relevante em relação aos outros esquemas ($p < 0,001$). Também foi avaliada a exposição de células endoteliais de artéria de cordão umbilical humano a cada uma dessas drogas isoladamente ou associadas e viram que a ciclosporina induzia necrose ou apoptose das células. Por outro lado, sirolimo sozinho, ou em combinação com ciclosporina, inibiu a proliferação endotelial. Esses resultados sugerem que a combinação de ciclosporina com sirolimo, possui ação pro-necrótica de células endoteliais, com prejuízo em sua reparação (FORTIN *et al.*, 2004).

A maioria dos estudos mostra resolução da MAT após descontinuação da droga (HACHEM *et al.*, 2006; SAID *et al.*, 2010). Apenas um estudo tentou correlacionar o nível sérico das drogas e o desenvolvimento de MAT. Nava *et al.* e encontraram associação entre elevados concentrações séricas de ciclosporina+ everolimo e o surgimento da lesão em biópsias de enxerto (NAVA *et al.*, 2014).

2.3 INFECÇÕES

Infecções virais tem sido associada a MAT pós-transplante. Já foram relatados casos de citomegalovírus (CMV) tanto na forma *de novo* como na forma recorrente da doença (WAISER *et al.*, 1999; JAVA *et al.*, 2015). O antígeno do CMV induz a célula T a produzir interferon gama e fator de necrose tumoral alfa causando injúria endotelial (BOLOVAN-FRITTS; SPECTOR, 2008).

Há vários relatos na literatura associando também vírus da influenza com MAT/SHUa e outras infecções virais como vírus da hepatite B (MURER *et al.*, 2000; PETROGIANNIS-HALLOTIS *et al.*, 2001; SIMMONDS *et al.*, 2008; BENTO *et al.*, 2010; FARINHA *et al.*, 2010; AKIYAMA *et al.*, 2011; ALLEN; LICHT, 2011; GOLUBOVIC *et al.*, 2011; PRINTZA *et al.*, 2011; RHEE *et al.*, 2011; ISAI *et al.*, 2012; SEVIGNANI *et al.*, 2013; ESMAILI *et al.*, 2015; SALTER *et al.*, 2016; TSUJII *et al.*, 2016; VAN HOEVE *et al.*, 2017).

2.4 REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS

A MAT tem sido associada a rejeição mediada por anticorpos (RMA) com incidência variada, entre 4-46% das biópsias com esse tipo de rejeição (MAUIYYEDI *et al.*, 2002; NICKELEIT *et al.*, 2002; TRUONG *et al.*, 2007; LEFAUCHEUR *et al.*, 2007).

Anticorpos doador específico (DSA), também conhecidos como anticorpos anti-HLA podem causar rejeição mediada por anticorpo. Eles podem ser classificados como pré-formados, que são aqueles presentes antes do transplante ou *de novo* que são formados após o contato do organismo com o rim transplantado. Surgem após exposição prévia antígenos do HLA, em situações como transfusões sanguíneas, gestações ou transplante. O exame utilizado para detectar DSA é conhecido como *Panel Reactive Antibodies* (PRA) (ZHANG, 2018).

O diagnóstico de RMA é difícil, pois não existe uma alteração histopatológica ou laboratorial específica, baseando-se num somatório de critérios. Baseia-se atualmente em preencher critérios da Classificação de Banff de Patologia de Aloenxerto Renal com achado dos seguintes fatores: 1) Identificação de depósito de C4d em capilares peri-tubulares 2) Presença de anticorpos doador específico (DSA)

3) Evidência histopatológica de lesão em enxerto (RACUSEN *et al.*, 2003; MEEHAN *et al.*, 2011).

A presença de anticorpos específicos contra o doador interage com antígenos das células endoteliais no enxerto renal, normalmente em conjunto com o complemento. Isso leva a ativação completa da cascata do complemento e formação de inúmeros complexos de ataque a membrana, responsáveis pela lise de células endoteliais. Ocorre exposição do conteúdo subendotelial resultando em ativação da cascata de coagulação e agregação plaquetária. A gravidade das alterações microscópicas aumenta quanto maior o nível de DSA (DRACHENBERG; PAPADIMITRIOU, 2013).

Pacientes que apresentaram episódio de RMA associado a MAT apresentaram pior sobrevida do enxerto. Wu *et al.*, (2016), demonstraram uma sobrevida em 8 anos de 28% no grupo com MAT comparado a 62,8% no grupo sem MAT.

2.5 JUSTIFICATIVA

A MAT após transplante renal é uma condição clínica grave uma vez que reduz sobrevida do enxerto com deterioração precoce da função renal. Vários fatores presentes no período pós-operatório já foram associados como causa da doença (ZUBER *et al.*, 2011; CAIRES *et al.*, 2012).

No entanto, como é uma afecção pouco comum, muitos estudos são descrições de série de casos dificultando uma avaliação mais crítica sobre uma possível etiologia da doença. O período pós-operatório de um transplante renal reúne múltiplos agravos ao endotélio como anticorpos específicos contra o enxerto, drogas imunossupressoras, infecções e lesão isquemia-reperfusão. Por este motivo, era necessário um estudo analítico para definir que fatores estavam associados a MAT (NORIS; REMUZZI, 2010; ZUBER *et al.*, 2013).

Estabelecer os fatores que predisõem a MAT é fundamental para traçar estratégias após o transplante renal e prolongar a sobrevida do enxerto.

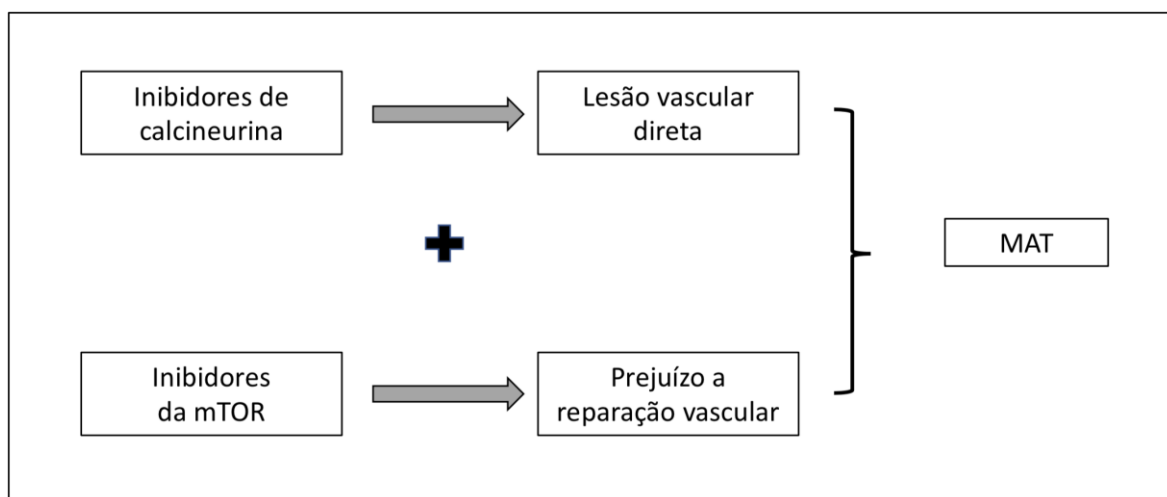
2.6 FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DA PESQUISA

Existe associação entre imunossupressão com tacrolimo e everolimo e microangiopatia trombótica em transplantados renais?

2.7 MODELO TEÓRICO E HIPÓTESE

Existe associação entre imunossupressão com tacrolimo e everolimo e microangiopatia trombótica em transplantados renais.

Figura 3 - Modelo teórico. Associação das duas classes de imunossupressores atuando sinergicamente como causa de MAT.



Fonte: Autora

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Verificar associação entre ocorrência de MAT após transplante renal e o esquema de imunossupressão de tacrolimo combinado com everolimo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a incidência de MAT em pacientes transplantados de renais;
- Comparar incidência de MAT entre os diferentes esquemas de imunossupressão utilizados inicialmente pelos pacientes e no momento da biópsia;
- Avaliar níveis séricos de tacrolimo e everolimo com presença ou ausência de MAT;
- Comparar sobrevida do paciente e do enxerto renal entre os grupos com MAT e sem MAT.

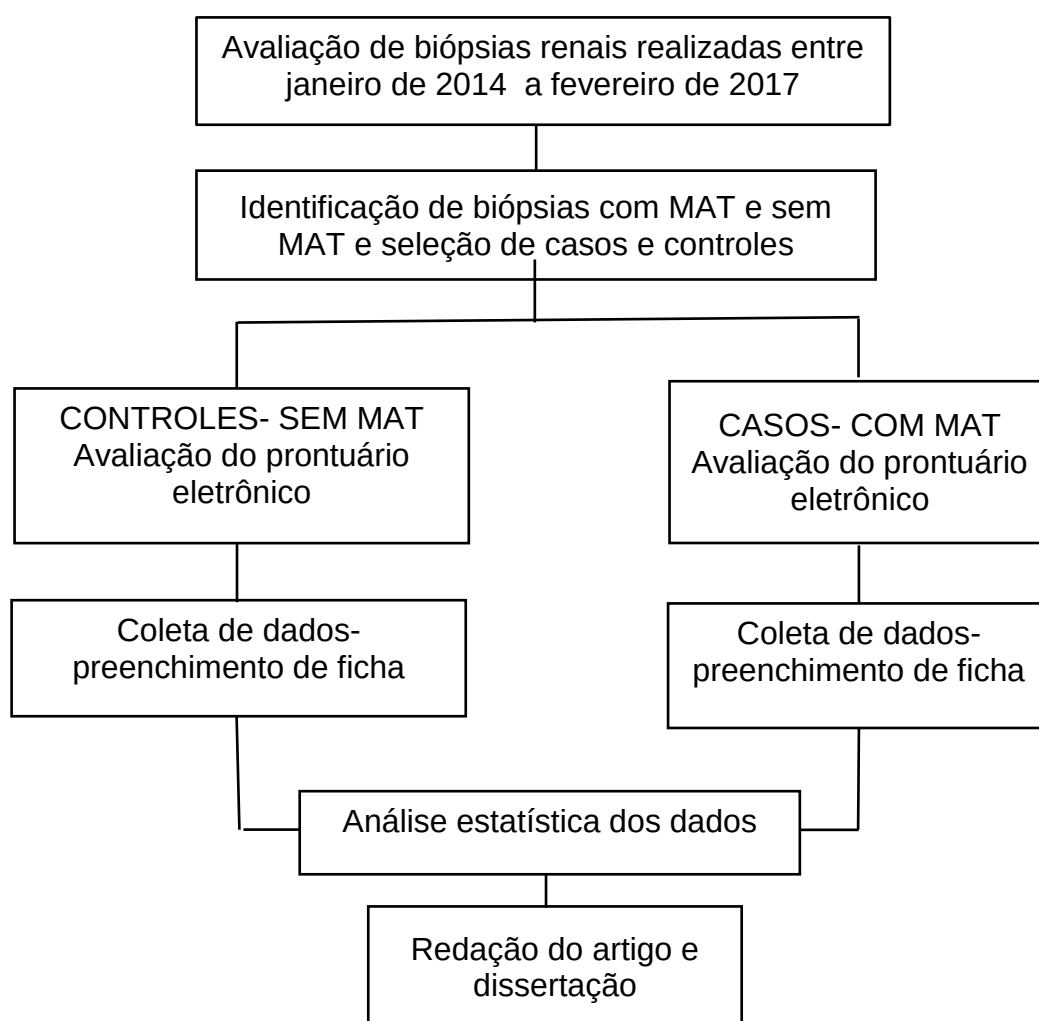
4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

É um estudo observacional e analítico, tipo caso-controle, retrospectivo.

4.2 FLUXOGRAMA

Figura 4 - Fluxograma das etapas da pesquisa.



Fonte: Autora

4.3 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

4.3.1 Local e período da pesquisa

O estudo foi realizado na Unidade de Nefrologia do Real Hospital Português de Pernambuco (RHP), com avaliação dos prontuários no período de dezembro de 2017 a outubro de 2018. Foram avaliados prontuários eletrônicos de pacientes acompanhados no setor no período de janeiro de 2014 a fevereiro de 2017.

O RHP é um dos dois serviços do Estado de Pernambuco que realizam transplantes renais de doadores falecidos. Todos os transplantes realizados neste serviço são financiados pelo Sistema Único de Saúde.

