



# Profilaxia farmacológica no transplante renal pediátrico - Experiência de 10 anos no ICr-HCFMUSP

---

Julia Maimone Beatrice

# Panorama Doença Renal Crônica (DRC)

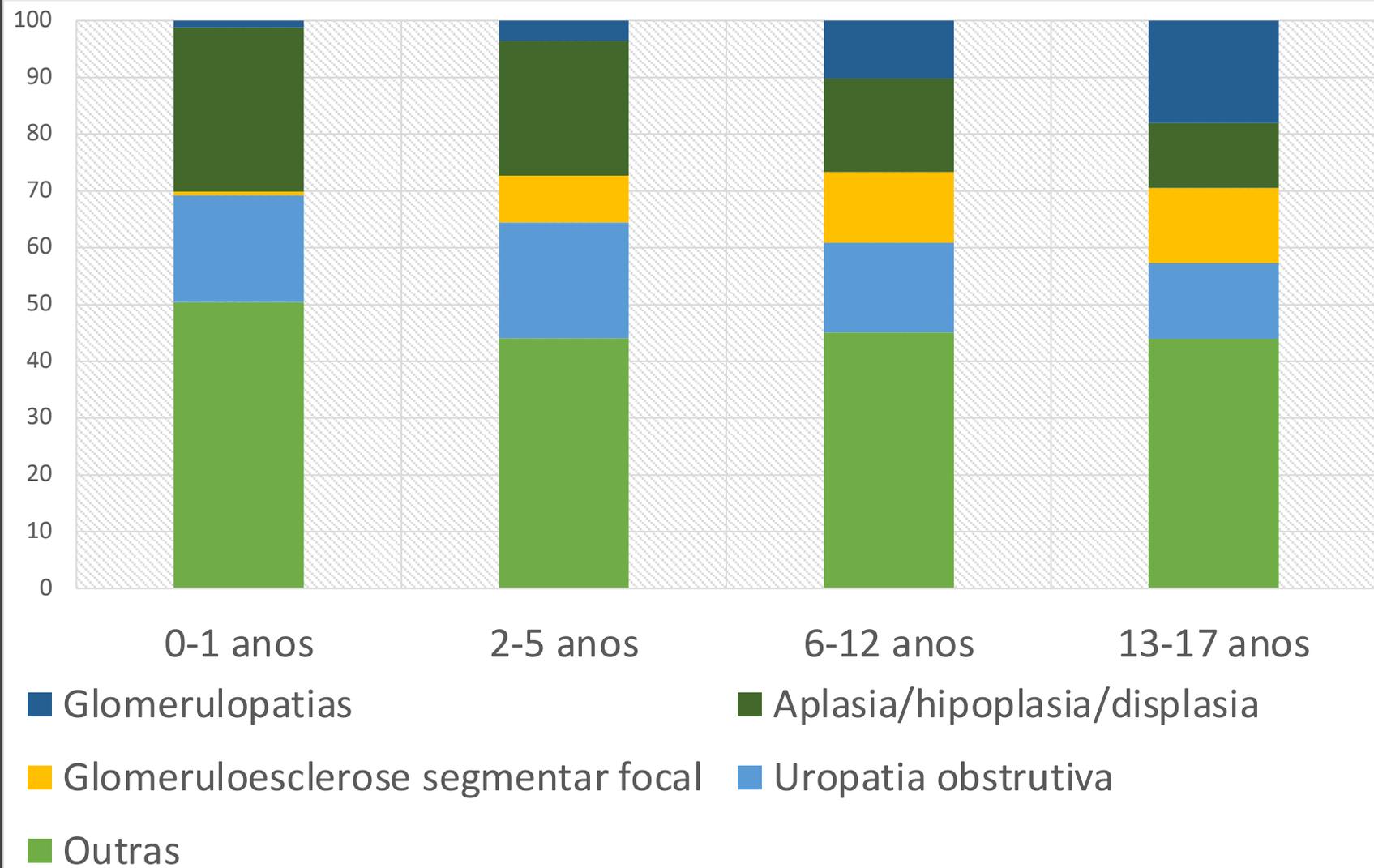
## Definição:

**Evidência de anormalidades renais estruturais ou funcionais ou ritmo de filtração glomerular (RFG)  $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  durante pelo menos 3 meses em crianças maiores de 2 anos de idade.**

Hogg et al, Pediatrics, 2003 Jun;111(6 Pt 1):1416-21

- Mortalidade 30 vezes maior do que em crianças saudáveis
- Impacto negativo sobre o desenvolvimento e qualidade de vida

