JULIA MAIMONE BEATRICE

**Trombose de enxerto pós-transplante renal: estudo dos
benefícios e riscos da tromboprolaxia**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Jorge David
Aivazoglou Carneiro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Beatrice, Julia Maimone
Trombose de enxerto pós transplante renal :
estudo dos benefícios e riscos da trombopprofilaxia /
Julia Maimone Beatrice. -- São Paulo, 2021.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Jorge David Aivazoglou Carneiro.

Descritores: 1.Transplante de rim 2.Pediatria
3.Trombose 4.Anticoagulantes 5.Hemorragia
6.Trombofilia

USP/FM/DBD-226/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Esta dissertação é dedicada:

Ao meu amor Marcelo, marido, parceiro de vida, pelo incentivo e por acreditar mais em mim do que eu mesma, por todas as críticas construtivas durante essa jornada: do projeto, passando pelo artigo até a finalização da dissertação. Tenho certeza de que nada disso seria possível sem seu apoio incondicional.

Às minhas filhas Laura e Cecília, razões do meu viver, do amor mais genuíno, meu estímulo diário a ser uma pessoa melhor.

Muito orgulho da família que formamos.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador Prof. Dr. Jorge David Aivazoglou Carneiro, pela confiança, paciência, disponibilidade e pela oportunidade de aprender hematologia pediátrica com uma pessoa tão dedicada e competente durante todos esses anos. Minha eterna gratidão e admiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade da trajetória seguida até aqui, guiando e protegendo meu caminho.

Aos pacientes e seus familiares que fizeram com que a realização desse estudo fosse possível, o motivo de querermos sempre aprender e melhorar.

Agradeço aos meus pais, Josefina e João, que me ensinaram a ser uma pessoa correta, que apoiaram minhas decisões e que nunca mediram esforços para me dar uma boa educação. Ao meu irmão Henrique pela amizade. A minha sogra Anita, pelo incentivo e suporte.

Vocês são a minha tão necessária rede de apoio.

Às queridas amigas, Priscila Grizante-Lopes parceira na pós-graduação e na vida que sempre esteve na torcida e vibrou com cada conquista, e Daniele Martins Celeste, companheira e incentivadora.

À toda equipe da Unidade de Hematologia Pediátrica e residentes do ITACI pelo acolhimento e aprendizado nesses anos de convívio.

Aos membros da banca examinadora da qualificação, Dra. Vera Hermina Koch, Dr. Durval Damiani e Dr Ioannis Antonopoulos pelas críticas construtivas que tanto contribuíram.

À Dra. Andrea Watanabe por disponibilizar meu acesso ao ambulatório de nefrologia pediátrica.

Também sou grata à Monica Alves Souza e toda equipe da secretaria da pós-graduação, aos funcionários do SAME do ITACI, Mariza Kazue, Nivaldo e Rosangela, pela paciência, prontidão e pela estimada ajuda na execução e finalização desta dissertação.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	8
3. MÉTODOS.....	10
3.1. Desenho do Estudo e População.....	11
3.2. Dados Demográficos e Características Clínico-Laboratoriais.....	12
3.3. Classificação de Risco Trombótico e Protocolo de Tromboprofilaxia.....	12
3.4. Definição de Trombose do Enxerto.....	14
3.5. Definição do Sangramento.....	14
3.6. Avaliação Laboratorial.....	15
3.7. Condicionamento Pré-Transplante, Imunossupressão e Conduas no Pós-operatório.....	16
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	18
5. RESULTADOS.....	20
6. DISCUSSÃO.....	32
7. CONCLUSÕES.....	38
8. REFERÊNCIAS.....	40

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS=	Ácido acetil salicílico
anti-IL2=	Anticorpos anti interleucina 2
anti-Xa=	Atividade anti fator X ativado
CoBrazPed– RTx=	Collaborative brazilian pediatric renal transplant registry
DRC=	Doença renal crônica
Fístula A-V=	Fístula arteriovenosa
GESF=	Glomeruloesclerose segmentar e focal
HBPM=	Heparina de baixo peso molecular
HLA=	Antígeno leucocitário humano
HNF=	Heparina não fracionada
IGG=	Imunoglobulina G
IGM=	Imunoglobulina M
NAPRTCS=	North american renal transplant cooperative study
PAI-1=	Inibidor do ativador de plasminogênio 1
PCR=	reação em cadeia da polimerase
SAF=	Síndrome antifosfolípide
TGI=	Trato geniturinário
TIF=	Tempo de isquemia fria
TTPA=	Tempo de tromboplastina parcial ativada
Tx=	Transplante
VCI=	Veia cava inferior

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Descrição das características demográficas e clínicas dos 96 transplantes renais.....	23
Tabela 2-	Distribuição da casuística de acordo com o perfil de trombofilia.....	25
Tabela 3-	Comparação entre os pacientes que receberam ou que não receberam tromboprofilaxia.....	27
Tabela 4-	Análise univariada dos casos de trombose e sangramento.....	28
Tabela 5-	Características dos pacientes que apresentaram trombose do enxerto pós transplante renal.....	31

RESUMO

Beatrice JM. *Trombose de enxerto pós transplante renal: estudo dos benefícios e riscos da trombopprofilaxia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Objetivo: Descrever as características demográficas e os fatores de risco trombóticos em receptores de transplante renal pediátrico, assim como a incidência de trombose de enxerto pós transplante e discutir o papel da trombopprofilaxia farmacológica. **Métodos:** Este estudo retrospectivo avaliou 96 transplantes renais pediátricos entre 2008-2017 em um único hospital. Para análise, os pacientes foram divididos em dois grupos: crianças que não receberam trombopprofilaxia após o transplante e aquelas que receberam. Relatamos suas características demográficas, clínicas e laboratoriais, comparando a incidência de trombose do enxerto e complicações hemorrágicas entre os grupos. **Resultados:** Quarenta e nove pacientes (51%) receberam trombopprofilaxia com heparina e aspirina conforme o protocolo. Trombose do enxerto ocorreu em cinco pacientes que não receberam trombopprofilaxia (5,2%) em comparação com nenhum no grupo que recebeu ($p = 0,025$). Em todos os pacientes, a trombose do enxerto renal resultou na perda precoce do enxerto. Treze pacientes tiveram complicações hemorrágicas, sendo a maioria graves (53,8%) e sete não estavam relacionados à trombopprofilaxia farmacológica (ou não receberam trombopprofilaxia ou tiveram sangramento anterior ao uso de heparina). Não houve diferença significativa na taxa de complicações hemorrágicas entre os grupos ($p = 0,8278$). **Conclusões:** A incidência de trombose do enxerto renal foi de 5,2%. Trombose ainda é uma causa importante de perda precoce do enxerto. A trombopprofilaxia foi associada à redução da trombose do enxerto sem aumento do risco de sangramento.

Descritores: Transplante de rim; Pediatria; Trombose; Anticoagulantes; Hemorragia; Trombofilia.

ABSTRACT

Beatrice JM. Graft thrombosis pos kidney transplantation: study of benefits and risks of thromboprophylaxis [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Objective: To describe the demographic characteristics and thrombotic risk factors in pediatric renal transplant recipients, determining the incidence of renal graft thrombosis as well as discuss the role of pharmacological thromboprophylaxis. **Methods:** This retrospective study reviewed 96 pediatric renal transplantations between 2008-2017 in a single hospital. Patients were assigned one of two groups: children who did not receive thromboprophylaxis after transplantation and those who did. We reported their demographic, clinical, and laboratory characteristics, comparing the incidence of graft thrombosis and hemorrhagic complications between the groups. **Results:** Forty-nine patients (51%) received thromboprophylaxis with heparin and aspirin as per protocol. Thrombosis occurred in five patients who did not receive thromboprophylaxis (5,2%) compared to none in the group that did ($p=0.025$). In all patients renal graft thrombosis resulted in early graft loss. Thirteen patients had hemorrhagic complications, of which most were major bleeding (53.8%) and seven were unrelated to pharmacological thromboprophylaxis (either did not receive thromboprophylaxis or had bleeding prior thromboprophylaxis). There was no significant difference in the rate of hemorrhagic complications between groups ($p=0.8278$). **Conclusions:** Rate of renal graft thrombosis was 5.2%. Thrombosis remains an important cause of early graft loss. Thromboprophylaxis was associated with reduction of graft thrombosis without increased risk of bleeding.