Todos os pacientes em pré e pós-operatório de transplante renal são rigorosamente acompanhados pelos profissionais do setor. Os indivíduos atendidos no serviço têm seus registros clínicos, assim como resultados de exames laboratoriais, registrados e armazenados em prontuário eletrônico acessível aos profissionais de saúde contratados pelo hospital.

Toda rotina de atendimento ao paciente transplantado do serviço segue as normas do Protocolo - Transplante Renal do RHP.

O protocolo de imunossupressão do serviço, segue a recomendação do quadro 1:

Quadro 1 - Protocolo de imunossupressão do serviço de transplante renal do Hospital Português.

Doador vivo / receptor não sensibilizado hla idêntico: tacrolimo + azatioprina + corticosteroide início do tacrolimo e da azatioprina 3 dias antes metilprednisolona 1 g pré-operatório imediato prednisona a partir do d1.
Doador vivo / receptor não sensibilizado hla não idêntico (parente haplo-idêntico; parente distinto; não parente): indução thymoglobulina 3 mg/kg dose única tacrolimo + everolimo + corticosteroide Início do tacrolimo e do everolimo 3 dias antes metilprednisolona 1 g pré-operatório imediato, prednisona a partir do d1.
Doador vivo / receptor sensibilizado hla não idêntico: indução thymoglobulina 3 mg/kg dose única tacrolimo + micofenolato sódico (MYF) + corticosteroide início do tacrolimo e do MYF 3 dias antes metilprednisolona 1 g pré-operatório imediato, prednisona a partir do d1.
Doador falecido padrão / receptor não sensibilizado: indução com thymoglobulina 3 mg/kg dose única Tacrolimo + everolimo + corticosteroide tacrolimo e everolimo a partir do d1 metilprednisolona 1 g pré-operatório imediato, prednisona a partir do d1
Doador falecido padrão / receptor sensibilizado: Indução thymoglobulina 3mg/kg dose única tacrolimo + MYF+ corticosteróide metilprednisolona 1 g pré-operatório imediato, prednisona a partir do d1.
Doador falecido critério expandido – só receptor não sensibilizado: indução thymoglobulina 3 mg/kg dose única tacrolimo + everolimo + corticosteroide Metilprednisolona 1 g pré-operatório imediato, prednisona a partir do d1.

Fonte: Autora

O protocolo ainda frisa a seguinte observação: “Micofenolato sódico substitui everolimo se: antecedente conhecido de glomeruloesclerose segmentar e focal dislipidemia severa, proteinúria, obesidade com risco de dificuldade de cicatrização de ferida operatória”.

As doses dos imunossupressores na prescrição inicial estão de acordo com o quadro 2 e podem ser alteradas de acordo com o nível sérico.

Quadro 2 - Doses de imunossupressores do serviço de transplante renal do Real Hospital Português

Tacrolimo dose padrão 0,20 mg/kg dividido em duas tomadas, ajuste pelo nível: 4-8 ng/ml → receptor hipersensibilizado. Monitorizar a partir do d4 1x / semana até ajuste – a seguir 1x / semana nos primeiros 3 meses Tacrolimo dose reduzida 0,10 mg/kg dividido em duas tomadas, ajuste pelo nível: 3-5 ng/ml → receptor não sensibilizado
Azatioprina- iniciar com 2 mg/kg tomada única
Micofenolato sódico iniciar 720 mg 2x – ajuste de acordo com evolução
Everolimo iniciar 3 mg/dia dividido em 2 tomadas ajuste pelo nível : 3 – 6 ng/ml → vivo/padrão 3 – 8 ng/ml → expandido Monitorizar nível 1x / semana até a alta e a seguir 15/15 dias até o final do 3o mês
Cortecóide: metilprednisolona 1grama no pré-operatório; prednisona 30mg/dia na primeira semana, com redução de 5mg/dia por semana até a dose de 5mg/dia na sexta semana.

Fonte: Autora

A rotina de retorno para consultas ambulatoriais segue o protocolo abaixo:

- No primeiro mês: duas vezes por semana
- Segundo ao terceiro mês completo: uma vez por semana
- Quarto ao sexto mês completo: uma vez por quinzena
- Sexto ao décimo segundo mês completo: uma vez por mês
- Após 1 ano: uma vez a cada 3 meses

Nas consultas são avaliados exames laboratoriais e níveis séricos de imunossupressores.

As indicações de biópsia renal do serviço são: disfunção aguda do enxerto, função insatisfatória ou proteinúria.

4.3.2 População da pesquisa – Amostra

O estudo foi composto por uma amostra de conveniência com pacientes transplantados renais acompanhados na Unidade de Nefrologia do RHP submetidos a biópsia do enxerto no período de janeiro de 2014 a fevereiro de 2017.

4.3.2.1 População alvo – critérios de diagnóstico

A população da pesquisa foram os pacientes transplantados de rim que tinham resultados de biópsia disponíveis no prontuário eletrônico do serviço no período de janeiro de 2014 a fevereiro de 2017.

Foi considerado como caso todo o paciente cujo resultado da biópsia era microangiopatia trombótica, com ou sem outras alterações.

Era necessário ter os achados histopatológicos característicos da doença, ou seja, a presença na microscopia óptica de estreitamento ou oclusão da luz do endotélio de pequenos vasos como capilares ou arteríolas por material eosinofílico, correspondentes a microtrombos de fibrina. Podia ser encontrado também edema e desnudação endotelial.

4.3.2.2 Critérios de inclusão

Para os casos foram incluídos todos os pacientes transplantados renais submetidos a biópsia renal no período janeiro de 2014 a fevereiro de 2017 cujo laudo do exame histopatológico de enxerto renal continha microangiopatia trombótica como pelo menos um de seus resultados.

Para cada caso foram selecionados quatro controles. Da mesma forma, os controles foram pacientes transplantados e submetidos a biópsia do enxerto no mesmo período que os casos, sendo que a única diferença no critério de seleção a ausência de microangiopatia trombótica nos achados da biópsia. O critério adotado para o pareamento foi o período de tempo de pós-operatório, considerando a medida de tempo em meses de pós-operatório. Dessa forma, para um caso com MAT no primeiro mês de pós-operatório foram selecionados quatro controles sem MAT na biópsia no mesmo tempo de pós-operatório. A intenção de pareamento por período de tempo de pós-operatório foi igualar entre os grupos de comparação alterações próprias nas diferentes fases do transplante.

Nas situações que foram encontradas mais de quatro possibilidades para controle no período correspondente, a seleção dos controles foi feita por amostragem aleatória simples. Foi utilizado o aplicativo *Random*® para realizar amostragem.

4.3.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os pacientes com MAT na biópsia em tempo zero, isto é, aquela realizada no bloco cirúrgico, imediatamente antes do implante no receptor.

4.3.2.4 Tipo e processo de amostragem

Tratou-se de amostra de conveniência.

4.3.2.5 Definição do tamanho da amostra

Não foi calculado tamanho da amostra uma vez que não existe nenhum estudo na literatura com desenho semelhante. Neste caso optamos por não realizar estudo piloto já que isso implicaria em utilização de indivíduos da amostra de uma doença rara.

4.3.3 Definição de termos e coleta de dados

Os dados foram colhidos através de preenchimento de ficha específica diretamente a partir do prontuário eletrônico (Apêndice A). Os dados que foram coletados, juntamente com suas definições e método de aferição adotado pelo hospital encontram-se nas tabelas abaixo:

4.3.3.1 Definição e categorização de termos e variáveis

Figura 4 - Fluxograma das etapas da pesquisa

Variável Dependente	Definição: teórica e operacional/categorização
Microangiopatia Trombótica	<i>Teórica:</i> variável dicotômica - Presença na microscopia óptica de estreitamento ou oclusão da luz do endotélio de pequenos vasos como capilares ou arteríolas por material eosinofílico, correspondentes a microtrombos de fibrina. <i>Operacional:</i> achado de microangiopatia trombótica no laudo do exame histopatológico de fragmento de enxerto renal. <i>Categorização:</i> Presente; Ausente
Data de nascimento	<i>Teórica:</i> Data de nascimento presente no documento de identificação fornecido pelo paciente para um funcionário administrativo para abertura do prontuário eletrônico <i>Operacional:</i> Data de nascimento que consta no prontuário eletrônico <i>Categorização:</i> Variável de data - numérica.
Idade ao transplantar	<i>Teórica:</i> Variável contínua definida pela data de nascimento que consta no documento de identificação fornecido pelo paciente para um funcionário administrativo para abertura do prontuário eletrônico, medido no dia da cirurgia do transplante renal <i>Operacional:</i> Idade no dia da cirurgia do transplante renal conforme consta no prontuário eletrônico <i>Categorização:</i> Variável quantitativa discreta, podendo variar de 0- 100.
Data da biópsia	<i>Teórica:</i> Data da realização da biópsia guiada por ultrassonografia para coleta do fragmento de enxerto renal <i>Operacional:</i> Data do dia da coleta do fragmento de enxerto renal que consta no laudo final do resultado da biópsia <i>Categorização:</i> Variável de data- numérica.
Sexo	<i>Teórica:</i> Variável dicotômica - Condição orgânica que diferencia macho de fêmea. Variável categórica que presente em documento de identificação fornecido pelo paciente para um funcionário administrativo para abertura do prontuário eletrônico <i>Operacional:</i> Sexo que consta no prontuário eletrônico <i>Categorização:</i> Masculino ou Feminino
Etiologia da DRC	<i>Teórica:</i> Variável quantitativa - Etiologia da patologia que causou a disfunção renal crônica do paciente. Normalmente é definido por biópsia renal de rim nativo ou de evidências clínico-laboratoriais de doença sistêmica que habitualmente ocasionam dano renal. <i>Operacional:</i> Etiologia da DRC que estiver especificada em prontuário eletrônico no registro médico da anamnese do internamento para cirurgia de transplante renal ou em consultas ambulatoriais prévias realizada por nefrologista. <i>Categorização:</i> Variável qualitativa: - Indeterminada; - Diabetes; - Hipertensão; - Glomerulopatia - Doença renal policística; - Nefroesclerose hipertensiva; - Outras.
Biópsia prévia	<i>Teórica:</i> Variável dicotômica - Exame anatomopatológico de fragmento renal em rim nativo realizada em momento anterior, se tiver sido previamente acompanhado por médico nefrologista no momento da descoberta da doença renal. <i>Operacional:</i> Laudo de biópsia renal prévia anexada ao prontuário eletrônico ou copiada por médico nefrologista neste. <i>Categorização:</i> Sim; Não

Data do transplante	<i>Teórica:</i> Dia da realização da cirurgia do transplante renal. <i>Operacional:</i> Dia que consta o relatório cirúrgico da realização de cirurgia de transplante renal- conforme consta em prontuário eletrônico. <i>Categorização:</i> Variável de data- numérica
Tipo de transplante-doador vivo	<i>Teórica:</i> Variável dicotômica - Modalidade de transplante renal em que o rim é retirado de um doador vivo saudável previamente avaliado por equipe médica e colocado em paciente portador de doença renal. <i>Definição operacional:</i> Informação será obtida em relatórios médicos, como anamnese, no prontuário eletrônico. <i>Categorização:</i> Sim; Não
Tipo de transplante-doador falecido	<i>Definição teórica:</i> Variável dicotômica Modalidade de transplante renal em que o rim é retirado de um doador em morte encefálica, após consentimento de familiares, alocado pela Central de Transplantes de Pernambuco e colocado em paciente portador de doença renal. <i>Definição operacional:</i> Informação foi obtida em relatórios médicos, como anamnese, no prontuário eletrônico. <i>Categorização:</i> Sim; Não
Tempo de isquemia fria (TIF)	<i>Teórica:</i> Variável quantitativa discreta expressa em horas. Após a retirada do rim do doador, a equipe cirúrgica da captação de órgãos realiza a perfusão do rim com uma solução de preservação. O TIF compreende o período entre a perfusão com essa solução até o restabelecimento do fluxo sanguíneo do receptor. O rim é colocado numa solução de preservação resfriada a 4°C. <i>Operacional:</i> Informação obtida pela diferença de tempo entre a hora do início da perfusão renal no relatório cirúrgico do transplante do rim e hora do clampleamento (interrupção de fluxo sanguíneo) no relatório de retirada do rim do doador. <i>Categorização:</i> Variável quantitativa expressa em horas. Podendo variar de 0- 48 h
Número de Missmatches de HLA	<i>Teórica:</i> Para a avaliação de compatibilidade para doação são utilizados dois critérios: compatibilidade do sistema ABO e compatibilidade do HLA (antígenos de histocompatibilidade). Este último é dividido em seis sítios. Cada "sítio" diferente entre doador e receptor é chamado missmatch (pode variar de 0 a 6). <i>Operacional:</i> Informação disponível no prontuário eletrônico na anamnese. Tipificação HLA realizada no laboratório HLA PE pelo método: PCR- Baixa resolução. <i>Categorização:</i> Variável contínua discreta. Podendo variar de 0- 6
Anticorpo específico contra o HLA do doador (DSA)	<i>Teórica:</i> Variável dicotômica Anticorpo presente no soro do receptor específico contra algum <i>locus</i> do HLA. <i>Operacional:</i> Foi acessado o site www.hlape.com.br e avaliada a presença de anticorpos contra HLA do doador. Método: Luminex- Single Antigen classe I ou Luminex-Single Antigen classe II. <i>Categorização:</i> Presença; Ausência
MFI do DSA	<i>Teórica:</i> Médias das medidas de intensidade de fluorescência da reatividade dos anticorpos do soro do receptor contra microesferas recobertas por antígenos HLA diversos. <i>Operacional:</i> Foi acessado o site www.hlape.com.br e avaliada a presença de anticorpos contra HLA do doador. No serviço, são usados como pontos de corte: <1500- não sensibilizado; 1500-5000- sensibilizado com necessidade de imunossupressão mais potente; >5000- hipersensibilizado- transplante renal inviabilizado pelo alto risco de rejeição humoral. Método: Luminex- Single Antigen classe I ou Luminex-Single Antigen classe II. <i>Categorização:</i> Variável numérica contínua. Pode variar de 0- 10.000.