# Etiologia da DRC em Pediatria



# Epidemiologia da Falência Renal na Pediatria

Em 2008 a incidência média de crianças\* em terapia de substituição renal foi de 9 casos por milhão de pessoas em idade compatível (pmpic):

- Rússia – 4 casos pmpic
- Nova Zelândia – 18 casos pmpic
- Europa Ocidental – 9,5 casos pmpic
- EUA – 15,5 casos pmpic

\* menores que 20 anos

# Epidemiologia da Falência Renal na Pediatria

**A prevalência de crianças em terapia de substituição renal foi de aproximadamente 65 casos pmpic:**

- EUA – 60-85 casos pmpic <sup>1</sup>
- Austrália e Nova Zelândia – 30-50 casos pmpic <sup>1</sup>
- Estado de SP- 23,4 casos pmpic <sup>2</sup>

**Em 2017 no Brasil (registro da ABTO):**

- 618 crianças na fila do transplante
- 319 crianças transplantadas

<sup>1</sup> Harambat et al, Pediatr Nephrol (2012) 27:363–373

<sup>2</sup> Koch et al, Rev Assoc Med Bras. 57 (4): 443-449, 2011

# Transplante Renal em Crianças

A sobrevida dos pacientes pediátricos em diálise melhorou nas 2 últimas décadas, especialmente para crianças < 1 ano de idade<sup>1</sup>.

Risco de morte 4 vezes maior com diálise do que com o transplante<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Weaver et al. *Pediatr Nephrol.* 2017 Dec;32(12):2319-2330

<sup>2</sup> McDonald et al. *N Engl J Med.* 2004 Jun 24;350(26):2654-62

# Transplante Renal em Crianças

Tratamento de escolha para pacientes com doença renal em estágio terminal

Melhora na sobrevida e qualidade de vida

NAPRTCS 2018 – transplantes 2007-2017:

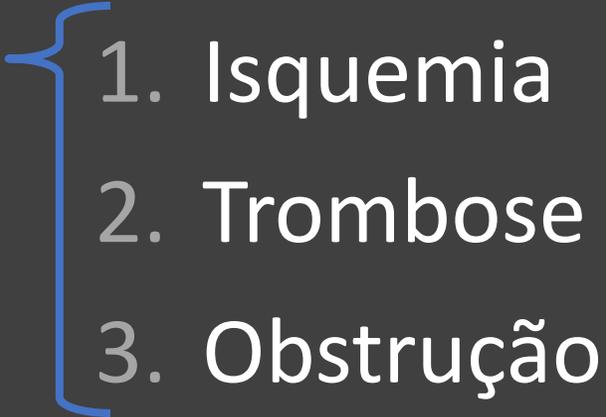
- Sobrevida em 3 anos > 98%
- Sobrevida do enxerto:
  - >95% doador vivo
  - >90% doador falecido

# Transplante Renal em Crianças

A sobrevida do enxerto e dos pacientes submetidos ao transplante tem melhorado nas últimas décadas

- Melhoras na técnica cirúrgica
- Imunossupressão
- Otimização no manejo peri-operatório

# Complicações do transplante renal

- Imediatas: até 1 semana
  - Agudas: 1 a 12 semanas
  - Tardias: 3 meses a 1 ano
  - Crônicas: mais de 1 ano
  - Outras
- 
1. Isquemia
  2. Trombose
  3. Obstrução

# Complicações do transplante renal

- Imediatas: até 1 semana
  - Agudas: 1 a 12 semanas
  - Tardias: 3 meses a 1 ano
  - Crônicas: mais de 1 ano
  - Outras
- 
1. Nefrotoxicidade
  2. Rejeição
  3. Obstrução
  4. Infecção
  5. Recorrência

# Complicações do transplante renal

- Imediatas: até 1 semana
  - Agudas: 1 a 12 semanas
  - Tardias: 3 meses a 1 ano
  - Crônicas: mais de 1 ano
  - Outras
- 
1. HAS
  2. Cardiovascular
  3. Malignidade
  4. Anemia

# Trombose do enxerto renal

Causa relevante de perda do enxerto:

- Incidência média entre 2-3%
- Grande variabilidade entre centros (índices de 0-12%)
- Pode ser arterial ou venosa.

Maioria no período pós-operatório precoce:

- Mais frequente nas primeiras quatro semanas e pico de incidência no segundo dia.