Descriptors: Kidney transplantation; Pediatrics; Thrombosis; Anticoagulants; Hemorrhage; Thrombophilia.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica em pediatria é definida como a perda da função renal, durante pelo menos 3 meses em crianças maiores de 2 anos de idade¹.

Está relacionada à mortalidade 30 vezes maior do que em crianças saudáveis, com impacto negativo sobre o desenvolvimento e qualidade de vida.

As malformações congênitas renais e geniturinárias são as principais causas de insuficiência renal em crianças em todas as faixas etárias. No entanto em escolares e adolescentes as glomerulopatias aumentam de incidência tornando-se causas relevantes².

O tratamento definitivo da falência renal é a terapia de substituição renal, podendo ser realizada tanto por meio da diálise quanto do transplante renal. Embora a sobrevida dos pacientes pediátricos em diálise tenha melhorado nas últimas décadas, o risco de morte ainda é 4 vezes maior quando comparado ao transplante³.

Sendo assim, o transplante renal é o tratamento de escolha para crianças com doença renal em estágio terminal.

Historicamente o primeiro transplante renal documentado em caráter experimental aconteceu em 1902, realizado por Emerich Ullman em Viena. Seu experimento consistiu em transplantar o rim de um cão por intermédio da anastomose da artéria renal à carótida e da veia renal à veia jugular externa do próprio animal. Porém observou-se fluxo sanguíneo aumentado no rim transplantado e o animal foi a óbito poucos dias após o procedimento devido à infecção⁴.

Em 1933 na Ucrânia, Yu Yu Voronoy realizou o primeiro transplante renal em humanos e de doador falecido. O doador era um homem de 66 anos,

que teve o rim retirado 6 horas após sua morte, e a receptora, uma mulher de 26 anos, que foi a óbito 48 horas após o procedimento⁵.

Cinquenta anos após os primeiros procedimentos em animais, o primeiro transplante renal bem-sucedido em humanos foi realizado em Boston em 1954 por Dr. Joseph Murray, ganhador do Prêmio Nobel de Medicina em 1990. Foi um transplante intervivos e doador e receptor eram gêmeos idênticos. A sobrevida do enxerto foi de 11 meses^{5,6}.

Nos vinte anos subsequentes houve progressiva melhora nos resultados dos programas de transplante renal com o entendimento dos aspectos imunológicos e da imunossupressão farmacológica, que foi revolucionada após a introdução da ciclosporina a partir da década de 1970⁵.

O primeiro transplante renal pediátrico e com doador vivo aconteceu em Paris e foi realizado em um jovem de 16 anos nefrectomizado após trauma abdominal. Ele recebeu o rim doado por sua mãe viva, com sobrevida do enxerto por 3 semanas e perda por rejeição aguda⁷.

No Brasil, o transplante renal foi o primeiro tipo de transplante de órgãos realizado no país, no Rio de Janeiro, em 1964. O receptor era um adulto jovem de 18 anos e o doador um lactente de nove meses submetido à nefrectomia seguida de derivação ventrículo-vesical. No entanto, o paciente foi a óbito no oitavo dia de pós-operatório com perda do enxerto por rejeição aguda⁸.

Já o primeiro transplante renal com sucesso foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 21 de janeiro de 1965, chefiada pelo professor J. Geraldo de Campos Freire e pelo professor Emil Sabbaga. Foi um transplante intervivos e o paciente teve uma sobrevida de 8 anos. Em 1968 foi realizado o primeiro transplante renal com

doador falecido no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto⁹.

Mesmo com a ampla realização do transplante renal, a perda do enxerto ainda é um grande desafio no manejo desses pacientes, sendo a trombose complicação relevante com incidência que varia entre 0 e 12%¹⁰⁻¹⁸, podendo acometer tanto a artéria quanto veia renal. Geralmente ocorre no período pós-operatório precoce, particularmente nas primeiras quatro semanas e está relacionado com até 35% de todas as perdas no primeiro ano pós-transplante¹⁹.

São considerados fatores de risco já estabelecidos da trombose do enxerto: idade do receptor (< 2 anos), idade do doador (<5 anos), incompatibilidade no tamanho dos vasos anastomosados, tempo de isquemia fria prolongado (> 24 horas) e hipoperfusão do enxerto²⁰.

Trombofilias hereditárias ou adquiridas têm sido aventadas como fatores de risco para trombose do enxerto, embora sem evidência robusta. Acredita-se que quando associadas à hipercoagulabilidade pós-operatória, desidratação e hipovolemia causam condições pró-coagulantes que favorecem a ocorrência de trombose^{14,21,22}.

Na insuficiência renal crônica existe estado de hipercoagulabilidade com aumento nos níveis de fator VIII, fibrinogênio, homocisteína e diminuição da fibrinólise²¹. Outro fator pró-coagulante importante é a lesão de isquemia-reperfusão que ocorre após tempo de isquemia fria prolongado, onde há a liberação de citocinas com consequente ativação de superfície pró-coagulante e aumento da expressão do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) no endotélio²³.

O uso de imunossuppressores/imunomoduladores como o anticorpo monoclonal muromonabe-Cd3 e altas doses de metilprednisolona podem induzir estado pró-coagulante com ativação da via do fator tecidual/fator VII^{24,25}. A ciclosporina também apresenta propriedades pró-coagulantes como aumento do fator VIII, fator tecidual, redução da ativação da proteína C pela trombomodulina e aumento da liberação endotelial do fator de *Von Willebrand* e da P-selectina²¹. Já o uso de globulina anti-timocítica²⁶ ou de anticorpos anti-IL2¹⁹ no condicionamento foi associado com efeito protetor e redução do risco de perda do enxerto por trombose.

Sabe-se que os pacientes tratados por longos períodos com hemodiálise ou diálise peritoneal apresentam estado de hipofibrinólise, porém o risco trombótico no pós transplante quando se compara o tipo de diálise é controverso^{27,28}. Uma grande série de casos pediátricos mostrou risco aumentado naqueles em diálise peritoneal²⁹.

Em relação ao papel das trombofilias, em estudo realizado por Fischereder et al. 13,6% dos 132 transplantados renais apresentavam alguma trombofilia (deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, heterozigose para o fator V *Leiden* e anticorpos antifosfolípidos). Esse grupo apresentou risco 3.5 vezes maior para trombose do enxerto em 1 ano³⁰. Irish et al. mostraram que a mutação do fator V *Leiden* estava associada ao risco de 39% de trombose do enxerto renal³¹. Em outro estudo de Fischereder et al. a presença da mutação do gene da protrombina em heterozigose aumentou o risco de trombose do enxerto em 2.96 vezes³².

Dentre as trombofilias adquiridas destaca-se a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) com alto risco de trombose do enxerto e indicação de anticoagulação profilática^{33,34}.

A trombose da veia renal é mais frequente do que a arterial e usualmente manifesta-se com dor no local do enxerto, edema e hematúria. Já a trombose da artéria renal manifesta-se com anúria súbita³⁵.

Na suspeita de trombose o diagnóstico pode, na maioria dos casos, ser confirmado pelo ultrassom com Doppler, devendo ser realizado com urgência visando o diagnóstico e tratamento precoces³⁵. O método ultrassonográfico apresenta alta sensibilidade e especificidade na detecção de complicações vasculares, mas em casos específicos a utilização de outros métodos como tomografia, ressonância e angiografia pode se fazer necessária.

O atraso no diagnóstico e consequentemente no tratamento resulta frequentemente na perda do enxerto. O tratamento pode ser realizado com uso de agentes trombolíticos³⁶ ou trombectomia cirúrgica³⁷, no entanto, na maioria dos casos a lesão é irreversível resultando em perda do enxerto e nefrectomia.

Fatores como a melhora na técnica cirúrgica, com anastomose dos vasos do enxerto à veia cava e aorta distal em crianças muito pequenas, a pesquisa de compatibilidade HLA mais detalhada e o manejo intensivo de volume para evitar hipotensão e hipoperfusão têm colaborado na melhora dos resultados^{17,38,39}.