IMS inicial	<i>Teórica:</i> Associação de drogas imunossupressoras usadas imediatamente após o transplante. Foram verificadas, no prontuário eletrônico, as medicações prescritas no primeiro dia após o transplante renal. <i>Operacional:</i> Variável qualitativa. Se usa ou não as seguintes drogas: <i>Categorização:</i> Tacrolimo, micofenolato de mofetil, micofenolato sódico, azatorina, prednisona, sirolimo, everolimo, ciclosporina
IMS no momento da Bx	<i>Teórica:</i> Associação de drogas imunossupressoras usadas no dia da realização da coleta do fragmento renal por punção biópsia. Foi verificada a prescrição médica do paciente no dia da realização da coleta do fragmento renal por punção biópsia. <i>Operacional:</i> Variável qualitativa. Se usa ou não as seguintes drogas: <i>Categorização:</i> Tacrolimo, micofenolato de mofetil, micofenolato sódico, azatorina, prednisona, sirolimo, everolimo, ciclosporina
Nível sérico de tacrolimo	<i>Teórica:</i> Concentração sérica do imunossupressor tacrolimo. <i>Operacional:</i> Amostra de sangue colhida antes da primeira ingesta da medicação do dia, rotineiramente, colhido as 8:00 da manhã. Medido no laboratório do RHP. Método usado pelo laboratório para análise: Imunoensaio (CPRG) Automático Dimension <i>Categorização:</i> Variável numérica contínua. Podendo variar de 0 a 60.
Nível sérico de everolimo	<i>Teórica:</i> Concentração sérica do imunossupressor everolimo. <i>Operacional:</i> Colhida amostra no RHP imediatamente antes a primeira tomada da medicação, normalmente as 8:00 da manhã e enviada para o laboratório do Hospital do Rim em São Paulo. Material: Sangue total. Método: HPLC-UV (cromatografia líquida de alta eficiência). <i>Categorização:</i> Variável numérica contínua. Podendo variar de 0 a 30.
Nível sérico de sirolimo	<i>Teórica:</i> Concentração sérica do imunossupressor sirolimo. <i>Operacional:</i> Colhida amostra no RHP imediatamente antes a primeira tomada da medicação, normalmente as 8:00 da manhã e enviada para o laboratório do Hospital do Rim em São Paulo. Material: Sangue total. Método: Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA). <i>Categorização:</i> Variável numérica contínua. Podendo variar de 0 a 30.
Internamento por infecção nos primeiros 6 meses do transplante	<i>Teórica:</i> Internamento hospitalar no serviço cuja causa tenha sido qualquer tipo de infecção no receptor. Para infecção será considerado quadro clínico-laboratorial, como febre ou leucocitose, ou exame direto como PCR para CMV. <i>Operacional:</i> Informação disponível no prontuário eletrônico na anamnese. <i>Categorização:</i> Sim; Não
Infecção por CMV	<i>Teórica:</i> Isolamento do citomegalovírus por detecção de proteínas virais ou ácido nucléico em qualquer tecido ou fluido do corpo. Doença pelo citomegalovírus é, quando, além do isolamento do vírus, o paciente desenvolve sintomas específicos. <i>Operacional:</i> Detectado através do PCR para CMV. Amostra de sangue colhida no RHP e enviada para o laboratório HLA PE. Realizado pelo PCR para CMV- Método: PCR tempo real (quantitativo). Equipamento: Real Time PCR System – APPLIED BIOSYSTEMS 7300. <i>Categorização:</i> Sim; Não
PCR PARA CMV	<i>Teórica:</i> Detecção direta da viremia por PCR em tempo real no plasma ou sangue total. <i>Operacional:</i> Amostra de sangue colhida no RHP e enviada para o laboratório HLA PE. Realizado pelo PCR para CMV- Método: PCR

	tempo real (quantitativo). Equipamento: Real Time PCR System – APPLIED BIOSYSTEMS 7300. <i>Categorização:</i> Variável numérica contínua. Podendo variar de 0 a 5.000.000.
Infecção por BKV	<i>Teórica:</i> Variável numérica contínua. Infecção pelo vírus BK (vírus de DNA da família papovavírus). Infecção geralmente assintomática, mas, em estados de imunossupressão severa pode se replicar e acometer região túbulo-intersticial de enxerto, piorando função renal. <i>Operacional:</i> Pesquisa e dosagem do DNA do poliomavirus Humano BK (BKV). Amostra de sangue colhida no RHP e enviada para o laboratório HLA PE. Método: PCR tempo real (quantitativo). Equipamento: Real Time PCR System- APPLIED BIOSYSTEMS 7300 <i>Categorização:</i> Variável numérica contínua. Podendo variar de 0 a 5.000.000.
Outras infecções	<i>Teórica:</i> Variável dicotômica Doença causada pela presença e desenvolvimento no interior do organismo de uma ou mais variedades de agentes vivos patogênicos (bactérias e vírus) <i>Operacional:</i> Informação disponível no prontuário eletrônico na anamnese. <i>Categorização:</i> Sim; Não
Função tardia do enxerto (DGF- Delayed Graft Function)	<i>Teórica:</i> Variável dicotômica necessidade de diálise nos primeiros sete dias após o transplante. <i>Operacional:</i> Informação disponível no prontuário eletrônico nas evoluções diárias médicas. <i>Categorização:</i> Sim; Não
Creatinina	<i>Teórica:</i> Substância presente no sangue derivada da degradação da fosfocreatinina no músculo. É amplamente utilizada para avaliar função renal, devido sua eliminação renal. Seus valores são expressos em mg/dL. <i>Operacional:</i> Amostra de sangue colhida na enfermaria ou UTI do transplante renal. Foi considerada creatinina antes da última sessão de hemodiálise antes da biópsia. Soro avaliado pelo método: Jaffé- Picrato Alcalino (Sistema Automático SIEMENS ADVIA 1650) <i>Categorização:</i> Variável numérica contínua. Podendo variar de 0 a 20mg/dL.
DHL	<i>Teórica:</i> A dehidrogenase láctica (DHL) é uma enzima que catalisa a conversão do ácido láctico muscular em ácido pirúvico. Está presente em quase todos os tecidos corpóreos. Apesar de ser inespecífico, pode ser usado para avaliar hemólise, quando somado a outros marcadores. Amostra de sangue colhida na enfermaria ou UTI do transplante renal. <i>Operacional:</i> Foi considerada média dos 3 maiores valores de DHL antes da biópsia. Soro avaliado pelo método: enzimático (sistema automático SIEMENS ADVIA 1650). Valor de referencia: 100- 190 U/L <i>Categorização:</i> Variável numérica contínua. Podendo variar de 0 a 1000.
Esquizócitos	<i>Teórica:</i> Variável dicotômica Hemácias com formas bizarras, observados em muitos casos de anemia causada por trauma ou por depósito de fibrina intravascular. <i>Operacional:</i> Amostra de sangue colhida na enfermaria ou UTI do transplante renal. Será considerada presença de esquizócitos em qualquer hemograma antes da biópsia. Realizado pelo Sistema Automático SIEMENS ADVIA 2120i com revisão microscópica da lâmina. <i>Categorização:</i> Presença; Ausência.

4.3.5 Definição dos recursos humanos

Os dados da pesquisa foram coletados exclusivamente pela pesquisadora principal.

4.3.6 Instrumentos de medida e sua confiabilidade - aferições

Como foi um estudo retrospectivo, todos os dados estavam disponíveis no prontuário eletrônico.

Em relação aos exames laboratoriais, todos foram realizados pelo Real Lab, sempre utilizando as mesmas técnicas do laboratório. Os dados clínicos como anamnese e evoluções médicas, foram realizados por um grupo de nefrologistas que segue o protocolo estabelecido pelo serviço.

4.3.7 Padronização das técnicas

As amostras de biópsia renal realizadas no serviço foram obtidas através de punção-biópsia guiada por ultrassonografia e posteriormente fixadas em formalina a 10%. Após a fixação, as amostras foram avaliadas quanto sua macroscopia em seguida encaminhadas ao setor técnico para processamento em álcool absoluto e xilol. Em seguida, o fragmento renal foi exposto a parafina para formação dos blocos que foram cortados. Os blocos foram cortados pelo micrótomo da marca Leica® em espessura máxima de 2 micrometros para formação das lâminas. Duas lâminas foram coradas usando hematoxilina-eosina, 2 PAS e 1 Tricrômio de Masson. Os laudos foram obtidos após avaliação por patologistas com experiência em nefropatologia contratados pelo Real Hospital Português no período em questão.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

A coleta de dados foi iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/UFPE, número do CAAE 84009518.6.0000.5208 (ANEXO A).

O sigilo e a privacidade dos dados coletados estudados e divulgados apenas em eventos ou publicações científicas, de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar os indivíduos envolvidos.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o teste de Kolmogorov- Smirnov para avaliar a distribuição dos dados, o qual rejeitou a hipótese de que os dados são normalmente distribuídos (p -valores $<0,05$).

As variáveis categóricas foram expressas por meio de suas frequências e porcentagens, para análise de associação entre elas, utilizou-se o teste Qui-quadrado, considerando significativo o p -valor $<0,05$.

As variáveis numéricas foram expressas por mediana (*mínimo-máximo*). Para comparar se há diferença significativa da distribuição dos dados nos dois grupos, utilizou-se o teste de Mann-Whitney, considerando significativo o p -valor $<0,05$. Dessa forma, se p -valor for significativo, conclui-se que há diferença significativa das variáveis utilizadas na comparação.

Para análise de curva de sobrevida de Kaplan-Meyer dos pacientes foi utilizado o teste de *log rank*.

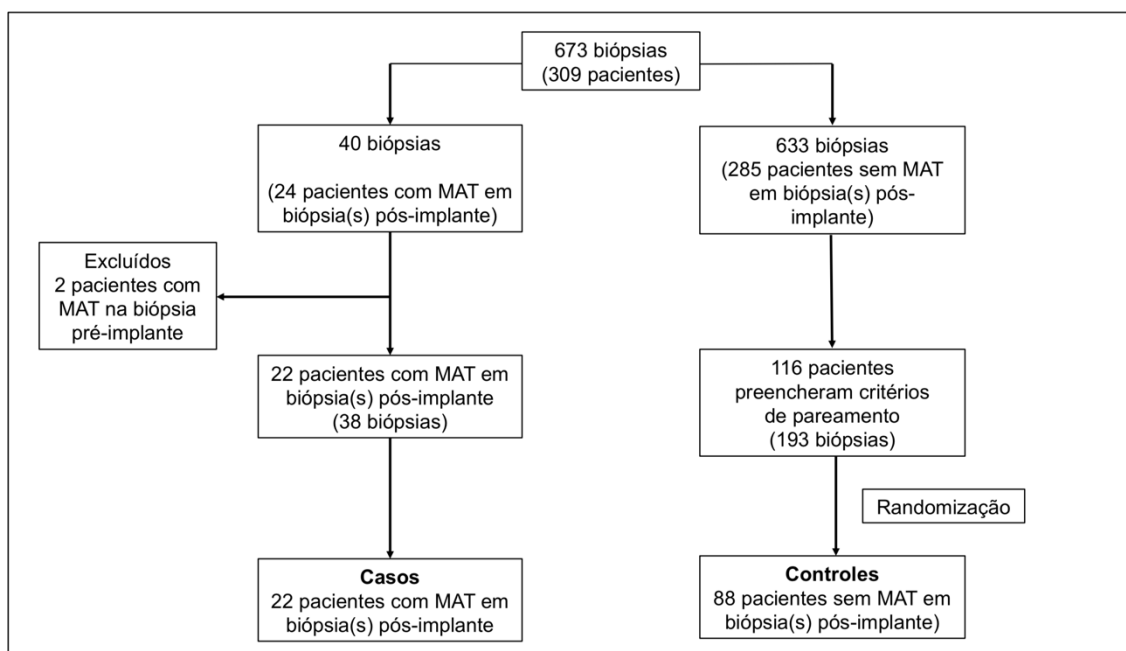
O software utilizado foi o *R-project*® versão 3.4.2.