## Principais Fatores de Risco

**Idade do receptor (< 2 anos)**

**Idade do doador (< 5 anos)**

**Tempo de isquemia fria >24h**

**Desproporção no calibre dos vasos**

**Hipoperfusão renal após transplante**

**Trombofilias?**

# Trombofilias como fator de risco

**Hereditárias ou adquiridas**

**Sem evidência robusta**

**Associação com outros fatores de risco <sup>1,2</sup>**

# Trombose do Enxerto

## Trombose de veia renal:

- Incidência de 0,1-8,2% <sup>1</sup>
- Quadro clínico de dor no local do enxerto e hematúria

## Trombose de arterial renal:

- Incidência de 0,2-7,5% <sup>1</sup>
- Quadro clínico de anuria súbita

## Diagnóstico

Ultrassonografia com Doppler

Tomografia, ressonância ou angiografia

## Tratamento

Agentes trombolíticos

Trombectomia cirúrgica

Transplantectomia

# Trombopprofilaxia

Estuda-se a trombopprofilaxia como forma de proteger os pacientes desse desfecho desfavorável<sup>1-3</sup>, mas ainda é controversa:

- Recomendações geralmente apresentam baixo nível de evidência.
- Risco x benefício

<sup>1</sup> Kranz B et al. Pediatr Transplant 2006; <sup>2</sup> Estafandiar N et al. Iran J Kidney Dis 2012;

<sup>3</sup> Broyer M et al. Transplant Proc 1991

# Trombopprofilaxia

Received: 19 April 2020 | Revised: 5 June 2020 | Accepted: 28 June 2020

DOI: 10.1111/ptr.13799



ORIGINAL ARTICLE

WILEY

## Current practice of antithrombotic prophylaxis in pediatric kidney transplantation—Results of an international survey on behalf of the European Society for Paediatric Nephrology

Kathrin Buder<sup>1</sup> | Matthias Zirngibl<sup>2</sup> | Sascha Bapistella<sup>2</sup> | Silvio Nadalin<sup>3</sup> |  
Burkhard Tönshoff<sup>4</sup>  | Marcus Weitz<sup>2</sup>  | Members of the “Transplantation Working  
Group” of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)\*

Pesquisa feita em 80 centros de 37 países:

- 96% fazem trombopprofilaxia (54% todos os pacientes e 42% após triagem)
- 10 Protocolos diferentes (51% usam apenas uma droga).
- Início nas primeiras 24 horas após o transplante
- Duração média de 51 dias (variando entre 1 e 360 dias)

# Justificativa

Tendo em vista o já estabelecido papel da trombose na perda do enxerto renal e para melhor entender sua relação com os possíveis fatores de risco iniciou-se em 2011 no ICr-HCFMUSP a estratificação do risco trombótico e trombopprofilaxia para todas as crianças e adolescentes com indicação de transplante renal.

# Objetivos

Descrever as características demográficas, clínicas e fatores de risco trombótico dos pacientes submetidos ao transplante renal no Instituto da Criança do HCFMUSP entre os anos 2008 e 2017

Relatar a ocorrência de complicações trombóticas e hemorrágicas nos pacientes transplantados que receberam ou não trombotoprofilaxia de acordo com protocolo instituído

# Desenho do estudo e População

## Estudo:

- Coorte histórica – retrospectivo

## População:

- Pacientes pediátricos (< 18 anos) submetidos a transplante renal no Instituto da Criança do HC-FMUSP de janeiro de 2008 a dezembro de 2017

# Desenho do estudo e População

## Revisão de prontuários:

- Foram revisados os prontuários dos pacientes ao longo de todo o período de 2008-2018 (intervalo mínimo de pelo menos um ano após o transplante).

# Revisão do Prontuário

Coletados dados referentes a:

- Demografia
- Características clínicas
- Características laboratoriais
- Tromboprofilaxia
- Trombose do enxerto
- Eventos hemorrágicos
- Perda do enxerto

# Revisão do Prontuário

Coletados dados referentes a:

- **Demografia**
- Características clínicas
- Características laboratoriais
- Trombopprofilaxia
- Trombose do enxerto
- Eventos hemorrágicos
- Perda do enxerto

## Dados demográficos

1. **Gênero**
2. **Etnia**
3. **Idade do receptor**
4. **Idade do doador**

# Revisão do Prontuário

Coletados dados referentes a:

- Demografia
- **Características clínicas**
- Características laboratoriais
- Trombopprofilaxia
- Trombose do enxerto
- Eventos hemorrágicos
- Perda do enxerto