Nesse contexto alguns estudos têm se concentrado em investigar se a tromboprolaxia farmacológica pode resultar em diminuição na incidência de trombose do enxerto renal. No entanto, deve-se ponderar o risco de

sangramento que pode levar à necessidade de suporte transfusional e reexploração cirúrgica^{12,40}.

O papel da trombopprofilaxia farmacológica pós transplante em pediatria ainda é controverso. É importante salientar que as recomendações seguidas pelos serviços geralmente apresentam baixo nível de evidência, com alguns protocolos sendo adaptados estudos em adultos, outros baseados em consensos de especialistas ou até mesmo empíricos⁴¹.

Alguns autores sugerem a heparinização apenas para os grupos de maior risco (como trombose prévia ou trombofilia), sendo o grupo de baixo risco motivo de debate⁴².

Embora os estudos mostrem resultados conflitantes em relação aos efeitos benéficos para a prevenção da trombose do enxerto renal, uma publicação recente de pesquisa feita em 80 centros de transplante renal pediátrico de 37 países mostrou que a profilaxia antitrombótica foi realizada em 96% dos centros⁴³.

Com o intuito de melhor entender a relação desses possíveis fatores de risco e a trombose do enxerto renal, iniciou-se em 2011 no nosso serviço a estratificação do risco trombótico e trombopprofilaxia farmacológica para todas as crianças e adolescentes com indicação de transplante renal.

2. OBJETIVOS

1. Descrever as características demográficas, clínicas e fatores de risco trombótico dos pacientes submetidos ao transplante renal no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos 2008 e 2017;
2. Relatar a ocorrência de complicações trombóticas e hemorrágicas nos pacientes transplantados que receberam ou não trombopprofilaxia de acordo com protocolo instituído no serviço.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo e População

Esse foi um estudo de coorte-histórica retrospectivo. Foi realizada uma revisão dos prontuários de todos os pacientes pediátricos (< 18 anos) submetidos ao transplante renal de janeiro de 2008 a dezembro de 2017 no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP). Estudo aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Departamento de Pediatria e pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa em 04/05/2017- Número do parecer: 2. 045. 627.

Os dados extraídos do prontuário incluíram dados demográficos, características clínicas e laboratoriais, utilização ou não de trombopprofilaxia, ocorrência de evento hemorrágico, ocorrência de evento trombótico estritamente relacionado ao enxerto (arterial ou venoso) e perda do enxerto, sendo que o dia em que foi realizada a transplantectomia foi definido como o dia da perda do enxerto.

Foram consideradas trombozes de veia ou artéria renal, confirmados por exame de imagem (ultrassonografia com Doppler ou angiotomografia), ocorridas até 1 ano após a data do transplante renal.

Do total de 99 transplantes no período, 3 pacientes foram retransplantados e apenas o primeiro transplante incluído no estudo.

Para análise, os transplantes foram divididos em 2 grupos, os que receberam e os que não receberam trombopprofilaxia.

3.2. Dados Demográficos e Características Clínico-Laboratoriais

Os dados demográficos incluíram gênero, etnia, idade do receptor e doador.

As características clínico-laboratoriais incluíram doença de base/causa da insuficiência renal; tipo de tratamento pré-transplante (diálise peritoneal/hemodiálise/não realizou diálise); regime de condicionamento pré-transplante; tipo de doador (vivo ou falecido); tempo de isquemia fria; regime de imunossupressão para profilaxia de rejeição; antecedente pessoal de trombose; resultados dos testes de trombofilia realizados;

Foram ainda analisados a classificação de risco trombótico; o regime de anticoagulação profilática utilizado no pós-transplante; a trombose no pós-transplante; o sangramento no pós-transplante e sua gravidade.

3.3. Classificação de Risco Trombótico e Protocolo de Tromboprofilaxia

O transplante renal começou a ser realizado no ICr-HCFMUSP em 2008. Entre 2008 e 2011 nenhuma criança recebeu tromboprofilaxia. A partir de janeiro de 2011 os candidatos a transplante renal começaram a ser encaminhados do ambulatório de nefrologia pediátrica para o ambulatório de hematologia pediátrica e submetidos à avaliação clínica e laboratorial em relação às trombofilias e risco trombótico, classificados como alto ou baixo risco de trombose do enxerto e feita programação de tromboprofilaxia de acordo com essa classificação.

O protocolo de trombopprofilaxia foi iniciado de maneira rotineira no manejo pós-operatório do transplante renal a partir de 2011.

A avaliação clínica foi realizada com base no antecedente pessoal de tromboembolismo venoso: trombose prévia relacionada ao cateter, trombose de fístula arteriovenosa ou trombose de enxerto.

Quanto à avaliação laboratorial de trombofilias, foram realizadas dosagens de antitrombina, proteína C, proteína S livre, fatores VIII e IX, lipoproteína A, homocisteína, anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina e anticoagulante lúpico), pesquisa da mutação G1691A do gene do fator V (Fator V *Leiden*) e pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina. Foram consideradas as coletas realizadas previamente ao transplante.

Pacientes sem fatores de risco clínicos e com triagem de trombofilias negativa foram classificados como de baixo risco e submetidas no pós-operatório à profilaxia com heparina não fracionada (HNF) 10U/Kg/h endovenosa por 7 dias, seguido de ácido acetilsalicílico (AAS) 3-5mg/kg/dia 3 vezes por semana durante 1 ano.

Pacientes com antecedente de trombose ou triagem de trombofilias positiva foram classificados como alto risco e receberam HNF 10U/Kg/h endovenosa por 7 dias, seguido de heparina de baixo peso molecular (HBPM) 1mg/Kg/dia por 8 semanas e posteriormente com AAS 3-5mg/Kg/dia 3 vezes na semana durante 1 ano.

Durante o uso de heparina não fracionada objetivava-se manter uma relação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) menor que 1,5 em relação ao controle e durante uso da heparina de baixo peso molecular, anti-Xa entre 0,2 e 0,4 U/ml.

Após a alta hospitalar, esses pacientes foram acompanhados no ambulatório de hematologia pediátrica durante 1 ano pós transplante.

3.4. Definição de Trombose do Enxerto

Trombose de veia ou artéria renal, confirmados por exame de imagem (ultrassonografia com Doppler ou angiotomografia). Foram consideradas as trombozes ocorridas até 1 ano após a data do transplante renal.

3.5. Definição do Sangramento

Em relação às complicações hemorrágicas, o sangramento foi classificado como grave, não grave clinicamente relevante (moderado) ou leve de acordo com a seguinte nomenclatura^{44,45}:

Definição de sangramento grave:

- Sangramento fatal, e/ou;
- Sangramento em órgão ou área crítica (intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental), e/ou
- Sangramento que resulte em queda da hemoglobina >2g/dl ou que necessite de duas ou mais transfusões de sangue total ou concentrado de hemácias.

Definição de sangramento não grave clinicamente relevante (moderado):

- Sangramento que necessite de intervenção médica por um profissional da saúde, e/ou;

- Sangramento que resulte em hospitalização ou aumento do nível de cuidados. e/ou;
- Sangramento que necessite de avaliação médica.

Definição de sangramento leve:

- Sangramento evidente que não preencha critérios acima determinados.

3.6. Avaliação Laboratorial

Os testes laboratoriais foram realizados no laboratório central e no laboratório de hemostasia do serviço de hematologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

As pesquisas do Fator V *Leiden* e da mutação no gene da protrombina foram realizadas por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real.

As dosagens de antitrombina e proteína C foram realizadas por quantificação funcional utilizando substrato cromogênico e a proteína S foi avaliada por método coagulométrico ou por aglutinação de partículas de látex. Considerados os valores de referência do laboratório que foram confirmados em tabela para faixa etária ⁴⁶.

Dosagens de homocisteína foram realizadas por turbidimetria de partículas de látex ou por imune ensaio por quimiluminescência automatizada

Lipoproteína A até julho de 2015 era realizada por método imunoturbidimétrico e considerados valores positivos quando acima de 40mg/dl. Após, houve mudança da metodologia e valor de referência e considerados alterados valores acima de 75nmol/L, que equivale a 31,25mg/dl.