5 RESULTADOS

Foram identificados resultados de 673 biópsias de enxerto renal realizadas em 309 pacientes no período do estudo. Alguns pacientes realizaram mais de uma biópsia neste intervalo. Encontramos vinte e quatro pacientes com MAT em biópsia pós-implante. Destes, dois pacientes foram excluídos por apresentar MAT em biópsia de enxerto renal antes do implante cirúrgico no receptor.

Os controles foram selecionados a partir dos resultados das biópsias restantes. 116 pacientes preencheram critérios de pareamento e após randomização, identificamos 88 pacientes.

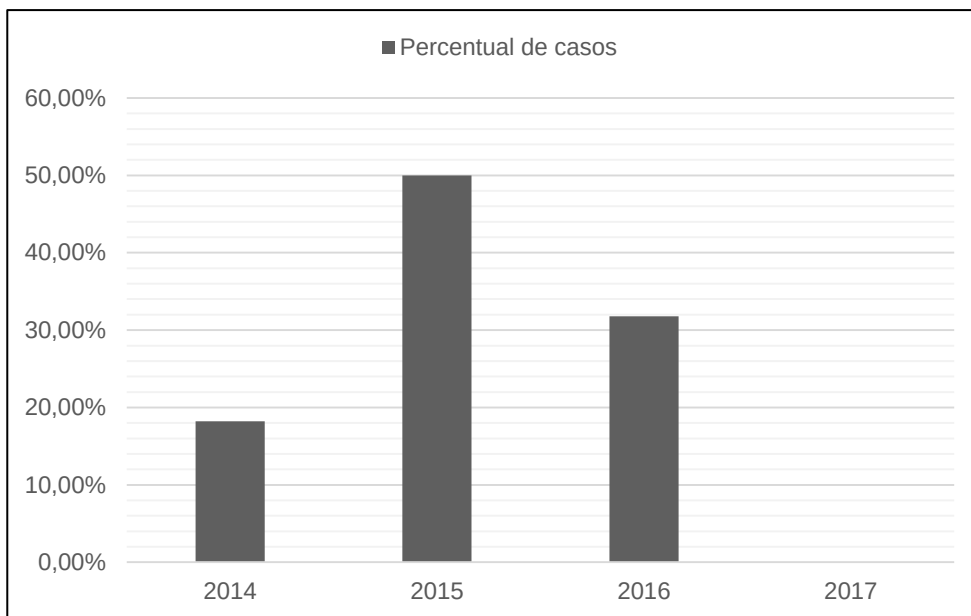
Figura 5 - Fluxograma de identificação dos casos e controles.



Fonte: Autora

Metade dos casos (11/22) foi detectada no ano de 2015 e nenhum em 2017 (avaliado até fevereiro) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição de casos com MAT, por período de tempo, em anos.



Fonte: Autora

A distribuição do sexo apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p-valor: 0,026), com uma chance 4,9 vezes maior de apresentar microangiopatia trombótica dentre os pacientes do sexo masculino. Já a idade, etiologia da DRC, tempo de isquemia fria, tipo de transplante, presença de função retardada do enxerto, presença de anticorpo doador específico pré-formado, infecção por CMV (ou qualquer tipo de infecção) dos pacientes não apresentou diferença estatística ao comparar os dois grupos (Tabela 1).

Nos pacientes com MAT a mediana de tempo de biópsia em que a alteração foi detectada foi de 36,5 dias após o implante do enxerto.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes transplantados renais com e sem MAT.

Variáveis	Grupo		p-valor	Odds Ratio	95% IC
	MAT (N=22)	SEM MAT (N=88)			
Sexo masculino n(%)	20 (90,9%)	59 (67%)	0,026*	4,91	1,07 - 22,47
Idade, anos [#]	49,5	47,0	0,61**	-	-
Etiologia da DRC					
Indeterminada, n(%)	10/21 (47,6%)	60/87 (69,0%)	0,350*	-	-
Diabetes, n(%)	6/21 (28,6%)	10/87 (11,5%)			
Hipertensão, n(%)	0/21 (0%)	1/87 (1,1%)			
Glomerulopatia, n(%)	2/21 (9,5%)	7/87 (8%)			
Doença renal policística, n(%)	2/21 (9,5%)	4/87 (4,6%)			
Outras, n(%)	1/21 (4,8%)	5/87 (5,7%)			

*Teste Qui-quadrado, **Teste de Mann-Whitney, [#] mediana, MAT- microangiopatia trombótica

O tempo de seguimento foi menor nos indivíduos com MAT (Tabela 2).

Tabela 2 - Características do transplante dos pacientes com e sem MAT.

Variáveis	Grupo		p-valor	Odds Ratio	95% IC
	MAT (N=22)	SEM MAT (N=88)			
Tempo da Biópsia (em dias) [#]	36,5 (n=22)	35,5 (n=88)	0,855**		
Tempo de <i>follow up</i> (meses) [#]	19,95 (n=22)	18,97 (n=88)	0,002**		
TIF (em horas)	21,00 (n=22)	18,00 (n=87)	0,419**		
Biópsia prévia	2 (9,5%), n=21	9 (10,3%), n=87	1,000*	0,91	0,18 - 4,57
Tipo de doador					
Vivo	1 (4,5%), n=22	8 (9,1%), n=88	0,253*	-	-
Falecido padrão	12 (54,5%), n=22	59 (67%), n=88			
Falecido expandido	9 (40,9%), n=22	21 (23,9%), n=88			
DGF	18 (81,8%), n=22	76 (87,4%), n=87	0,498*	0,65	0,18 - 2,28
Mismatches					
1	0 (0%), n=21	0 (0%), n=85	0,198*	-	-
2	3 (14,3%), n=21	14 (16,5%), n=85			
3	2 (9,5%), n=21	29 (34,1%), n=85			
4	9 (42,9%), n=21	26 (30,6%), n=85			
5	4 (19%), n=21	10 (11,8%), n=85			
6	3 (14,3%), n=21	6 (7,1%), n=85			
DSA Prévio	1 (4,8%), n=21	17 (20,2%), n=84	0,114*	0,2	0,02- 1,57
INFEC 6M	12 (57,1%), n=21	48 (55,2%), n=87	0,870*	1,08	0,41 - 2,83
CMV	7 (33,3%), n=21	36 (41,9%), n=86	0,475*	0,69	0,25 - 1,89
BKV	0 (0%), n=21	5 (5,9%), n=85	0,580*	-	-
Infecções	10 (47,6%), n=21	36 (41,9%), n=86	0,633*	1,26	0,48 - 3,29

MAT- microangiopatia trombótica, *Teste Qui-quadrado, **Teste de Mann-Whitney, [#] mediana, TIF- tempo de isquemia fria, DGF- *delayed graft function*, DSA – *donor specific antibody*, CMV- citomegalovírus, BKV – vírus BK

Na tabela 3, observa-se que os pacientes com MAT tiveram um maior nível de DHL e menor número de plaquetas em relação ao controle.

Tabela 3 - Características laboratoriais nos grupos com MAT e sem MAT.

Variáveis	Grupo		p-valor	Odds Ratio	95% IC
	MAT (N=22)	SEM MAT (N=88)			
Esquizócitos, N (%)	2 (9,1%)	3 (3,4%)	0,261*	2,83	0,44 - 18,1
Queda HB, N (%)	17 (77,3%)	62 (70,5%)	0,605*	1,43	0,48 - 4,27
Creatinina ^{&}	6,6	3,4	0,076**	-	-
DHL [#]	491,5	319,0	0,001**	-	-
Número de plaquetas (x10 ³) ^β	115	132,5	0,008**	-	-

MAT- microangiopatia trombótica, *Teste Qui-quadrado, **Teste de Mann-Whitney, [&] mediana ,mg/d, [#] mediana U/L, HB- hemoglobina, DHL- deidrogenase láctica, ^β mediana.

Dose reduzida de tacrolimo foi utilizada em 9,1% (2/22) dos pacientes no grupo dos casos e 28,4% (25/88) no controle. Não houve diferença do nível sérico de tacrolimo ou everolimo entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Nível sérico das medicações imunossupressoras nos pacientes com e sem MAT.

Variáveis	Grupos		p-valor*
	MAT (N=22)	Sem MAT (N=88)	
Nível Tacrolimo [#]	9,25 (n= 22)	7,65 (n= 85)	0,434
Nível Everolimo [#]	3,3 (n= 19)	3,4 (n= 42)	0,407

*teste de Mann- Whitney, [#] mediana, ng/dL, MAT- microangiopatia trombótica.

Em relação a imunossupressão utilizados imediatamente após a cirurgia do transplante, observou-se que tacrolimo em dose alta+ everolimo foi utilizado em 72,7% dos casos. No grupo controle o esquema mais utilizado foi a associação de tacrolimo com micofenolato sódico, correspondendo a 40,9% dos indivíduos.

Ao se considerar a imunossupressão no dia da biópsia o esquema de tacrolimo em dose alta+ everolimo manteve a mesma proporção de 72,7%.

Na tabela 5, estão expostas as combinações de imunossupressão utilizadas inicialmente pelo paciente. Pacientes que fizeram uso de tacrolimo com everolimo apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos com e sem MAT (p-valor: 0,004) com chance 4,4 vezes maior de desenvolver a microangiopatia trombótica. Àqueles que fizeram uso de tacrolimo com micofenolato

sódico também apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos (p-valor: 0,001) apresentando uma chance 93,1% menor de desenvolver a microangiopatia trombótica que àqueles que não fizeram uso dessa combinação (Tabela 5).

Pacientes que fizeram uso da dose padrão de tacrolimo com everolimo apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos (p-valor: 0,001) com chance 5,15 vezes maior de desenvolver a microangiopatia trombótica. Aqueles que fizeram uso de tacrolimo em dose padrão com micofenolato sódico também apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos (p-valor: 0,002) apresentando uma chance 92,8% menor de desenvolver a microangiopatia trombótica que aqueles que não fizeram uso dessa combinação (Tabela 5).

Tabela 5 - Combinação da imunossupressão inicial utilizada pelos pacientes com e sem MAT.

Combinação inicial	Grupos		p- valor*	Odds Ratio	95% IC
	MA (N=22) N, %	SEM MAT (N=88), N, %			
TAC+EVL	17 (77,3%)	38 (43,2%)	0,004	4,47	1,51 - 13,21
TAC+ MYF	1 (4,5%)	36 (40,9%)	0,001	0,07	0,01 - 0,53
TAC+ MMF	0 (0%)	1 (1,1%)	1,000	-	-
TAC+ SRL	1 (4,5%)	3 (3,4%)	1,000	1,35	0,13 - 13,634
TAC+ AZA	3 (13,6%)	7 (8%)	0,415	1,83	0,432 - 7,726
TAC Padrão +EVL	16 (72,7%)	30 (34,1%)	0,001	5,16	1,83 - 14,54
TAC Padrão + MYF	1 (4,5%)	35 (39,8%)	0,002	0,07	0,01 - 0,56
TAC Padrão + MMF	0 (0%)	1 (1,1%)	1,000	-	-
TAC Padrão + SRL	1 (4,5%)	3 (3,4%)	1,000	1,35	0,13 - 13,63
TAC Padrão + AZA	3 (13,6%)	6 (6,8%)	0,380	2,16	0,49 - 9,41
TAC Reduzida +EVL	1 (4,5%)	8 (9,1%)	0,684	0,48	0,06 - 4,02
TAC Reduzida + MYF	0 (0%)	1 (1,1%)	1,000	-	-
TAC Reduzida + MMF	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
TAC Reduzida + SRL	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
TAC Reduzida +AZA	0 (0%)	1 (1,1%)	1,000	-	-

*teste qui-quadrado, TAC- tacrolimo em qualquer dose, TAC Padrão – tacrolimo dose padrão (0,2 mg/kg- dividido em duas tomadas por dia), TAC Reduzida – tacrolimo dose reduzida (0,1 mg/kg- dividido em duas tomadas por dia), EVL- everolimo, MYF – micofenolato sódico, MMF – micofenolato mofetil, SRL -sirolimo, AZA – azatioprina, MAT- microangiopatia trombótica.