## Características clínicas

1. Doença de base
2. Tratamento pré-transplante
3. Condicionamento pré-transplante
4. Tipo de doador
5. Tempo de isquemia fria
6. Imunosupressão
7. Antecedente pessoal de trombose

# Revisão do Prontuário

Coletados dados referentes a:

- Demografia
- Características clínicas
- **Características laboratoriais**
- Trombopprofilaxia
- Trombose do enxerto
- Eventos hemorrágicos
- Perda do enxerto

## Avaliação Laboratorial

1. Antitrombina
2. Proteína C
3. Proteína S livre
4. Fatores VIII e IX
5. Lipoproteína A
6. Homocisteína
7. Anticorpos antifosfolípidos
8. Fator V Leiden
9. Mutação no gene da protrombina

# Revisão do Prontuário

Coletados dados referentes a:

- Demografia
- Características clínicas
- Características laboratoriais
- **Trombopprofilaxia**
- Trombose do enxerto
- Eventos hemorrágicos
- Perda do enxerto

## Trombopprofilaxia:

1. Classificação de risco trombótico
2. Regime de anticoagulação profilática

# Revisão do Prontuário

Coletados dados referentes a:

- Demografia
- Características clínicas
- Características laboratoriais
- Trombopprofilaxia
- **Trombose do enxerto**
- Eventos hemorrágicos
- Perda do enxerto

## Trombose do enxerto

Trombose de veia ou artéria renal, confirmada por exame de imagem (ultrassonografia com Doppler ou angiotomografia) ocorridas até 1 ano após a data do transplante

# Revisão do Prontuário

Coletados dados referentes a:

- Demografia
- Características clínicas
- Características laboratoriais
- Trombopprofilaxia
- Trombose do enxerto
- **Eventos hemorrágicos**
- Perda do enxerto

## Sangramento:

1. Grave
2. Não grave clinicamente relevante (Moderado)
3. Leve

# Critérios de sangramento (ISTH)

## Sangramento Grave

Sangramento fatal, redução da hemoglobina pelo menos 2g/dl em 24h, retroperitoneal, pulmonar, intracraniano e/ou que necessite procedimento cirúrgico

## Sangramento Não Grave Clinicamente Relevante

Sangramento que necessite de transfusão de sangue e não seja atribuível à doença preexistente e/ou que necessite de intervenção médica ou procedimento para reestabelecimento da hemostasia

## Sangramento Leve

Que não preencha os critérios dos sangramentos acima

# Revisão do Prontuário

Coletados dados referentes a:

- Demografia
- Características clínicas
- Características laboratoriais
- Trombopprofilaxia
- Trombose do enxerto
- Eventos hemorrágicos
- **Perda do enxerto**

## Perda do enxerto

Dia em que foi realizada a transplantectomia

# Classificação do Risco Trombótico

- Transplante renal iniciado no ICr-HCFMUSP em 2008.
- 2008-2010 nenhum paciente recebeu trombopprofilaxia
- A partir de janeiro de 2011 foi instituído como rotina o protocolo de trombopprofilaxia.
- O tipo de protocolo utilizado foi determinado pela classificação de risco trombótico de cada paciente.