As dosagens do Fator VIII e do IX foram realizadas por meio de teste funcional quantitativo de único estágio baseado no TTPA, utilizando plasma comercial deficiente em fator VIII ou IX. Foram considerados aumentados valores acima de 150%.

3.7. Condicionamento Pré-Transplante, Imunossupressão e Condutas no Pós-operatório

Pelo protocolo rotineiramente realizado no serviço, os pacientes ficam com acesso venoso central no pós-operatório, além de cateter urinário tipo *Foley*. Dreno abdominal é colocado para monitorização de sangramento e geralmente mantido por 5-7 dias de pós-operatório.

Durante o procedimento a orientação é manter pressão venosa central entre 8 e 17cmH₂O utilizando soro fisiológico ou albumina 5%, manter pressão arterial sempre próximo ao percentil 90 para idade, sexo e altura e se necessário utilizar dopamina 5 a 10mcg/Kg/min.

Ainda, é realizado albumina 20% - 0,5 a 1g/Kg- endovenosa em 5 minutos ao início da anastomose arterial, seguido de furosemida 0,5mg/Kg, que deve ser infundida ao final da anastomose.

Em relação à imunossupressão, os pacientes considerados de baixo risco imunológico recebem na indução metilprednisolona 10mg/Kg e antagonista de receptor de interleucina-2, usualmente o basiliximab (12mg/m² antes do início da cirurgia e segunda dose no quarto dia pós transplante), enquanto os pacientes de alto risco imunológico recebem metilprednisolona

10mg/Kg e anticorpos depletos de linfócitos T como a timoglobulina de coelho na dose de 1,5mg/Kg em 4 a 6 horas.

Para manutenção da terapia imunossupressora são utilizados inibidores da calcineurina (tacrolimus ou ciclosporina), agentes anti-proliferativos (micofenolato ou azatioprina) e corticosteroide.

No pós-operatório os pacientes ficam em unidade de terapia intensiva pediátrica.

Ultrassonografia com Doppler é realizada rotineiramente dentro das primeiras 24 horas de pós-operatório e após, periodicamente.

A anticoagulação geralmente é iniciada entre 8 a 12 horas após a cirurgia, desde que o paciente esteja estável hemodinamicamente e sem sangramento, individualizando cada caso, através da monitorização de sangramento por exames laboratoriais e pela avaliação do dreno abdominal colocado durante o procedimento cirúrgico.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram descritas as características qualitativas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificadas a associação entre os grupos com uso de teste qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhanças) (Kirkwood e Sterne, 2006), as características quantitativas foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas entre os grupos com uso de testes *t-Student* ou testes *Mann-Whitney* (Kirkwood e Sterne, 2006).

A trombose e o sangramento foram descritos segundo as características qualitativas e verificada a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos e as características quantitativas foram descritas segundo trombose e sangramento e comparadas com uso de testes *t-Student* ou testes *Mann-Whitney*.

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS for *Windows* versão 22.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* *Microsoft Excel* 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

Os dados demográficos e clínicos dos 96 transplantes renais são apresentados na Tabela 1. A idade média dos receptores foi de $10.0 \pm 4,1$ anos (variação de 3-18 anos). A maioria dos transplantes foi realizada em receptores do sexo masculino (56,3%).

Em relação à doença de base, 54,2% dos transplantes foram realizados em pacientes com malformações do trato geniturinário ou uropatias, 18,8% por nefropatias hereditárias, 16,7% por glomerulopatias, 8,3% por sequela de doença adquirida e 2,1% por insuficiência renal sem causa definida.

Verificamos que 52,1% dos pacientes faziam hemodiálise antes do transplante e 34,4% diálise peritoneal.

Os rins transplantados foram obtidos de doadores falecidos em 72 (75%) procedimentos, com mediana do tempo de isquemia fria de 21 horas (variação de 36 minutos a 33 horas). As medianas da idade e peso do doador foram de 16 anos (variação de 2- 51 anos) e 24 Kg (variação de 10,3- 66,0 Kg), respectivamente.

Dos 96 transplantes, 21 foram realizados entre 2008 e 2011, período anterior ao início do protocolo, e 75 entre 2011 e 2017. Vale ressaltar que, embora houvesse 75 pacientes nesse período, apenas 54 realizaram consulta hematológica antes do transplante renal, por motivos diversos, dentre eles a necessidade de um procedimento de urgência ou o não encaminhamento ao ambulatório de hematologia. O último cenário ocorreu apenas nos primeiros dois anos de implementação do protocolo. Vale ressaltar também que devido à eventual limitação da disponibilidade de exames laboratoriais, alguns pacientes não conseguiram realizar todo o perfil de trombofilia proposto, perdendo-se esses dados.

Outra ressalva importante que deve ser mencionada é que dos 54 pacientes que tiveram a estratificação de risco trombótico realizada, apenas 48 receberam tromboprofilaxia. A razão para esta segunda discrepância é que para administração da tromboprofilaxia medicamentosa era necessário que as equipes da urologia e nefrologia estivessem de acordo e, portanto, 6 pacientes da fase inicial do protocolo não o receberam. Um paciente que não teve estratificação de risco realizada, acabou recebendo tromboprofilaxia, pois durante procedimento cirúrgico foi observado uma variação anatômica - trifurcação venosa - sendo assim optado pela anticoagulação.

Tabela 1- Descrição das características demográficas e clínicas dos 96 transplantes renais

Variável	Grupo		Total (N = 96)	p
	Sem trombotoprofilaxia (N = 47)	Com trombotoprofilaxia (N = 49)		
Sexo, n (%)				0,292
Feminino	18 (38,3)	24 (49)	42 (43,8)	
Masculino	29 (61,7)	25 (51)	54 (56,3)	
Etnia, n (%)				0,631
Caucasiano	38 (80,9)	36 (73,5)	74 (77,1)	
Negro	5 (10,6)	6 (12,2)	11 (11,5)	
Pardo	4 (8,5)	7 (14,3)	11 (11,5)	
Doença de base, n (%)				0,001#
Malformações TGI	21 (44,7)	31 (63,3)	52 (54,2)	
Glomerulopatias	4 (8,5)	12 (24,5)	16 (16,7)	
Sequela de doença adquirida	5 (10,6)	3 (6,1)	8 (8,3)	
Nefropatias hereditárias	15 (31,9)	3 (6,1)	18 (18,8)	
DRC sem causa definida	2 (4,3)	0 (0)	2 (2,1)	
Tipo de tratamento prévio, n (%)				0,246
Preemptivo	6 (12,8)	7 (14,3)	13 (13,5)	
Diálise peritoneal	20 (42,6)	13 (26,5)	33 (34,4)	
Hemodiálise	21 (44,7)	29 (59,2)	50 (52,1)	
Idade do receptor (anos)				0,732**
média ± DP	10,2 ± 3,6	9,9 ± 4,6	10 ± 4,1	
mediana (mín.; máx.)	10,2 (2,8; 17,5)	10,5 (2,5; 17,3)	10,4 (2,5; 17,5)	
Tipo de doador, n (%)				0,289
Falecido	33 (70,2)	39 (79,6)	72 (75)	
Vivo	14 (29,8)	10 (20,4)	24 (25)	
Idade do doador (anos)&				0,520**
média ± DP	19,2 ± 13,5	21,1 ± 13,2	20,2 ± 13,3	
mediana (mín.; máx.)	16 (2; 51)	15,5 (5; 50)	16 (2; 51)	
Tempo de isquemia (horas)&				0,133¢
média ± DP	16,4 ± 9,3	19 ± 9	17,8 ± 9,2	
mediana (mín.; máx.)	19,8 (0,6; 29)	22 (0,7; 33)	21 (0,6; 33)	

Teste qui-quadrado; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; & Nem todos possuem a informação, ¢ Teste Mann-Whitney

A distribuição da casuística de acordo com o perfil de trombofilia está apresentada na Tabela 2. Mutação no gene da protrombina foi observada em 1/49 (2%) dos pacientes. Nenhum paciente apresentou a mutação do Fator V ou síndrome antifosfolípide (SAF) confirmada - 1/52 (1,9%) apresentaram anticardiolipina IgM positiva e 3/53 (5,7%) anticoagulante lúpico positivo.