Na tabela 6, estão expostas as combinações de imunossupressão utilizadas pelo paciente no momento da biópsia. Pacientes que fizeram uso de tacrolimo com everolimo apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos (p-valor: 0,002) com chance 5,4 vezes maior de desenvolver a microangiopatia trombótica. Aqueles que fizeram uso de tacrolimo com MYF também apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos (p-valor: 0,001) (Tabela 6).

Pacientes que fizeram uso de dose padrão de tacrolimo com everolimo apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos (p-valor: <0,001) com chance 6,36 vezes maior de desenvolver a microangiopatia trombótica. Aqueles que fizeram uso de alta dosagem de tacrolimo com MYF também apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos (p-valor: 0,004) (Tabela 6).

O esquema tacrolimo dose baixa + everolimo não aumentou a chance de MAT tanto quando considerada imunossupressão utilizada inicialmente tanto aquela no momento da biópsia (Tabelas 5 e 6).

Tabela 6 - Combinação da imunossupressão utilizadas pelos pacientes com e sem MAT no momento da biópsia.

Combinação na Biópsia	Grupos		p-valor	Odds Ratio	95% IC
	MAT (N=22) N, %	SEM MAT(N=88) N, %			
TAC+EVL	18 (81,8%)	40 (45,5%)	0,002	5,40	1,69 - 17,26
TAC+ MYF	0 (0%)	33 (37,5%)	0,001	-	-
TAC+ MMF	0 (0%)	2 (2,3%)	1,000	-	-
TAC+ SRL	1 (4,5%)	2 (2,3%)	0,492	2,05	0,18 - 23,67
TAC+ AZA	2 (9,1%)	7 (8%)	1,000	1,16	0,22 - 6,00
TAC Padrão +EVL	16 (72,7%)	26 (29,5%)	<0,001	6,36	2,24 - 18,06
TAC Padrão + MYF	0 (0%)	25 (28,4%)	0,004	-	-
TAC Padrão + MMF	0 (0%)	2 (2,3%)	1,000	-	-
TAC Padrão + SRL	1 (4,5%)	1 (1,1%)	0,361	4,14	0,25 - 68,98
TAC Padrão + AZA	2 (9,1%)	5 (5,7%)	0,625	1,66	0,30 - 9,19
TAC Reduzida +EVL	2 (9,1%)	14 (15,9%)	0,520	0,53	0,11 - 2,52
TAC Reduzida + MYF	0 (0%)	8 (9,1%)	0,354	-	-
TAC Reduzida + MMF	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
TAC Reduzida + SRL	0 (0%)	1 (1,1%)	1,000	-	-
TAC Reduzida +AZA	0 (0%)	2 (2,3%)	1,000	-	-

*teste qui-quadrado, TAC- tacrolimo em qualquer dose, TAC Padrão – tacrolimo dose padrão (0,2 mg/kg- dividido em duas tomadas por dia), TAC Reduzida – tacrolimo dose reduzida (0,1 mg/kg- dividido em duas tomadas por dia), EVL- everolimo, MYF – micofenolato sódico, MMF – micofenolato mofetil, SRL -sirolimo, AZA – azatioprina, MAT- microangiopatia trombótica.

Considerando o imunossupressor isoladamente, ao avaliar a imunossupressão inicial, os dois grupos em comparação apresentaram diferença em relação ao uso de everolimo (p-valor: 0,004) e micofenolato sódico (p-valor: 0,001). Aqueles que fizeram uso de everolimo apresentaram uma chance 4,47 vezes maior de desenvolver a microangiopatia trombótica, já aqueles que fizeram uso de micofenolato sódico apresentaram uma chance 93,4% menor de desenvolver a microangiopatia trombótica que aqueles que não utilizaram (Tabela 7).

Tabela 7 - Imunossupressores utilizados pelos pacientes com e sem MAT no momento de pós-operatório imediato

Variáveis	Grupos		p-valor	Odds Ratio	95% IC
	MAT (N=22) N(%)	SEM MAT (N=88) N(%)			
TAC Padrão	21 (95,5%)	75 (85,2%)	0,294	3,64	0,45 - 29,45
TAC Reduzida	1 (4,5%)	10 (11,4%)	0,690	0,37	0,04 - 3,07
TAC	22 (100%)	85 (96,6%)	1,000	-	-
EVL	17 (77,3%)	38 (43,2%)	0,004	4,47	1,51 - 13,21
MYF	1 (4,5%)	37 (42%)	0,001	0,07	0,01 - 0,51
MMF	0 (0%)	3 (3,4%)	1,000	-	-
SRL	1 (4,5%)	3 (3,4%)	1,000	1,35	0,13 - 13,63
CSA	0 (0%)	3 (3,4%)	1,000	-	-
AZA	3 (13,6%)	7 (8%)	0,415	1,83	0,43 - 7,73

*teste qui-quadrado, TAC- tacrolimo em qualquer dose, TAC Padrão – tacrolimo dose padrão (0,2 mg/kg- dividido em duas tomadas por dia), TAC Reduzida – tacrolimo dose reduzida (0,1 mg/kg- dividido em duas tomadas por dia), EVL- everolimo, MYF – micofenolato sódico, MMF – micofenolato mofetil, SRL -sirolimo, CSA- ciclosporina, AZA – azatioprina, MAT- microangiopatia trombótica

Ao avaliar a imunossupressão utilizada no momento da biópsia, os dois grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa também em relação ao uso de everolimo (p-valor: 0,001) e MYF (p-valor: 0,002). Aqueles que fizeram uso de everolimo apresentaram uma chance 6,94 vezes maior de desenvolver a microangiopatia trombótica, já aqueles que fizeram uso de MYF apresentaram uma chance 92,4% menor de desenvolver MAT que aqueles que não utilizaram. (tabela 8)

Tabela 8 - Imunossupressores utilizados pelos pacientes com e sem MAT no momento da biópsia.

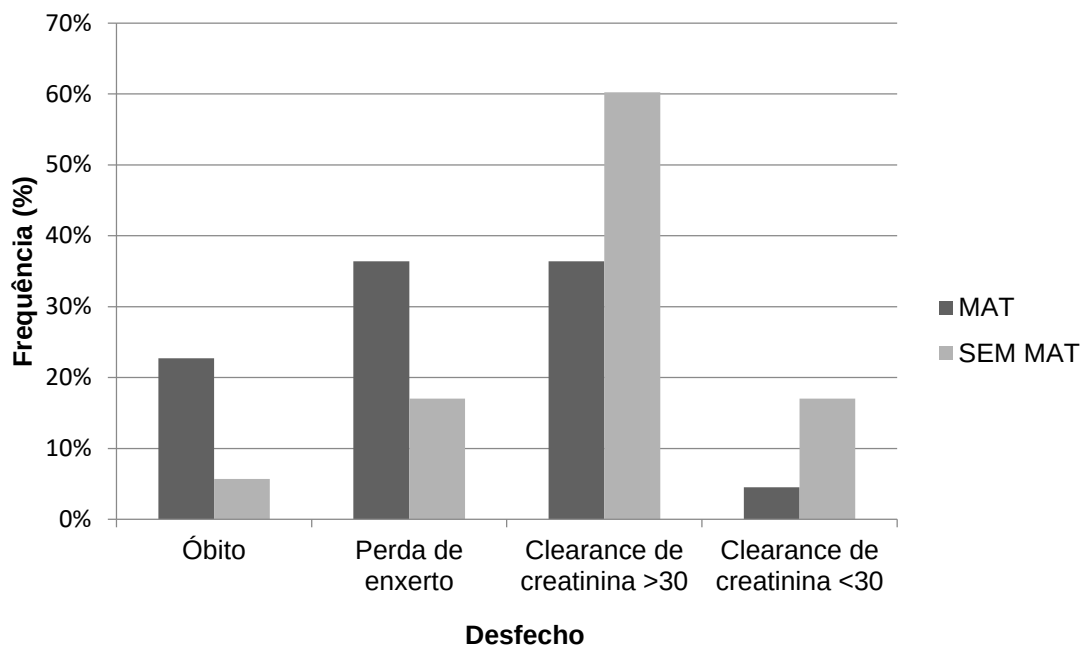
Variáveis	Grupos		p-valor	Odds Ratio	95% IC
	MAT(N=22) N(%)	SEM MAT(N=88) N(%)			
TAC Padrão	19 (86,4%)	59 (67%)	0,074	3,11	0,85 - 11,38
TAC Reduzida	2 (9,1%)	25 (28,4%)	0,060	0,25	0,05 - 1,16
TAC	21 (95,5%)	84 (95,5%)	1,000	1,00	0,11 - 9,42
EVL	19 (86,4%)	42 (47,7%)	0,001	6,94	1,91 - 25,14
MYF	1 (4,5%)	34 (38,6%)	0,002	0,08	0,01 - 0,59
MMF	0 (0%)	4 (4,5%)	0,582	-	-
SRL	1 (4,5%)	2 (2,3%)	0,492	2,05	0,18 - 23,67
CSA	0 (0%)	3 (3,4%)	1,000	-	-
AZA	2 (9,1%)	7 (8%)	1,000	1,18	0,22 - 6,00

*teste qui-quadrado, TAC- tacrolimo em qualquer dose, TAC Padrão – tacrolimo dose padrão (0,2 mg/kg- dividido em duas tomadas por dia), TAC Reduzida – tacrolimo dose reduzida (0,1 mg/kg- dividido em duas tomadas por dia), EVL- everolimo, MYF – micofenolato sódico, MMF – micofenolato mofetil, SRL -sirolimo, CSA- ciclosporina, AZA – azatioprina, MAT- microangiopatia trombótica.

Houve diferença significativa entre as variáveis de desfecho, mostrando que há um percentual maior de pacientes que chegaram a óbito dentre aqueles que apresentaram MAT (Gráfico 2).

Dentre os MAT há uma concentração maior de pacientes que chegaram à óbito ou que tiveram perda de enxerto, somando 59,1%.

Gráfico 2 - Desfechos dos pacientes com e sem MAT no momento da biópsia até agosto/2018.



Fonte: Autora

O percentual de mortes foi de 22,7% pacientes dentre os que apresentaram MAT contra 5,7% dos que não apresentaram (Tabela 9).

Tabela 9 - Resumo do processamento do número de óbitos dos pacientes com e sem MAT

Grupo	N de Óbitos		Censurado		N total
	n	%	n	%	
MAT	5	22,7%	17	77,3%	22
SEM MAT	5	5,7%	83	94,3%	88
Geral	10	9,1%	100	90,9%	110

MAT- microangiopatia trombótica

Houve diferença na distribuição da sobrevida nos pacientes MAT e sem MAT (p-valor: 0,001) e, conforme apresentado na tabela 10, pacientes com MAT possuem uma média de sobrevida menor que os pacientes sem MAT (92,88 vs. 174,52, respectivamente).