# Classificação do Risco Trombótico

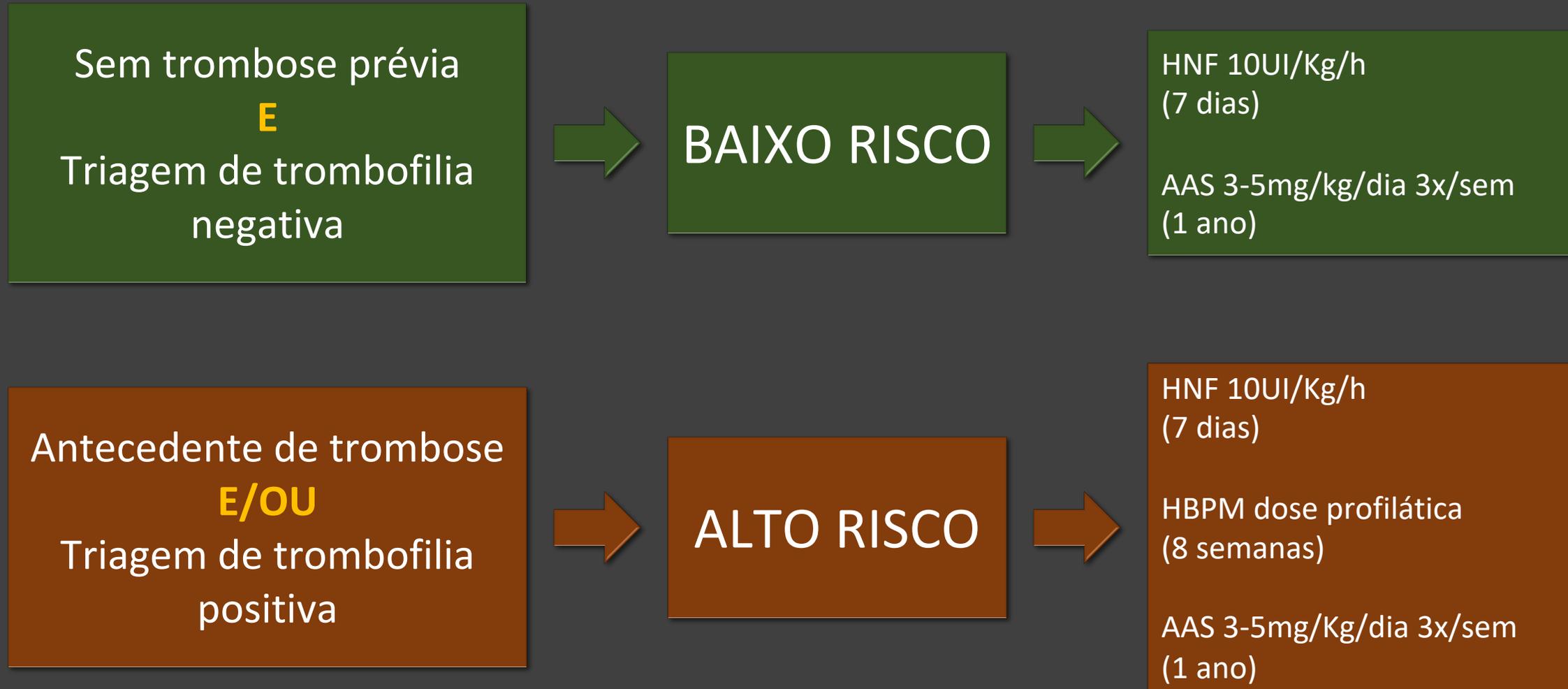
Para análise os pacientes foram divididos em dois grupos, independente da data do transplante:

- Grupo 1: Sem trombopprofilaxia
- Grupo 2: Com trombopprofilaxia

96 Pacientes e 99 transplantes:

- 3 pacientes foram retransplantados e apenas o primeiro transplante incluído no estudo.

# Classificação do Risco Trombótico



# Monitorização pós-operatório

## UTI pediátrica

### Dreno abdominal

- 5-7 dias de pós-operatório

### USG com doppler – 1º PO

### Anticoagulação:

- Início 8-12 horas após a cirurgia
- Estável hemodinamicamente
- Sem sangramento dreno abdominal
- Exames laboratoriais adequados (TP/TTPA, fibrinogênio, hemograma)

# Monitorização pós-operatório

Heparina não fracionada

- TTPA: relação  $< 1,5$

Heparina de baixo peso molecular

- Anti-Xa 0,2-0,4 U/ml

Acompanhamento ambulatorial durante 1 ano pós-transplante

# Perfil dos Transplantes Renais 2008-2017 (ICr)

99 Transplantes

96 Pacientes

# Perfil dos Transplantes Renais 2008-2017 (ICr)

## Idade:

- 3 - 18 anos
- Média 10 anos

## Sexo:

- 56,3% Masculino
- 43,7% Feminino

## Etnia:

- 77,8% Caucasiano
- 11,1% Negro
- 11,1% Pardo

## Peso do receptor:

- 10,3-66,0 quilos
- Média 26,6 quilos

# Perfil dos Transplantes Renais 2008-2017 (ICr)

## Doença de base:

- 54,2% Malformações / Uropatias
- 18,8% Nefropatias hereditárias
- 16,7% Glomerulopatias
- 8,3% Sequela de doença adquirida
- 2,1% Sem causa definida