As trombofilias mais frequentes foram aumento do fator VIII, observado em 38/49 (77,6%) dos pacientes, aumento de lipoproteína A em 34/51 (66,7%) e hiperhomocisteinemia em 9/47 (19,1%).

Deficiência de proteína C, S e antitrombina foram de 4/53 (7,5%), 7/52 (13,5%) e 1/53 (1,9%) respectivamente. Fator IX aumentado foi encontrado em 5/48 (10,4%) dos pacientes.

Tabela 2- Distribuição da casuística de acordo com o perfil de trombofilia

Variável	Grupo		Total (N = 96)	p
	Sem trombopprofilaxia (N = 47)	Com trombopprofilaxia (N = 49)		
Fator V Leiden, n (%)&				\$
Negativo	6 (100)	41 (100)	47 (100)	
Protrombina mutante, n (%)&				>0,999*
Ausente	6 (100)	42 (97,7)	48 (98)	
Presente	0 (0)	1 (2,3)	1 (2)	
Anticardiolipina IgG, n (%)&				\$
Negativo	10 (100)	42 (100)	52 (100)	
Anticardiolipina IgM, n (%)&				>0,999*
Negativo	10 (100)	41 (97,6)	51 (98,1)	
Positivo	0 (0)	1 (2,4)	1 (1,9)	
Anticoagulante lúpico, n (%)&				>0,999*
Negativo	9 (100)	41 (93,2)	50 (94,3)	
Positivo	0 (0)	3 (6,8)	3 (5,7)	
Proteína C, n (%)&				>0,999*
Alterada	0 (0)	4 (9,1)	4 (7,5)	
Normal	9 (100)	40 (90,9)	49 (92,5)	
Proteína S, n (%)&				0,331*
Alterada	0 (0)	7 (16,3)	7 (13,5)	
Normal	9 (100)	36 (83,7)	45 (86,5)	
Antitrombina, n (%)&				>0,999*
Alterada	0 (0)	1 (2,3)	1 (1,9)	
Normal	9 (100)	43 (97,7)	52 (98,1)	
Lipoproteína A, n (%)&				>0,999*
Alterada	5 (71,4)	29 (65,9)	34 (66,7)	
Normal	2 (28,6)	15 (34,1)	17 (33,3)	
Homocisteína, n (%)&				>0,999*
Alterada	1 (20)	8 (19)	9 (19,1)	
Normal	4 (80)	34 (81)	38 (80,9)	
Fator VIII, n (%)&				0,068*
Alterada	2 (40)	36 (81,8)	38 (77,6)	
Normal	3 (60)	8 (18,2)	11 (22,4)	
Fator IX, n (%)&				>0,999*
Alterada	0 (0)	5 (11,9)	5 (10,4)	
Normal	6 (100)	37 (88,1)	43 (89,6)	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ¢ Teste *Mann-Whitney*; & Nem todos possuem a informação; \$ Não há casos para estimar

Tiveram 21 pacientes (21,9%) com antecedente pessoal de trombose, sendo a maioria trombose venosa (81%), seguida da trombose de fistula arteriovenosa (14,2%). Apenas 4 desses pacientes apresentaram um segundo evento tromboembólico pelo menos 7 meses após o primeiro.

Dos 54 pacientes que tiveram classificação de risco para trombose do enxerto renal realizadas, 61,1% foram classificados como alto risco de trombose e 38,9% como baixo risco e 49 receberam a profilaxia antitrombótica com heparina e AAS conforme o protocolo estabelecido.

Complicações hemorrágicas foram observadas em 13 pacientes, sendo a maioria classificados como sangramento grave (53,8%) e ocorreram no início da instituição do protocolo de trombopprofilaxia. Trombose de enxerto renal ocorreu em 5 crianças transplantadas (5,2%), todas não submetidas a trombopprofilaxia.

A comparação entre os pacientes que receberam ou não a trombopprofilaxia evidenciou maiores frequências de anastomoses venosas em veia cava inferior (53,8% vs. 20,9%, $p=0,003$), antecedente pessoal de trombose (34,7% vs. 8,5%, $p=0,002$) no grupo com trombopprofilaxia e menor frequência perda do enxerto renal secundária a trombose (0% vs. 10,6%, $p=0,025$). Dados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3- Comparação entre os pacientes que receberam ou que não receberam tromboprolifaxia

Variável	Grupo		Total (N = 96)	p
	Sem tromboprolifaxia (N = 47)	Com tromboprolifaxia (N = 49)		
Antecedente de trombose tipo, n (%)				0,007#
Não	43 (91,5)	32 (65,3)	75 (78,1)	
Arterial	0 (0)	1 (2)	1 (1)	
Fístula A-V	0 (0)	3 (6,1)	3 (3,1)	
Venosa	4 (8,5)	13 (26,5)	17 (17,7)	
Antecedente de trombose, n (%)				0,002
Não	43 (91,5)	32 (65,3)	75 (78,1)	
Sim	4 (8,5)	17 (34,7)	21 (21,9)	
Trombose do enxerto, n (%)				0,025*
Não	42 (89,4)	49 (100)	91 (94,8)	
Sim	5 (10,6)	0 (0)	5 (5,2)	
Tempo trombose (dias)§				\$
média ± DP	3,8 ± 5,2		3,8 ± 5,2	
mediana (mín.; máx.)	1 (1; 13)		1 (1; 13)	
Sangramento classificação, n (%)¹				0,194#
Não	40 (85,1)	43 (87,8)	83 (86,5)	
Leve	2 (4,3)	2 (4,1)	4 (4,1)	
Moderado	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)	
Grave	4 (8,5)	3 (6,1)	7 (7,3)	
Sangramento, n (%)¹				0,705
Não	40 (85,1)	43 (87,8)	83 (86,5)	
Sim	7 (12,2)	6 (14,9)	13 (13,5)	
Classificação risco trombótico, n (%)&				0,667*
Baixo	3 (50)	18 (37,5)	21 (38,9)	
Alto	3 (50)	30 (62,5)	33 (61,1)	
Anastomose arterial, n (%)&				0,080#
Aorta	4 (9,3)	7 (18,4)	11 (13,6)	
Ilíaca	36 (83,7)	31 (81,6)	67 (82,7)	
Tx em bloco	3 (7)	0 (0)	3 (3,7)	
Anastomose venosa, n (%)&				0,003#
Cava	9 (20,9)	21 (53,8)	30 (36,6)	
Ilíaca	29 (67,4)	18 (46,2)	47 (57,3)	
Tx em bloco	3 (7)	0 (0)	3 (3,7)	
VCI+ilíaca	2 (4,7)	0 (0)	2 (2,4)	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ¢ Teste Mann-Whitney; & Nem todos possuem a informação; § Válido apenas para quem teve trombose; \$ Não há casos para estimar, ¹ grupo sem tromboprolifaxia – considerado também quando iniciado antes da introdução da heparina.

Na análise univariada, tendo como desfechos trombose e sangramento, a única associação estatisticamente significativa foi que todas as tromboses ocorreram no grupo que não recebeu a trombopprofilaxia ($p=0,025$). Não houve diferença estatística entre os pacientes que receberam ou não a trombopprofilaxia e que tiveram sangramento ($p=0,705$) (Tabela 4).