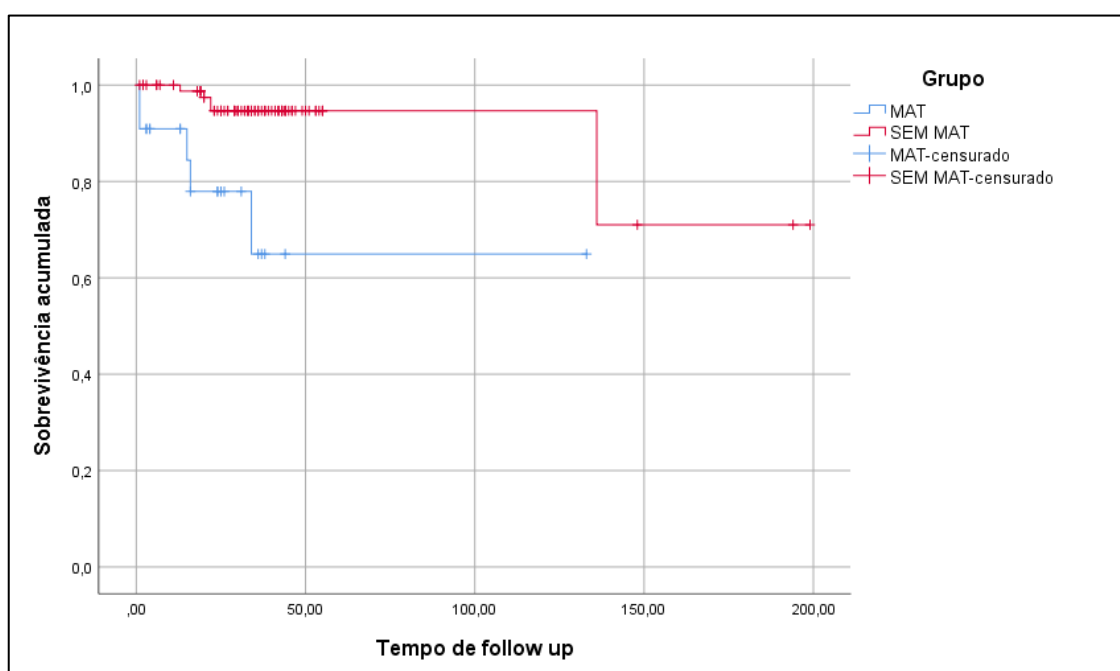
Tabela 10 - Médias de tempo de sobrevida dos pacientes com e sem MAT

Grupo	Estimativa	Erro	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior
MAT	92,88	15,81	61,90	123,86
SEM MAT	174,52	13,59	147,87	201,16
Geral	166,49	13,39	140,24	192,73

MAT- microangiopatia trombótica

Dessa forma, pode-se observar que o grupo sem MAT possuiu uma distribuição de sobrevida mais favorável (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida dos pacientes com e sem MAT



MAT- microangiopatia trombótica

Fonte: Autora

O percentual de perda de enxerto foi de 47,1% pacientes dentre os que apresentaram MAT contra 18,1% dos que não apresentaram (Tabela 11).

Tabela 11 - Processamento de dados de perda de enxerto dos pacientes com e sem MAT

Grupo	N de Eventos		Censurado		N total
	N	%	N	%	
MAT	8	47,1%	9	52,9%	17
SEM MAT	15	18,1%	68	81,9%	83
Geral	23	23,0%	77	77,0%	100

MAT- microangiopatia trombótica

Pelo teste *log rank*, houve diferença na distribuição da sobrevida do enxerto nos dois grupos, os pacientes MAT apresentaram perda mais precoce do enxerto (p-valor: 0,003), com média de sobrevivência menor que os pacientes sem MAT (77,4 vs. 127,6, respectivamente), conforme apresentado na tabela 12.

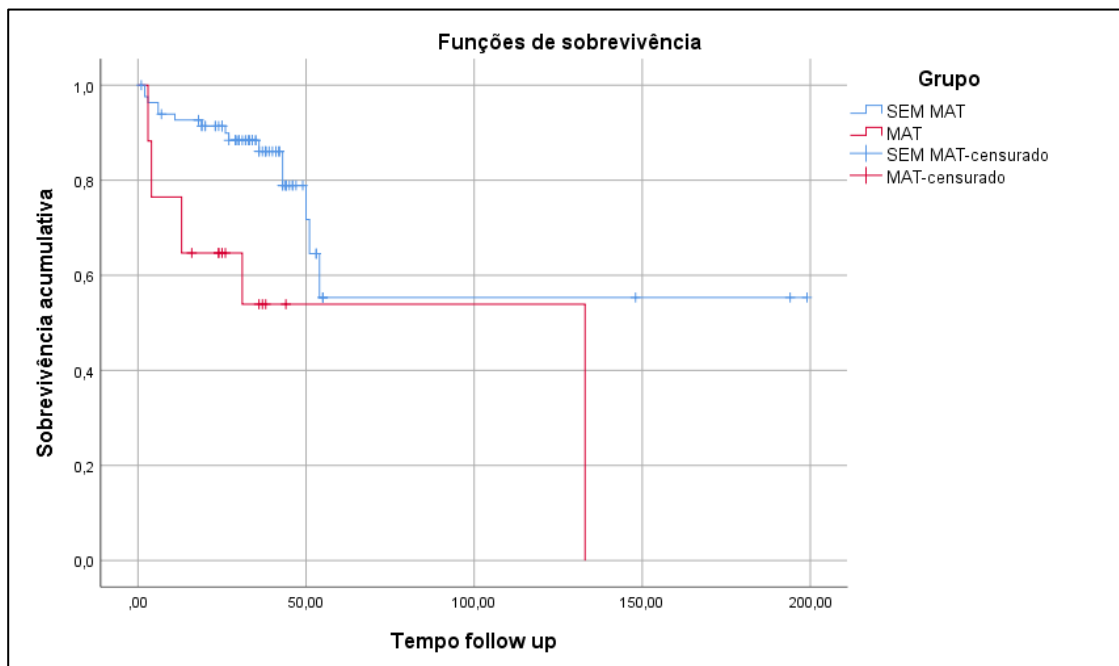
Tabela 12 - Médias de tempo de sobrevida do enxerto renal dos pacientes com e sem MAT

Grupo	Estimativa	Erro	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior
MAT	77,41	17,30	43,51	111,312
SEM MAT	127,66	18,69	91,02	164,30
Geral	115,16	16,78	82,26	148,06

MAT- microangiopatia trombótica

Pode-se observar na curva de sobrevida, no gráfico a seguir, que o grupo sem MAT apresentou enxerto funcional por maior tempo (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida do enxerto renal dos pacientes com e sem MAT



MAT- microangiopatia trombótica

Fonte: Autora

6 DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou um aumento de 5,4 vezes de chance de microangiopatia trombótica com o uso da associação de tacrolimo e everolimo. No entanto, quando o tacrolimo foi prescrito em dose reduzida, associado ao everolimo não houve associação com MAT. Foi demonstrado também prognóstico mais reservado nos pacientes que desenvolveram MAT, com perda mais precoce do enxerto ou maior chance de óbito.

Há três publicações que demonstraram associação entre o uso de tacrolimo e everolimo com MAT. O primeiro foi um relato de caso de um paciente na Índia em pós-operatório de transplante renal (PRATAP *et al.*, 2007). O segundo evidenciou MAT em 29% dos pacientes que utilizaram tacrolimo + everolimo para profilaxia e doença do enxerto versus hospedeiro após transplante de medula óssea (PLATZBECKER *et al.*, 2009). No nosso estudo, apesar de ser um tipo diferente de transplante e outra metodologia, 77,3% dos pacientes com MAT estavam em uso de tacrolimo e everolimo. O terceiro é uma série de cinco casos de transplantados de pulmão que desenvolveram a doença após o uso dessa imunossupressão. Lovric *et al.* (2011), avaliaram 67 indivíduos que utilizaram tacrolimo + everolimo e 59, micofenolato e tacrolimo. Nenhum deles desenvolveu a afecção neste último grupo. Até o momento, não encontramos nenhum estudo longitudinal, no âmbito do transplante renal, que utilizaram estas drogas.

Outras combinações de inibidor de calcineurina com inibidor de *mTOR* já foram avaliadas para associação com MAT. Em série de casos, foram descritos três pacientes que desenvolveram MAT em uso de ciclosporina com sirolimo e um em uso de tacrolimo com sirolimo (ROBSON *et al.*, 2003).

Em uma coorte retrospectiva para identificar fatores de risco para MAT em pacientes transplantados de pulmão, os preditores independentes foram: imunossupressão com sirolimo e inibidores de calcineurina, história de MAT prévia e sexo feminino (HACHEM *et al.*, 2006). Fortin *et al.* encontraram um risco relativo para o desenvolvimento de MAT de 16,1 (intervalo de confiança 95%: 4,3- 60,8) para pacientes usando ciclosporina com sirolimo quando comparado com grupo usando tacrolimo e micofenolato de mofetil (FORTIN *et al.*, 2004).

Os resultados do nosso estudo reunido com outros dados citados corroboram a hipótese de que associação de inibidores de calcineurina com inibidor de *mTOR*

potencializam o dano a microvasculatura renal. Inicialmente os ICAs causam lesão endotelial direta seguida da redução da reparação vascular pelo uso de imTOR. Sartelet *et al.* sugeriram que a MAT causada por sirolimus só é possível na presença de algum fator causando dano prévio em vasos (SARTELET *et al.*, 2005).

Apesar da evidência do surgimento da MAT com a associação de inibidores da calcineurina com everolimo, quando utilizamos dose reduzida do tacrolimo, não observamos aumento de risco para a doença. Uma explicação para isso seria que a lesão endotelial secundária ao uso de inibidores de calcineurina seja dose-dependente. Uma série de casos mostrou melhora histológica da arteriopatía secundária a ICAs após conversão da imunossupressão tacrolimo dose padrão e MMF para tacrolimo dose reduzida e everolimo (MIURA *et al.*, 2015).

Regimes de imunossupressão que permitam redução da dose de ICAs podem ser benéficos para minimizar efeitos deletérios em microvasculatura (EKBERG *et al.*, 2007; PASCUAL *et al.*, 2010). Em modelo animal foi observado que associação de ICAs e inibidor da *mTOR* são sinérgicos para prevenção de rejeição aguda e tinham melhor eficácia quando a dose da primeira classe era reduzida (DIEM; *et al.*, 1997). Avaliações farmacocinéticas demonstraram maior área sob a curva de tacrolimo ao se associar com sirolimo possibilitando uma menor exposição ao ICA (UNDRE, 2003; PASCUAL *et al.*, 2010). Apesar de a maioria dos ensaios clínicos que associaram inibidor da *mTOR* a ICA utilizarem dose reduzida deste último nenhum deles evidenciou efeitos adversos severos com nenhuma dose (LANGER *et al.*, 2012; NAKAMURA *et al.*, 2015; MALLAT *et al.*, 2017; PASCUAL *et al.*, 2018). Por esse motivo, em nosso estudo, pacientes utilizaram tanto dose padrão quanto dose reduzida de tacrolimo.

Nakamura *et al.* compararam biópsias em três momentos diferentes do pós-transplante de pacientes que usaram everolimo com baixa dose de ciclosporina com pacientes em uso de MMF e dose padrão de ciclosporina. A sobrevida do enxerto renal foi de 80% no grupo com everolimo e 75% no grupo com MMF (NAKAMURA *et al.*, 2015). Em nosso estudo, a sobrevida do enxerto e do paciente foi menor no grupo de pacientes com MAT, porém 72,7% dos casos utilizaram ICA em dose padrão.

Um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, avaliou a não inferioridade entre o everolimo com tacrolimo em dose reduzida e tacrolimo com micofenolato sódico e mostrou resultados semelhantes em relação a ausência de rejeição aguda evidenciada em biópsia e função renal. Além disso, teve menor incidência de

infecções por CMV e BKV no grupo tacrolimo e everolimo. As doses foram ajustadas para manter o nível sérico de tacrolimo dose baixa entre 4-7 ng/ml nos primeiros dois meses, de 2-5 ng/ml entre o terceiro e sexto mês e entre 2-4 ng/ml após o sexto mês. Para o grupo que foi utilizado micofenolato sódico, o nível sérico preconizado foi de 8-12 ng/ml nos dois primeiros meses, entre 6-10 ng/ml entre o terceiro e sexto mês e entre 5-8 ng/ml após o sexto mês. Foi encontrado maior risco de eventos tromboembólicos e trombóticos no grupo do everolimo porém estes não foram especificados (risco relativo de 1,41 com IC de 95%: 1,08- 1,84) (PASCUAL *et al.*, 2018). Dessa forma, não podemos concluir se esses eventos foram MAT, a semelhança do nosso estudo.