## Tratamento pré-Tx:

- 52,1% Hemodiálise
- 34,4% Diálise peritoneal
- 13,5% Tx preemptivo

# Perfil dos Transplantes Renais 2008-2017 (ICr)

## Tipo do doador:

- 75% falecido
- 25% vivo

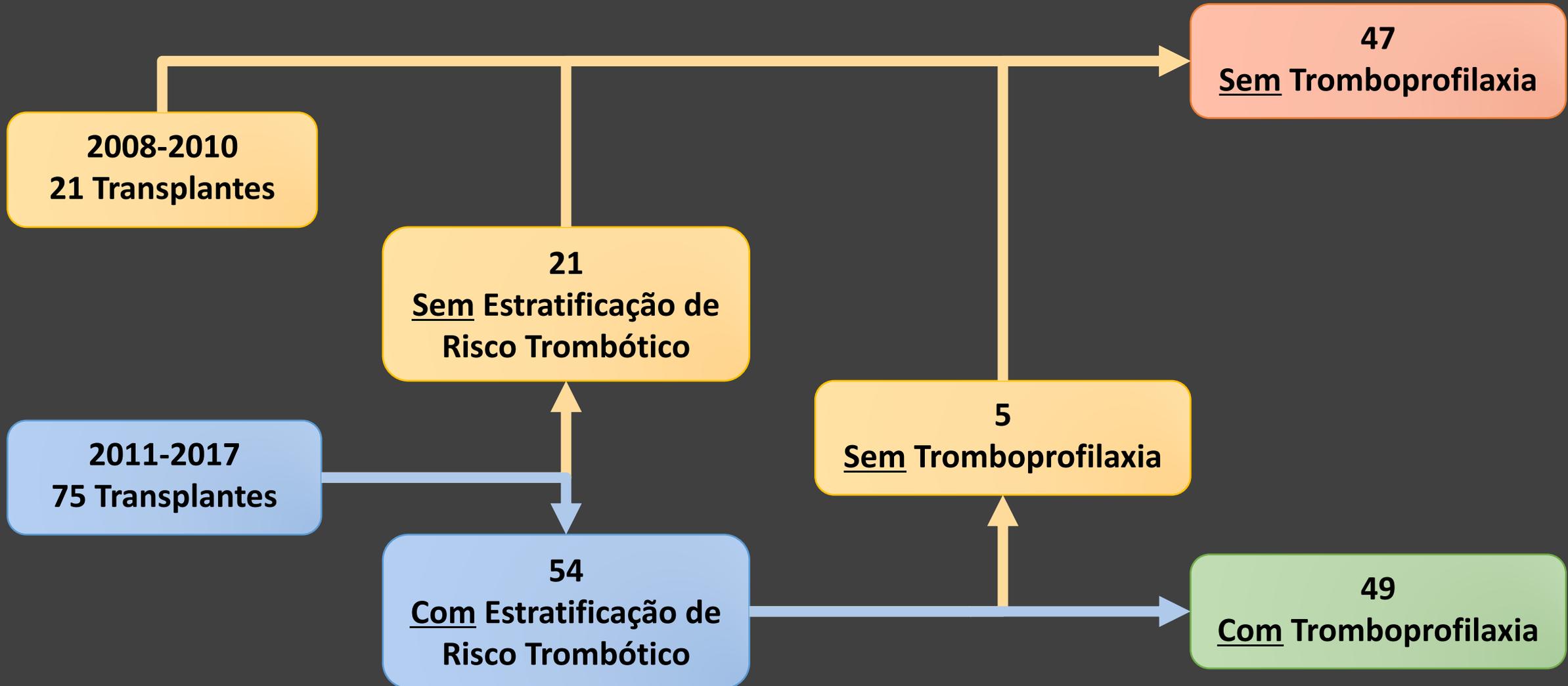
## Idade do doador (83 registros):

- 2-51 anos
- Média 20,4 anos

## Tempo de isquemia fria (92 registros):

- 36 minutos-33 horas
- Média 21 horas

# Perfil dos Transplantes Renais 2008-2017 (ICr)



# Trombofilias: Prevalência

## Deficiência de Antitrombina (n=53)

Negativo	52 (98,1)
Positivo	1 (1,9)

## Lipoproteína A (n= 51)

Aumentada	34 (66,7)
Normal	17 (33,3)

## Homocisteína (n=47)

Aumentada	9 (19,1)
Normal	38 (80,9)

## Fator VIII (n=49)

Aumentada	38 (77,6)
Normal	11 (22,4)

## Fator IX (n=48)

Aumentada	5 (10,4)
Normal	43 (89,6)

## Mutação da protrombina (n = 49)

Ausente	48 (98)
Presente em heterozigose	1 (2)