Tabela 4- Análise univariada dos casos de trombose e sangramento

Variável	Trombose		Sangramento	
	n	p	n	p
Sexo, n (%)		0,382*		0,851*
Feminino	1 (20)		6 (46,15)	
Masculino	4 (80)		7 (53,85)	
Idade do receptor (anos)		0,526**		0,703**
média $\pm$ DP	11,2 $\pm$ 5,1		9,6 $\pm$ 4,9	
mediana (mín.; máx.)	13,2 (5; 17,5)		8,9 (3,4; 17,5)	
Peso do receptor (Kg)		0,669**		0,734**
média $\pm$ DP	30,88 $\pm$ 21,05		28,36 $\pm$ 18,86	
mediana (mín.; máx.)	23 (13; 62)		15,7 (10,3; 62)	
Idade do doador (anos)		0,858**		0,304**
média $\pm$ DP	19 $\pm$ 17,8		23,8 $\pm$ 14,5	
mediana (mín.; máx.)	15 (2; 44)		21,5 (2; 44)	
Tempo de isquemia fria (horas)		0,929 ϕ		0,172 ϕ
média $\pm$ DP	18,1 $\pm$ 10,2		20,6 $\pm$ 9,7	
mediana (mín.; máx.)	21 (0,8; 27,3)		22 (0,6; 33)	
Doença de base, n (%)		0,361#		0,462#
Malformações TGI/uropatias	2 (40)		9 (70)	
Glomerulopatias	1 (20)		2 (15)	
Sequela de doença adquirida	0 (0)		0 (0)	
Nefropatias hereditárias	1 (20)		2 (15)	
DRC sem causa definida	1 (20)		0 (0)	
Doador, n (%)		>0,999*		0,507*
Falecido	4 (80)		11 (84,61)	
Vivo	1 (20)		2 (15,38)	
Antecedente de trombose, n (%)		>0,999*		0,033*
Sim	1 (20)		6 (46,15)	
Não	4 (80)		7 (53,85)	
Anastomose venosa, n (%)		0,090#		0,212#
Veia cava inferior	0 (0)		7 (58,34)	
Vasos ilíacos	4 (80)		4 (33,33)	
Transplante em bloco	1 (20)		1 (8,33)	
Veia cava inferior e vasos ilíacos	0 (0)		0	
Anastomose arterial, n (%)		0,182#		0,327#
Aorta	0 (0)		3 (25)	
Vasos ilíacos	4 (80)		8 (66,67)	
Transplante em bloco	1 (20)		1 (8,33)	
Trombopprofilaxia, n (%)		0,025*		0,705*
Sim	0 (0)		6 (46,15)	
Não	5 (100)		7 (53,85)	

TGI - trato genitourinário; DRC – doença renal crônica * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças;

** Teste t-Student, ϕ Teste Mann-Whitney

As características dos casos de trombose de enxerto renal pós transplantes estão resumidas na Tabela 5.

A média de idade foi de 11,2 anos ($\pm 5,1$), 4 dos 5 casos no sexo masculino, 3 dos 5 em diálise peritoneal, 4 dos 5 tiveram doador falecido e a média do tempo de isquemia foi de 18,1 horas ($\pm 10,2$). Quanto ao vaso trombosado, 2 tiveram trombose de artéria e veia renal e 3 trombooses apenas da veia renal. A maioria das trombooses ocorreu no pós-operatório precoce e em relação ao perfil de trombofilia, dos que foram coletados, um paciente apresentou aumento de lipoproteína A.

Dos 13 sangramentos, 7 ocorreram em pacientes que não receberam tromboprolifaxia ou antes de iniciar a heparina, a maioria por problemas na hemostasia local.

Dos 6 pacientes que sangraram com a heparina, todos foram estratificados como alto risco de trombose do enxerto e o sangramento ocorreu entre o segundo e décimo terceiro dias pós-transplante. Três foram considerados graves, com sangramento na cavidade abdominal, queda de hemoglobina, choque hipovolêmico e necessidade transfusional, 2 necessitando de reabordagem cirúrgica. Em um dos casos o sangramento ocorreu quando do aumento inadvertido da dose de heparina para 20UI/Kg/h e outro por provável equívoco de dose administrada.

Um sangramento foi considerado moderado, com pequena coleção nos planos superficiais da fossa ilíaca esquerda, necessitando de transfusão de concentrado de hemácias, porém tratamento conservador.

Dois sangramentos foram leves, com manifestações cutaneomucosas, hematúria, sangramento pelo dreno em pequena quantidade, sem necessidade transfusional ou reabordagem cirúrgica.

Sete pacientes que não receberam trombopprofilaxia apresentaram complicações hemorrágicas, e em todos os casos o sangramento foi diagnosticado dentro de 48 horas da cirurgia. Quatro pacientes tiveram sangramento importante da cavidade abdominal, um teve um sangramento moderado que exigiu correção cirúrgica e dois apresentam sangramento leve-um diagnosticado com um pequeno coágulo na bexiga e o outro com uma pequena hemorragia perto do polo superior do rim transplantado.

É importante ressaltar que os sangramentos graves não resultaram em óbito ou perda do enxerto.

Tabela 5- Características dos pacientes que apresentaram trombose do enxerto pós transplante renal

Caso	Idade (anos)	Sexo	Causa da DRC	Diálise antes do transplante	Doador	TIF	Trombose prévia	Pesquisa de trombofilia	Sangramento	D+	Local da trombose	Trombopprofilaxia
1	13	M	Sem causa definida	Diálise peritoneal	Falecido	23 h	Não	Não realizada	Não	13	Veia renal	Não
2	5	M	Displasia cística renal bilateral	Diálise peritoneal	Falecido	18, 6 h	Sim	Negativa	Não	1	Artéria e veia renal	Não
3	6	F	Cistinose nefropática	Diálise peritoneal	Falecido	21 h	Não	Não realizada	Sim	1	Artéria e veia renal	Não
4	17	M	Megaureter D c/ ureterohidronefrose + rim multicístico	Não realizou	Falecido	27, 2 h	Não	Não realizada	Sim	3	Veia renal	Não
5	13	M	E Síndrome nefrótica (GESF colapsante))	Hemodiálise	Vivo	50 min	Não	Lipoproteína A 96 nmol/L (<75)	Não	1	Veia renal	Não

S – sexo; M – masculino; F – feminino; GESF – glomeruloesclerose segmentar e focal; TIF – tempo de isquemia fria; Sang. – sangramento, D+ - tempo de trombose em dias de Pós-operatório

6. DISCUSSÃO

É sabido que o transplante renal melhorou significativamente a sobrevida e qualidade de vida das crianças com doença renal em estágio terminal.

Além disso, a sobrevida do enxerto e dos pacientes tem melhorado nas últimas décadas devido às melhoras na técnica cirúrgica, imunossupressão e otimização no manejo perioperatório, de maneira que a incidência de perda de enxerto vem diminuindo. No entanto, a trombose do enxerto ainda é causa significativa de falência de enxerto^{47,48}.

Nosso estudo corrobora com a importância da trombose como causa de perda de enxerto, como reportado em outros estudos em que até 35% das perdas precoces de enxerto renal ocorrem por trombose vascular¹⁹.

A incidência geral de 5,2% de trombose do enxerto em nosso estudo é comparável à relatada por Midani et al em estudo pediátrico - 6% de taxa geral de trombose do enxerto evidenciado em 22 anos de seguimento de transplante renal no serviço⁴⁹. A incidência de perda do enxerto devido à trombose foi de 9,8% e 21% de todas as perdas reportadas pelo North American Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)⁵⁰ e pelo Collaborative Brazilian Pediatric Renal Transplant Registry (CoBrazPed – RTx)⁵¹, respectivamente.

Estudo realizado por Wang et al. analisou 14.640 transplantes renais pediátricos realizados entre 1995 e 2014 e encontrou que 181 perdas de enxerto foram devidos a trombose, com uma incidência média cumulativa em 1 ano de 1.5% (95% IC, 1.3–1.9%). Esse estudo não avaliou impacto da trombopprofilaxia e da imunossupressão na diminuição da incidência de trombose⁴⁸.

Para diminuir esse potencial risco de perda precoce do enxerto por trombose, tem-se sugerido que esses pacientes sejam submetidos à triagem para trombofilia^{14,15} e, também, que seja feita trombopprofilaxia farmacológica principalmente nos casos de alto risco. No entanto, não há consenso até o momento sobre o protocolo ideal de anticoagulação considerando droga, dose, início e duração da profilaxia.

Em relação às trombofilias, parecem aumentar risco de trombose em alguns estudos^{30-32;52,53}, porém apesar de presentes com incidência significativa em nosso estudo, não é possível avaliação de causalidade. O aumento de fator VIII, lipoproteína A e homocisteína foram as trombofilias mais evidenciadas e provavelmente são adquiridas devido à insuficiência renal e estados de inflamação. Tal hipótese encontra-se em avaliação em estudo de coleta desses exames no pós-transplante.