Nosso serviço optou pelo uso de tacrolimo e everolimo como esquema imunossupressor padrão, pelo benefício já documentado em redução de infecção pelo vírus do CMV sem prejuízo da função do enxerto. A incidência da infecção pelo citomegalovírus foi de 27% entre os pacientes submetidos a transplante renal entre 2011 e 2012 no RHP, conferindo aumento da taxa de internamento, com tempo de permanência elevado. Sessenta e cinco por cento desses pacientes faziam uso de tacrolimo e micofenolato (NEVES *et al.*, 2014). Em metanálise para avaliar incidência de infecção por CMV e BKV, Mallat *et al.* fizeram dois tipos de comparação: imunossupressão com inibidor da *mTOR* x com ICA; - imunossupressão com inibidor da *mTOR*+ dose reduzidas de ICA x dose padrão de inibidor de ICA+ micofenolato ou azatioprina. Após análise de 28 ensaios clínicos randomizados os autores concluíram que o uso de esquemas que incluiu inibidor da *mTOR* reduziram a incidência de infecção por CMV; sem diferença de perda de enxerto, rejeição celular aguda ou eventos adversos sérios entre os esquemas. Houve aumento de proteinúria e de complicações relacionadas a cicatrização da ferida cirúrgica e não houve relato de casos de MAT (MALLAT *et al.*, 2017).

Enquanto em países desenvolvidos principal causa de morte dos transplantados renais é doença cardiovascular, no Brasil são as doenças infecciosas (RUPPEL *et al.*, 2018). Por esse motivo, consideramos que regimes de imunossupressão que reduzam frequência de episódios de infecção são boas opções em nosso meio.

Diferente de outros estudos, encontramos de modo significativo, no grupo MAT, mais pacientes do sexo masculino. Estudo observacional retrospectivo realizado no estado de São Paulo descreveu características de transplantados que evoluíram com

MAT após transplante e foi observado que 65% dos pacientes eram do sexo feminino (OYEN *et al.*, 2006; CAIRES *et al.*, 2012). Por outro lado, excetuando o sexo, os grupos eram homogêneos, pois não existiu diferenças relação a idade, etiologia da doença renal, tempo da biópsia, tipo de transplante e tempo de isquemia fria. Também não encontramos mais infecções que incluiu CMV ou DSA que poderia ter aumentado e influenciado o aumento MAT.

No nosso estudo, metade dos casos de MAT ocorreram em 2015, e em 2016 optou-se por reduzir a dose de tacrolimo quando associado ao inibidor da *mTOR*. Essa alteração pode ter influenciado a menor incidência de MAT pós transplante renal nos pacientes estudados após 2016.

Não encontramos diferença no nível sérico do tacrolimo e everolimo entre os grupos. É possível que os vários esquemas de imunossupressão que foram aplicados aos dois grupos com dose alta ou baixa de tacrolimo não tenha possibilitado o aparecimento de diferenças importantes. No nosso estudo, consideramos com dose reduzida de tacrolimo 0,1 mg/kg/dia enquanto dose padrão era o dobro disso. Posteriormente a dose era ajustada para obtenção de nível entre 3-5ng/dL e 8-10 ng/dL. No entanto nem sempre isso foi alcançado. Uma provável explicação foi que, por tratar-se de estudo observacional, a adesão ao tratamento pelos pacientes não pode ser comprovada.

O presente estudo teve limitações, como se tratar de um observacional de natureza retrospectiva e a ausência da realização de painel genético para SHUa. O achado de mutações genéticas consideradas patogênicas para essa condição pode demonstrar maior vulnerabilidade de MAT associada a SHUa. Le Quintrec *et al.* detectaram que 29% de pacientes com MAT *de novo* possuíam alterações genéticas em proteínas regulatórias do sistema complemento (LE QUINTREC *et al.*, 2008). No entanto, a população brasileira é miscigenada e pode não ter o mesmo perfil genético que as populações estudos realizados em outros países, em sua maioria europeus ou norte-americanos.

7 CONCLUSÕES

- Imunossupressão com tacrolimo combinado com everolimo está associada a MAT em pacientes transplantados renais;
- A incidência de MAT no serviço de transplante renal do RHP foi maior no ano de 2015;
- A incidência de MAT em pacientes transplantados renais foi maior em pacientes transplantados renais sob regime de imunossupressão tacrolimo dose padrão com everolimo e menor naqueles com tacrolimo e micofenolato sódico;
- Pacientes transplantados renais com MAT tinham nível sérico maior de everolimo;
- O tempo de sobrevida do paciente e do enxerto renal foi maior entre os pacientes sem MAT.

REFERÊNCIAS

- ABARRATEGUI-GARRIDO, C. et al. Characterization of complement factor H – related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. **Blood**, v. 114, n. 19, p. 4261–4271, 2009.
- AKIYAMA, R. et al. H1N1 Influenza (Swine Flu)-Associated Thrombotic Microangiopathy with a Markedly High Plasma Ratio of von Willebrand Factor to ADAMTS13. **Internal Medicine**, v. 50, n. 6, p. 643–647, 2011.
- ALLEN, U.; LICHT, C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS- more than just another trigger? **Pediatric Nephrology**, v. 26, n. 1, p. 3–5, 2011.
- BENTO, D. et al. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by influenza A (H1N1). **Renal failure**, v. 32, n. 6, p. 753–6, 2010.
- BHATTACHARJEE, A. et al. The major autoantibody epitope on factor H in atypical hemolytic uremic syndrome is structurally different from its homologous site in factor H-related protein 1, supporting a novel model for induction of autoimmunity in this disease. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 15, p. 9500–9510, 2015.
- BIEKE, F.; SCHRIJVERS, ALLAN FLYVBJERG, S. DE; VRIESE. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. **Kidney International**, v. 65, n. 2004, p. 2003–2017, 2004.
- BLANC, C. et al. Overall neutralization of complement factor H by autoantibodies in the acute phase of the autoimmune form of atypical hemolytic uremic syndrome. **Journal of immunology**, v. 189, n. 7, p. 3528–3537, 2012.
- BOLOVAN-FRITTS, C. A.; SPECTOR, S. A. Endothelial damage from cytomegalovirus-specific host immune response can be prevented by targeted disruption of fractalkine-CX 3 CR1 interaction. **Prevention**, v. 111, n. 1, p. 175–182, 2008.
- BRESIN, E. et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 1, n. 1, p. 88–99, 2006.
- BRESIN, E. et al. Combined Complement Gene Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Influence Clinical Phenotype. **J Am Soc Nephrol**, v. 24, p. 475–486, 2013.
- CAIRES, R. A. et al. De Novo Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: Clinical Features, Treatment, and Long-Term Patient and Graft Survival. **Transplantation Proceedings**, v. 44, n. 8, p. 2388–2390, 2012.
- CAPRIOLI, J. et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. **Blood**, v. 108, n. 4, p. 1267–1280, 2006.

CHAN, S. et al. Recurrent atypical haemolytic uraemic syndrome post kidney transplant due to a *CD46* mutation in the setting of *SMARCAL1*- mediated inherited kidney disease. **Nephrology**, v. 22, p. 11–14, 2017.

COUZI, L. et al. Inherited Deficiency of Membrane Cofactor Protein Expression and Varying Manifestations of Recurrent Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in a Sibling Pair. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 52, n. 2, p. 1–5, 2008.

DE GOICOECHEA JORGE, E. et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 25, 2007.

DE VRIESE, A. S. et al. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 12, p. 2917–2929, 2015.

DIEM, V. M. et al. Tacrolimus (FK506) and Sirolimus (rapamycin) in Combination are not Antagonistic But Produce Extended Graft Survival in Cardiac Transplantation in the Rat. **Transplantation**, v. 64, p. 1853–1856, 1997.

DRACHENBERG, C. B.; PAPADIMITRIOU, J. C. Endothelial Injury in Renal Antibody-Mediated Allograft Rejection. **Transplantation Journal**, v. 95, n. 9, p. 1073–1083, 2013.

EKBERG, H. et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 25, p. 2562–2575, 2007.

ENGLISH, JAN, EVAN, ANDREW, HOUGHTON, DONALD C. & BENNETT, W. M. Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. **Transplantation**, v. 44, n. 1, p. 135–141, 1987.

EREMINA, V. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 2, p. 206, 2008.

ESMAILI, H. et al. BK virus nephropathy is not always alone. **Journal of Renal Injury Prevention**, v. 5, n. 1, p. 12–16, 2015.

FARINHA, A. et al. Haemolytic uraemic syndrome associated with H1N1 influenza. **Clinical Kidney Journal**, v. 3, n. 5, p. 447–448, 2010.

FERREIRA, A. et al. Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigens Antibodies, Acute Rejection, Renal Function, and Histology in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus and Everolimus. **American Journal of Nephrology**, v. 45, n. 6, p. 497–508, 2017.

FORTIN, M. C. et al. Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination. **American Journal of Transplantation**, v. 4, n. 6, p. 946–952, 2004.

FRANCIS, N. J. et al. A novel hybrid CFH / CFHR3 gene generated by a

microhomology-mediated deletion in familial atypical hemolytic uremic syndrome. **Blood**, v. 119, n. 2, p. 591–602, 2012.

FREMEAUX-BACCHI, V. et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. **Journal of Medical Genetics**, v. 41, n. 6, p. e84, 2004.

FREMEAUX-BACCHI, V. Genetic and Functional Analyses of Membrane Cofactor Protein (CD46) Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 7, p. 2017–2025, 2006.

FREMEAUX-BACCHI, V. et al. Brief report Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. v. 112, n. 13, p. 4948–4952, 2008.

FRÉMEAUX-BACCHI, V. et al. Recurrence of HUS due to CD46/MCP mutation after renal transplantation: A role for endothelial microchimerism. **American Journal of Transplantation**, v. 7, n. 8, p. 2047–2051, 2007.

FUNATO, M. et al. A Complement Factor B Mutation in a Large Kindred with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. **Journal of Clinical Immunology**, v. 34, n. 6, p. 691–695, 2014.

GEELEN, J. et al. A missense mutation in factor I (IF) predisposes to atypical haemolytic uraemic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 22, n. 3, p. 371–375, 2007.

GEORGE, J. N.; NESTER, C. M. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 7, p. 654–666, 2014.

GOLUBOVIC, E. et al. Hemolytic uremic syndrome associated with novel influenza A H1N1 infection. **Pediatric Nephrology**, v. 26, n. 1, p. 149–150, 2011.

HACHEM, R. R. et al. Thrombotic microangiopathy after lung transplantation. **Transplantation**, v. 81, n. 1, p. 57–63, 2006.

HALLORAN, P. F. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, p. 2715–2729, 2004.

HART, A. et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. **American Journal of Transplantation**, v. 18, n. 50, p. 114–171, 2018.

HOFER, J. et al. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 3, p. 407–415, 2013.

ISAI, A. et al. Autoimmune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review. **Vaccine**, v. 30, n. 49, p. 7123–7129, 2012.

JAVA, A. et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature. **Transplant International**, p. n/a-n/a, 2015.

KARPE, K. M.; TALAULIKAR, G. S.; WALTERS, G. D. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2017.

KAVANAGH, D. Mutations in Complement Factor I Predispose to Development of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 2150–2155, 2005.

KAVANAGH, D. et al. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. **Molecular Immunology**, v. 44, n. 16, p. 3970–3971, 2007.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) TRANSPLANT WORK GROUP. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 9, n. s3, p. S1–S155, 2009.

LANESE, D. M.; CONGER, J. D. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. **Journal of Clinical Investigation**, v. 91, p. 2144–2149, 1993.

LANGER, R. M. et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: A phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. **Transplant International**, v. 25, n. 5, p. 592–602, 2012.

LE QUINTREC, M. et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 8, n. 8, p. 1694–1701, 2008.

LEFAUCHEUR, C. et al. Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute rejection. **American Journal of Transplantation**, v. 7, n. 4, p. 832–841, 2007.

LEVEY, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate Andrew. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604–612, 2009.

LHOTTA, D. K. et al. A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 8, p. 1356–1362, 2009.

LICHT, C. et al. Brief report Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with. **Proteins**, v. 111, n. 3, p. 1512–1514, 2008.

LOVRIC, S. et al. Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients—a case series. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 9, p. 3032–3038, 2011.

MALLAT, S. G. et al. CMV and BKPyV infections in renal transplant recipients receiving an mtor inhibitor-based regimen versus a cni-based regimen: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 8, p. 1321–1336, 2017.

MARINA NORIS AND GIUSEPPE REMUZZI. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, p. 1676–1687, 2009.

MARINOZZI, M. C. et al. Complement Factor B Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome-Disease-Relevant or Benign? **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, p. 2053–2065, 2014.

MAUIYYEDI, S. et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 13, n. 3, p. 779–787, 2002.

MEEHAN, S. M. et al. Thrombotic microangiopathy and peritubular capillary C4d expression in renal allograft biopsies. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 2, p. 395–403, 2011.