## Anticardiolipina IgM (n=52)

Negativo	51 (98,1)
Positivo	1 (1,9)

## Anticoagulante lúpico (n=53)

Negativo	50 (94,3)
Positivo	3 (5,7)

## Deficiência de Proteína C (n=53)

Negativo	49 (92,5)
Positivo	4 (7,5)

## Deficiência de Proteína S (n=52)

Negativo	45 (86,5)
Positivo	7 (13,5)

# Antecedente de Trombose

## Antecedente pessoal de trombose:

- 21,9% Positivo
- 74,1% Negativo

## Total de 21 pacientes:

- 17 com trombose venosa
- 3 com trombose de fístula AV
- 1 com trombose arterial

# Antecedente de Trombose

## Antecedente pessoal de trombose:

- 21,9% Positivo
- 74,1% Negativo

## Estratificação de risco para trombose (n=54):

- 61,1% Alto risco
- 38,9% Baixo risco

### Total de 21 pacientes:

- 17 com trombose venosa
- 3 com trombose de fístula AV
- 1 com trombose arterial

### Total de 33 pacientes:

- 19 com antecedente de trombose
- 21 com positivos para trombofilia

# Comparação entre os grupos

Variável	Sem trombotoprofilaxia	Com trombotoprofilaxia	P
<b>Anastomose venosa</b>			<b>0,003</b>
VCI	9 (20,9)	21 (53,8)	
Vasos ilíacos	29 (67,4)	18 (46,2)	
Transplante em bloco	3 (7)	0	
VCI+ vasos ilíacos	2 (4,7)	0	
<b>Antecedente pessoal de trombose</b>			<b>0,002</b>
Sim	4 (8,5)	17 (34,7)	
Não	43 (91,5)	32 (65,3)	
<b>Trombose de enxerto</b>			<b>0,025</b>
Sim	5 (10,6)	0 (0)	
Não	42 (89,4)	49 (100)	

# Profilaxia Antitrombótica

Não Receberam Profilaxia

(47)

◦ 5 trombooses do enxerto

Receberam Profilaxia

(49)

◦ Nenhuma trombose do enxerto

P < 0,05

# Profilaxia Antitrombótica

## Não Receberam Profilaxia

(47)

◦ 5 trombooses do enxerto

◦ 7 sangramentos:

◦ 2 Leves

◦ 1 Moderado

◦ 4 Graves

## Receberam Profilaxia

(49)

◦ Nenhuma trombose do enxerto

◦ 6 sangramentos:

◦ 2 Leves

◦ 1 Moderado

◦ 3 Graves

P < 0,05

P = 0,10

# Casos de Trombose do Enxerto

N	Idade	S	Causa da insuficiência renal	Diálise antes do transplante	Doador	TIF	Trombose prévia	Pesquisa de Trombofilia	Sang.	D+	Local
1	13	M	Sem causa definida	Diálise peritoneal	Falecido	23h	Não	Não realizada	Não	13	Veia renal
2	5	M	Displasia renal cística bilateral	Dialise peritoneal	Falecido	18,6h	Sim	Negativa	Não	1	Artéria e veia renal
3	6	F	Cistinose nefropatica	Diálise peritoneal	Falecido	21h	Não	Não realizada	Sim	1	Artéria e veia renal
4	17	M	Megaureter D c/ ureterohidronefrose + rim multicístico E	Não realizou	Falecido	27,2h	Não	Não realizada	Sim	3	Veia renal
5	13	M	Síndrome nefrótica (GESF colapsante)	Hemodiálise	Vivo	50min	Não	Lipoproteína A	Não	1	Veia renal

# Casos de Sangramento (Sem Tromboprofilaxia)

N	Idade	S	Causa da insuficiência renal	Data do TX	Classificação	Descrição
1	4 A	M	Displasia cística renal bilateral	26/08/2008	Leve	coágulo na bexiga e hematúria.
2	6 A	F	Cistinose nefropática	01/07/2012	Moderado	Transplante em bloco. Sangramento após desclampamento da VCI
3	4 A	M	Doença de Caroli + ITU de repetição	30/01/2014	Grave	Coágulo em FID (500ml) e sangramento difuso no peritônio e parede muscular dorsal.
4	3 A	M	Displasia renal multicística	22/10/2014	Grave	Sangramento pelo dreno e FO 2 horas após cirurgia. Ligadura em vaso da parede.
5	17 A	M	Megaureter D c/ ureterohidronefrose + rim multicístico E.	22/02/2015	Grave	2PO queda de 5 pontos de Hb. USG com sangramento em cavidade. Sem sangramento ativo no intraop. Rim de aspecto vinhoso.
6	12 A	M	Sd Joubert +bexiga neurogênica	26/07/2016	Grave	Sangramento no intraoperatório com instabilidade hemodinâmica + transfusão.
7	12A	M	Displasia renal bilateral	05/05/2017	Leve	Sangramento pelo dreno. Pequena coleção próxima ao polo renal superior.