Além disso, uma ressalva deve ser feita a frequência de testes positivos para trombofilias raras encontradas em nosso estudo, como deficiência de proteína C e S, podendo-se considerar que variáveis pré-analíticas e métodos de dosagens podem ter influenciado em resultados falsos positivos.

Estudo pediátrico recente realizado por Bock et al⁵⁴ não recomenda triagem global de trombofilia por não parecer mudar desfecho no pós-operatório e sugere que a triagem para trombofilia seja considerado em pacientes com antecedente pessoal positivo para trombose. Foram revisados 100 transplantes renais realizados em 100 crianças de 1-18 anos, retrospectivamente. Foi demonstrado trombofilia em 36% dos pacientes sendo 11 pacientes com antecedente prévio de trombose antes do transplante. Deficiência de proteína S e antitrombina foram encontradas em 9/86 (10,5%) e

2/89 (2,2%) das crianças, respectivamente. Heterozigose para Fator V Leiden e mutação da protrombina em 5/81 (6,2%) e 1/93(1,1%), respectivamente. Nenhuma deficiência de proteína C foi encontrada e a homocisteína mostrou-se elevada em 21/78 crianças (26,9%). Os resultados mostraram que os teste de trombofilia não foram preditivos de trombose pós-transplante e sobrevida do enxerto.

Em outro estudo pediátrico conduzido por Murphy et al, crianças com alguma trombofilia tiveram risco de trombose de enxerto três vezes maior, porém sem poder estatístico suficiente⁵⁵.

Em relação ao protocolo de anticoagulação utilizado, há bastante diferença entre os estudos reportados, tanto quanto a droga, dose e tempo de tratamento.

Broyer et al e Alkhunaizi et al usaram heparina de baixo peso molecular^{56,57}. Kranz et al. utilizaram heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular e aspirina¹⁴. Nagra et al. utilizaram heparina não fracionada e aspirina¹². O tempo de profilaxia variou de 1 mês a 1 ano. Não há detalhes nos estudos sobre tempo de início da heparina após a cirurgia. No nosso protocolo a heparinização é iniciada após 8-12 horas da cirurgia e desde que sem sinais de sangramento e com tempos de coagulação e contagem plaquetária seguros.

O protocolo utilizado em nosso estudo foi semelhante ao utilizado por Kranz et al¹⁴, porém optado por trocar heparina não fracionada por heparina de baixo peso molecular (HBPM) após 1 semana, com resultados satisfatórios. É importante ressaltar que 6 pacientes do nosso estudo receberam HNF por 14 dias como proposto inicialmente no protocolo.

Em relação à aspirina, alguns autores são a favor de seu uso isoladamente com bons resultados em adultos^{55,58}. Midani et al comparou eficácia entre aspirina e heparina em transplantes pediátricos mostrando redução na incidência de trombose de enxerto quando da utilização da aspirina, apesar de possíveis variáveis de confusão estarem presentes⁴⁹.

No nosso serviço preferimos usar heparina não fracionada no pós-operatório precoce devido a sua farmacocinética mais previsível e meia-vida mais curta, não dependência da depuração renal, além de facilidade e segurança na monitorização com tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e possibilidade de reversão com protamina⁵⁹, o que é uma vantagem caso haja necessidade de biópsia renal nos primeiros dias pós-transplante.

Como já citado anteriormente, não há evidências conclusivas quanto ao benefício da anticoagulação no pós-transplante, com estudos mostrando redução da incidência sem aumento no sangramento^{57,60}, outros com redução da incidência de trombose, porém com aumento de risco hemorrágico⁵⁶, além de outros que não evidenciaram redução estatisticamente significativa na incidência de trombose, com ou sem aumento no sangramento^{12,14,61}. Nosso estudo demonstrou incidência menor de trombose de enxerto renal nos pacientes que receberam tromboprolaxia com heparina e aspirina, sem aumento no risco hemorrágico. Cabe aqui ressaltar, no entanto, que devido à natureza do estudo não é possível estabelecer uma relação de causalidade. Além disso, podem ter contribuído para diminuição na incidência de trombose, melhoras na técnica cirúrgica e aprimoramento na curva de aprendizado das equipes envolvidas diretamente no transplante renal.

É necessário monitorização cuidadosa da anticoagulação no pós-operatório precoce para prevenir as complicações hemorrágicas. Dessa maneira, seu uso não aumentou significativamente os sangramentos graves com necessidade de transfusão ou reabordagem cirúrgica e não houve nenhum caso de morte ou perda de enxerto por sangramento.

O tempo médio de perda do enxerto/transplantectomia em estudos prévios variou de 3 a 9 dias^{16,62}. Uma revisão de 134 perdas de enxerto pós-transplante secundário a trombose evidenciou que 90% ocorreram nos primeiros 14 dias⁶³. Esses resultados são semelhantes aos encontrados nesse estudo em que 100% das perdas ocorreram nos primeiros 14 dias.

Esse estudo apresenta várias limitações. É retrospectivo, estando sujeito à perda de dados por preenchimento incompleto dos prontuários, realizado em um único centro e o tamanho amostral é pequeno, não sendo possível estabelecer relações de causalidade. Estudo multicêntrico prospectivo e randomizado é necessário para determinar eficácia e segurança de protocolos de tromboproliferação pós-transplante renal, melhor dose, droga e tempo de profilaxia, bem como o impacto das trombofilias hereditárias ou adquiridas para seu desfecho.

7. CONCLUSÕES

-
1. Trombose de enxerto renal é causa importante de perda do rim transplantado e ocorreu em 5,2% dos transplantes realizados no ICr-HCFUMSP entre 2008 e 2017;
 2. Aumento de fator VIII, lipoproteína A e homocisteína foram as trombofilias mais evidenciadas e provavelmente adquiridas devido a insuficiência renal e estados de inflamação;
 3. Houve menor prevalência de trombose de enxerto renal nos pacientes que receberam trombopprofilaxia com heparina e aspirina de acordo com o protocolo instituído, sem aumento no risco hemorrágico.

8. REFERÊNCIAS

1. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6):1416-21.
2. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, Neu A, Dharnidharka VR; NAPRTCS investigators. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant*. 2019 Dec;23(8):e13597.
3. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(26):2654-62.
4. Ulmann E. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg*. 1914;60:195-219.
5. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol*. 2006;176(3):888-90.
6. Merrill JP, Murray JE, Harrison J, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA*. 1956;160(4):277-282.
7. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg*. 2000;24(7):759-82.
8. Vasconcelos MSF, Menezes PA, Menezes JAV. O transplante renal no Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro. Revisão de 380 transplantes. *J Bras Transplantes*. 1998; 1:71–83.
9. Ianhez LE. Kidney transplantation in Brazil: history, evolution and present problems. *J. bras. Nefrol*. 1994; 16(1): 5-16.

-
10. Seikaly M, Ho PL, Emmett L, Tejani A. The 12th Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatr Transplant.* 2001;5(3):215-31.
 11. Harmon WE, Stablein D, Alexander SR, Tejani A. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation.* 1991;51(2):406-12.
 12. Nagra A, Trompeter RS, Fernando ON, Koffman G, Taylor JD, Lord R, et al. The effect of heparin on graft thrombosis in pediatric renal allografts. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(5):531-5
 13. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, Ho PL, Harmon W. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant.* 2003;7(4):321-35.
 14. Kranz B, Vester U, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PF. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. *Pediatr Transplant.* 2006;10(7):788-93.
 15. Nagra A, Trompeter RS. Anticoagulation post-renal transplant: is it indicated? *Pediatr Transplant.* 2006;10(7):768-72.
 16. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB, et al. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol.* 2003;169(3):859-62.