MIRIUKA, S. G. et al. mTOR Inhibition induces endothelial progenitor cell death. **American Journal of Transplantation**, v. 6, n. 9, p. 2069–2079, 2006.

MIURA, M. et al. Tacrolimus reduction with everolimus addition for calcineurin inhibitor-induced arteriopathy in kidney allografts. **Nephrology**, v. 20, n. S2, p. 58–60, 2015.

MOAKE, J. L. Thrombotic Microangiopathies. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 8, p. 589–600, 2002.

MOORE, I. et al. atypical hemolytic uremic syndrome CFHR4 , and with mutations in CFH , CFI , CD46 , and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. **Blood**, v. 115, n. 2, p. 379–387, 2010.

MORRIS, P. J. Transplantation — A Medical Miracle of the 20th Century. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 26, p. 2678–2680, 2004.

MOSCHCOWITZ E. Hyaline Thrombosis of the Terminal. **Archives of Internal Medicine**, 1924.

MURER, L. et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B 19 infection after renal transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 11, n. 6, p. 1132–7, 2000.

NAESENS, M.; KUYPERS, D. R. J.; SARWAL, M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 2, p. 481–508, 2009.

NAKAMURA, T. et al. Histopathologic impacts of everolimus introduction on kidney transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 47, n. 3, p. 630–634, 2015.

NAVA, F. et al. Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: Clinical role and preventive tools in renal transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 7, p. 2263–2268, 2014.

NEVES, D. B. et al. Incidência de doença por CMV em transplantados renais correlacionado ao esquema de imunossupressão adotado no Real Hospital

Português-Recife- PE. Jornal Brasileiro de Transplantes. **Anais...**Rio de Janeiro: 2014

NICKELEIT, V. et al. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 13, n. 1, p. 242–251, 2002.

NORIS, M. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 10, p. 1844–1859, 2010.

NORIS, M.; REMUZZI, G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 10, n. 7, p. 1517–1523, 2010.

NORIS, M.; REMUZZI, G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 22, n. 6, p. 704–12, 2013a.

NORIS, M.; REMUZZI, G. Overview of Complement Activation and Regulation. **Seminars in Nephrology**, v. 33, n. 6, p. 479–492, 2013b.

NOZAL, P. et al. Heterogeneity but individual constancy of epitopes, isotypes and avidity of factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome. **Molecular Immunology**, v. 70, p. 47–55, 2016.

ØYEN, O. et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in renal allograft recipients with thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome. **American Journal of Transplantation**, v. 6, n. 2, p. 412–418, 2006.

PASCUAL, J. et al. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: A pharmacokinetic controlled trial. **Transplantation**, v. 89, n. 8, p. 994–1000, 2010.

PASCUAL, J. et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 29, n. 7, p. 1979–1991, 2018.

PETROGIANNIS-HALLOTIS, T. et al. BK- Related Polyomavirus Vasculopathy in a renal transplant recipient. **The New England Journal of Medicine Brief**, v. 345, n. 17, p. 1250–1255, 2001.

PHAM, P.-T. T. et al. Inhibitors of ADAMTS13: a potential factor in the cause of thrombotic microangiopathy in a renal allograft recipient. **Transplantation**, v. 74, n. 8, p. 1077–80, 2002.

PHAM, P. T. et al. Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 36, n. 4, p. 844–850, 2000.

PLATZBECKER, U. et al. Graft-versus-Host disease Prophylaxis with Everolimus and Tacrolimus Is Associated with a High Incidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome and Microangiopathy: Results of the EVTAC Trial. **Biology of Blood and**

Marrow Transplantation, v. 15, n. 1, p. 101–108, 2009.

PRATAP, B. et al. Post-Renal Transplant Hemolytic Uremic Syndrome following Combination Therapy with Tacrolimus and Everolimus Balaji. **Saudi J Kidney Dis Transplant**, v. 18, n. 4, p. 609–612, 2007.

PRINTZA, N. et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated hemolytic uremic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 26, n. 1, p. 143–144, 2011.

RACUSEN, L. C. et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. **American Journal of Transplantation**, v. 3, n. 6, p. 708–14, 2003.

RAMZY, D. et al. Role of endothelin-1 and nitric oxide bioavailability in transplant-related vascular injury: Comparative effects of rapamycin and cyclosporine. **Circulation**, v. 114, n. SUPPL. 1, 2006.

REYNOLDS, J. C. et al. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 5, p. 1058–1068, 2003.

RHEE, H. et al. Pandemic H1N1 influenza A viral infection complicated by atypical hemolytic uremic syndrome and diffuse alveolar hemorrhage. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 948–952, 2011.

ROBSON, M. et al. Thrombotic Micro-Angiopathy with Sirolimus-Based Immunosuppression: Potentiation of Calcineurin-Inhibitor-Induced Endothelial Damage? **American Journal of Transplantation**, v. 3, n. 3, p. 324–327, 2003.

RUPPEL, P. et al. The influence of clinical, environmental, and socioeconomic factors on five-year patient survival after kidney transplantation. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 151–161, 2018.

SAID, T. et al. Posttransplantation calcineurin inhibitor-induced hemolytic uremic syndrome: Single-center experience. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 3, p. 814–816, 2010.

SAIKALI, J. A.; TRUONG, L. D.; SUKI, W. N. Case Report Sirolimus May Promote Thrombotic Microangiopathy. **American Journal of Transplantation**, v. 3, p. 229–230, 2003.

SALTER, T. et al. Immune Complex Mediated Glomerulonephritis with Acute Thrombotic Microangiopathy following Newly Detected Hepatitis B Virus Infection in a Kidney Transplant Recipient. **Case Reports in Transplantation**, v. 2016, p. 1–5, 2016.

SALVADORI, M.; BERTONI, E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. **World Journal of Nephrology**, v. 2, n. 3, p. 56, 2013.

SARTELET, H. et al. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys.

American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, v. 5, p. 2441–2447, 2005.

SELLIER-LECLERC, A.-L. et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 18, n. 8, p. 2392–400, 2007.

SETHI, S. K. et al. Clinical Features of Anti-Factor H Autoantibody – Associated Hemolytic Uremic Syndrome. n. 33, p. 2180–2187, 2010.

SEVIGNANI, G. et al. Acute kidney injury in patients infected by H1N1: clinical histological correlation in a series of cases. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 3, p. 185–190, 2013.

SIMMONDS, J. et al. Endothelial dysfunction and cytomegalovirus replication in pediatric heart transplantation. **Circulation**, v. 117, n. 20, p. 2657–2661, 2008.

STEPHEN, J. et al. A Novel Hybrid CFHR1/CFH Gene Causes Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 28, n. 11, p. 2221–2225, 2013.

TANRIOVER, B.; LAKHIA, R.; SHEN, Y. M. Characteristics and Outcomes of Renal Transplant Recipients With Hemolytic Uremic Syndrome in the United States. **Transplantation Direct**, v. 1, n. 10, p. 41–44, 2015.

TEDESCO-SILVA, H. et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. **American Journal of Transplantation**, v. 15, n. 10, p. 2655–2664, 2015.

TERRELL, D. R. et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: All patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, n. 7, p. 1432–1436, 2005.

TIMMERMANS, S. A. M. E. G. et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. **Kidney International**, v. 91, n. 6, p. 1420–1425, 2017.

TROJNÁR, E. et al. Analysis of linear antibody epitopes on factor H and CFHR1 using sera of patients with autoimmune atypical hemolytic uremic syndrome. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. MAR, 2017.

TRUONG, L. D. et al. Acute antibody-mediated rejection of renal transplant: pathogenetic and diagnostic considerations. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 131, n. 8, p. 1200–1208, 2007.

TSUJII, N. et al. Influenza-associated thrombotic microangiopathy with unbalanced von Willebrand factor and a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 levels in a heterozygous protein S-deficient boy. **Pediatrics International**, v. 58, n. 9, p. 926–929, 2016.

UNDRE, N. A. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies.

Nephrology Dialysis Transplantation, v. 18, n. 90001, p. 12i – 15, 2003.

VALOTI, E. et al. A Novel Atypical Hemolytic Uremic Syndrome-Associated Hybrid CFHR1/CFH Gene Encoding a Fusion Protein That Antagonizes Factor H-Dependent Complement Regulation. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, p. 1–11, 2014.

VAN HOEVE, K. et al. Occurrence of atypical HUS associated with influenza B. **European Journal of Pediatrics**, v. 176, n. 4, p. 449–454, 2017.

VENABLES, J. P. et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 10, p. 1957–1967, 2006.

VOLOKHINA, E. et al. Novel C3 mutation p.Lys65Gln in aHUS affects complement factor H binding. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 9, p. 1519–1524, 2012.

WASER, J. et al. De novo hemolytic uremic syndrome postrenal transplant after cytomegalovirus infection. **American Journal of Kidney Diseases : the official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 34, n. 3, p. 556–9, 1999.

WATSON, C. J. E. Sirolimus (rapamycin) in clinical transplantation. **Transplantation Reviews**, v. 15, n. 4, p. 165–177, 2001.

WOLFE, R. A. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 23, p. 1725–1730, 1999.

WU, K. et al. The inferior impact of antibody-mediated rejection on the clinical outcome of kidney allografts that develop de novo thrombotic microangiopathy. **Clinical Transplantation**, v. 30, n. 2, p. 105–117, 2016.

YOUNG, B. A. et al. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome following kidney and kidney-pancreas transplantation. **Am J Kidney Dis**, v. 28, n. 4, p. 561–571, 1996.

ZARIFIAN, A. et al. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. **Kidney International**, v. 55, n. 6, p. 2457–2466, 1999.

ZHANG, R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 182–192, 2018.

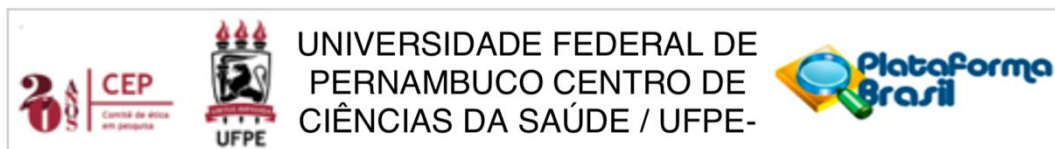
ZUBER, J. et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. **Nature reviews. Nephrology**, v. 7, n. 1, p. 23–35, 2011.

ZUBER, J. et al. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. **Transplantation Reviews**, v. 27, n. 4, p. 117–125, 2013.

APÊNDICE A - FICHA PARA COLETA DE DADOS

1. Nome do paciente: _____ Reg.: _____
2. Biópsia: () Com MAT () Sem MAT - DATA DA BX: _____
3. Data de Nascimento: _____
4. Idade ao transplantar: _____
5. Sexo: () MASCULINO () FEMININO
6. Etiologia da DRC: _____ Biópsia prévia: _____
7. Data do Transplante: _____
8. Tipo de transplante: () DOADOR VIVO () DOADOR FALECIDO
9. Tempo de isquemia fria: _____
10. Número de Mismatches de HLA: _____
11. DSA PRE-FORMADO: () SIM () NAO
12. SE SIM, QUE MFI?: _____
13. IMS inicial: () FK () EVL () PRED () MYF () MMF () SRL () CSA () AZA
14. IMS dia da Bx: () FK () EVL () PRED () MYF () MMF () SRL () CSA () AZA
15. Nível sérico de FK: _____
16. Nível sérico de EVL: _____
17. Nível sérico de SRL: _____
18. Internamento por infecção nos primeiros 6 meses do TX: _____
19. Infecção por CMV: _____ - PCR PARA CMV: _____
20. Infecção por BKV: _____
21. Outras infecções?: _____
22. DGF?: _____
23. Creatinina: _____
24. DHL _____
25. Esquizócitos: _____
26. Queda de HB 1 semana após o TX? () SIM () NAO
27. PLAQUETOPENIA? _____
28. Desfecho: () óbito. () Perda de enxerto. () Clearance de creatinina _____

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Microangiopatia trombótica em transplantados renais e imunossupressão com tacrolimo e everolimo: estudo caso-controle.

Pesquisador: ANA PAULA XAVIER DE LUCENA

Versão: 1

CAAE: 84009518.6.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 015666/2018

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Microangiopatia trombótica em transplantados renais e imunossupressão com tacrolimo e everolimo: estudo caso-controle. que tem como pesquisador responsável ANA PAULA XAVIER DE LUCENA, foi recebido para análise ética no CEP Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências da Saúde / UFPE-CCS em 01/03/2018 às 10:43.