-
17. Pape L, Offner G, Ehrich JH, Sasse M. A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantations between 1998 and 2002. *Pediatr Transplant.* 2004;8(1):39-43.
 18. van Lieburg AF, de Jong MC, Hoitsma AJ, Buskens FG, Schroder CH, Monnens LA. Renal transplant thrombosis in children. *J Pediatr Surg.* 1995;30(4):615-9.
 19. Smith JM, Stablein D, Singh A, Harmon W, McDonald RA. Decreased risk of renal allograft thrombosis associated with interleukin-2 receptor antagonists: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant.* 2006;6(3):585-8.
 20. Esfandiar N, Otukesh H, Sharifian M, Hoseini R. Protective effect of heparin and aspirin against vascular thrombosis in pediatric kidney transplants. *Iran J Kidney Dis.* 2012;6(2):141-5.
 21. Andrassy J, Zeier M, Andrassy K. Do we need screening for thrombophilia prior to kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(4):64-8.
 22. Friedman GS, Meier-Kriesche HU, Kaplan B, Mathis AS, Bonomini L, Shah N, et al. Hypercoagulable states in renal transplant candidates: impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. *Transplantation.* 2001;72(6):1073-8.
 23. Wang Y, Turner N, An SF, Fleming KA, Thompson EM. Gene expression of plasminogen activator inhibitor 1 in transplant kidneys complicated by renal vein thrombosis: a combined study by in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(3):296-303.

-
24. Abramowicz D, Pradier O, De Pauw L, Kinnaert P, Mat O, Surquin M, et al. High-dose glucocorticosteroids increase the procoagulant effects of OKT3. *Kidney Int.* 1994;46(6):1596-602.
 25. Shankar R, Bastani B, Salinas-Madrigal L, Sudarshan B. Acute thrombosis of the renal transplant artery after a single dose of OKT3. *Am J Nephrol.* 2001;21(2):141-4.
 26. Kamel MH, Mohan P, Conlon PJ, Little DM, O'Kelly P, Hickey DP. Rabbit antithymocyte globulin related decrease in platelet count reduced risk of pediatric renal transplant graft thrombosis. *Pediatr Transplant.* 2006;10(7):816-21.
 27. Palomar R, Morales P, Rodrigo E, Castaneda O, Fernandez-Fresnedo G, Gomez-Alamillo C, et al. Venous graft thrombosis in patients on peritoneal dialysis before transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2128-30.
 28. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(4):1423-30.
 29. Vats AN, Donaldson L, Fine RN, Chavers BM. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children: a NAPRTCS Study. *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation.* 2000;69(7):1414-9.
 30. Fischereder M, Gohring P, Schneeberger H, Lohse P, Von Appen K, Samtleben W, et al. Early loss of renal transplants in patients with thrombophilia. *Transplantation.* 1998;65(7):936-9.

-
31. Irish AB, Green FR, Gray DW, Morris PJ. The factor V Leiden (R506Q) mutation and risk of thrombosis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1997;64(4):604-7.
 32. Fischereder M, Schneeberger H, Lohse P, Kramer BK, Schlondorff D, Land W. Increased rate of renal transplant failure in patients with the G20210A mutation of the prothrombin gene. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(5):1061-4.
 33. Forman JP, Lin J, Pascual M, Denton MD, Tolkoﬀ-Rubin N. Significance of anticardiolipin antibodies on short and long term allograft survival and function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4(11):1786-91.
 34. Vaidya S, Sellers R, Kimball P, Shanahan T, Gitomer J, Gugliuzza K, et al. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. *Transplantation*. 2000;69(7):1348-52.
 35. Keller AK, Jorgensen TM, Jespersen B. Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: a review of recent literature. *J Transplant*. 2012;2012:793461.
 36. Rouviere O, Berger P, Beziat C, Garnier JL, Lefrancois N, Martin X, et al. Acute thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intra-arterial fibrinolysis. *Transplantation*. 2002;73(3):403-9.
 37. Subramaniam M, Edwards R, Osman HY. Revascularization of kidney allograft after renal artery occlusion secondary to angioplasty. *Prog Transplant*. 2007;17(3):177-9.

-
38. Dick AA, Lerner SM, Boissy AR, Farrell CE, Alfrey EJ. Excellent outcome in infants and small children with thrombophilias undergoing kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9(1):39-42.
39. Salvatierra O, Jr., Singh T, Shifrin R, Conley S, Alexander S, Tanney D, et al. Successful transplantation of adult-sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. *Transplantation*. 1998;66(7):819-23.
40. Broyer M, Gagnadoux MF, Sierro A, Fischer AM, Niaudet P. Preventive treatment of vascular thrombosis after kidney transplantation in children with low molecular weight heparin. *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 2):1384-5.
41. Robertson JD. Pediatric transplantation: preventing thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S351-61.
42. Morrissey PE, Ramirez PJ, Gohh RY, Yango AY, Kestin A, Madras PN, et al. Management of thrombophilia in renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2002;2(9):872-6.
43. Buder, K., Zirngibl, M., Bapistella, S., Nadalin, S., Tönshoff, B., Weitz, M., & “Transplantation Working Group” of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN). (2020). Current practice of antithrombotic prophylaxis in pediatric kidney transplantation—Results of an international survey on behalf of the European Society for Paediatric Nephrology. *Pediatric Transplantation*, 24(7), e13799.
44. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T,

- Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
45. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of A. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26.
46. Brandão L, Breakey V, Revel-Vilk S. *SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis* 2nd ed. Basel, NY: KARGER; 2017.
47. Ponticelli C, Moia M, Montagnino G. Renal allograft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1388-93.
48. Wang CS, Greenbaum LA, Patzer RE, Garro R, Warshaw B, George RP, et al. Renal allograft loss due to renal vascular thrombosis in the US pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(9):1545-55.
49. Al Midani A, Rudarakanchana N, Nagra A, Fidan K, Tugtepe H, Matthias M, Ridout D, Kessar N, Marks SD. Low-Dose Aspirin Reduces the Rate of Renal Allograft Thrombosis in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2020 Apr;18(2):157-163.
50. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2010 Annual report. 2010.
51. Garcia C, Pestana JM, Martins S, Nogueira P, Barros V, Rohde R, et al. Collaborative Brazilian Pediatric Renal Transplant Registry (CoBrazPed-RTx): A Report From 2004 to 2013. *Transplant Proc.* 2015;47(4):950-3.

-
52. Boughey JC, Bowen PA, 2nd, Gifford RR. Renal transplantation in patients with hypercoagulable states. *J S C Med Assoc.* 2003;99(12):372-4.
53. Rodricks N, Chanchlani R, Banh T, Borges K, Vasilevska-Ristovska J, Hebert D, et al. Incidence and risk factors of early surgical complications in young renal transplant recipients: A persistent challenge. *Pediatr Transplant.* 2017;21(7).
54. Bock ME, Bobrowski AE, Bhat R. Utility of thrombophilia screening in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2019;23(1):e13314.
55. Murphy GJ, Taha R, Windmill DC, Metcalfe M, Nicholson ML. Influence of aspirin on early allograft thrombosis and chronic allograft nephropathy following renal transplantation. *Br J Surg.* 2001;88(2):261-6.
56. Broyer M, Gagnadoux MF, Sierro A, Fischer AM, Niaudet P. Preventive treatment of vascular thrombosis after kidney transplantation in children with low molecular weight heparin. *Transplant Proc.* 1991;23(1 Pt 2):1384-5.
57. Alkhunaizi AM, Olyaei AJ, Barry JM, deMattos AM, Conlin MJ, Lemmers MJ, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in renal transplantation. *Transplantation.* 1998;66(4):533-4.
58. Stechman MJ, Charlwood N, Gray DW, Handa A. Administration of 75 mg of aspirin daily for 28 days is sufficient prophylaxis against renal transplant vein thrombosis. *Phlebology.* 2007;22(2):83-5.
59. Young G. Anticoagulants in children and adolescents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:111-6.

-
60. Ubhi CS, Lam FT, Mavor AI, Giles GR. Subcutaneous heparin therapy for cyclosporine-immunosuppressed renal allograft recipients. *Transplantation*. 1989;48(5):886-7.
61. Murashima M, Konkle BA, Bloom RD, Sood SL, Grossman RA, Brunelli SM, et al. A single-center experience of preemptive anticoagulation for patients with risk factors for allograft thrombosis in renal transplantation. *Clin Nephrol*. 2010;74(5):351-7.
62. Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T, Gruwez J, Michielsen P, Gresele P, et al. Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet*. 1985;1(8436):999-1002.
63. Penny MJ, Nankivell BJ, Disney AP, Byth K, Chapman JR. Renal graft thrombosis. A survey of 134 consecutive cases. *Transplantation*. 1994;58(5):565-9.