# Casos de Sangramento (Com Tromboprofilaxia)

N	Idade	S	Causa da insuficiência renal	Data do TX	Classificação	Descrição
1	6 A	F	Rim multicístico à D. Estenose de JUP à E.	29/01/2011	Grave	31/01 hematoma renal 60ml. 02/02 iniciado anticoagulação. 05/02 choque hipovolêmico com sangramento intra-abdominal (Hb 3) e reabordado.
2	8 A	F	Displasia renal bilateral + duplicidade ureteral + persistência do seio urogenital	12/01/2012	Grave	Sangramento em FO, SVD, drenos e curativo cateter + hematoma retroperitoneal. Queda de Hb de 9,7 -5.8, recebeu Tx CH
3	13 A	M	Síndrome nefrótica + GESF + Rim único	17/03/2014	Grave	Fratura polo superior do rim transplantado - 100ml de sangue na cavidade - choque hemorrágico. Reabordado - anastomose ok. Recebeu protamina, Tx CH e PFC 20m/Kg
4	12 A	F	Hipoplasia renal + RVU Grau IV à E.	23/12/2014	Moderado	13ºPO - queda de Hb de 7,1 para 5,9 em 24h. USG e TC com pequena coleção nos planos superficiais da FIE 5x2,2x3,7cm - conduta expectante. Recebeu Tx CH 10ml/Kg
5	5 A	F	Síndrome nefrótica com componente nefrítico (lúpus?)	11/06/2016	Leve	hematúria e pequeno sangramento pelo dreno em vigência de heparina. Sem tx ou re-op
6	17 A	F	Mielomeningocele + Bexiga neurogênica	01/09/2017	Moderado	12/09 TTPA incoagulável antes da diálise. Feito ataque de 750UI na HD. Pequeno sangramento oral, mitrofanoff, hematuria, metrorragia. Suspenso heparina

# Impacto da Trombose do Enxerto

## Complicação grave: salvo raras exceções leva a perda do enxerto

- Impacto na qualidade de vida e sobrevida do paciente
- Ônus socioeconômico

## Causa relevante de perda do enxerto

- **ICr – HCFMUSP:**
  - 99 Tx (2008-2017)
  - 12 perdas (12%)
  - 41,6% todas as perdas por trombose
  - Incidência de 5,2%

- **NAPRTCS 2014:**
  - 12.189 Tx (1987-2013)
  - 3045 perdas (24%)
  - 6,6% de todas as perdas por trombose
  - Incidência 2%
- **CoBrazPed-RTx 2019:**
  - 2744 Tx (2004-2018)
  - 517 perdas (19%)
  - 20% todas as perdas por trombose
  - Incidência de 4%

<sup>1</sup> de Souza VC, Garcia CD, Pestana JM, et al. Pediatr Transplant. 2019

<sup>2</sup> American N.Pediatric renal transplant cooperative study (NAPRTCS) 2014 annual report

# Trombofilia Como Fator de Risco

Estudos prospectivos e retrospectivos colocam a presença de trombofilia como potencial causa/fator de risco para trombose de enxerto<sup>1-3</sup>:

- Conclusões limitadas e resultados inconsistentes
- Alguns autores sugerem a realização de triagem para trombofilia antes do transplante a fim de identificar pacientes com alto risco de trombose do enxerto.

<sup>1</sup> Morrissey PE et al. Am J Transplant. 2002. <sup>2</sup> Irish AB et al. Transplantation. 1997.

<sup>3</sup> Heidenreich S et al. J Am Soc Nephrol. 2003

# Vale a Pena a Triagem de Trombofilia?

Received: 28 March 2018 | Revised: 23 August 2018 | Accepted: 24 September 2018

DOI: 10.1111/petr.13314

**ORIGINAL ARTICLE** WILEY

## Utility of thrombophilia screening in pediatric renal transplant recipients

Margret E. Bock<sup>1</sup>  | Amy E. Bobrowski<sup>2</sup> | Rukhmi Bhat<sup>3</sup> *Pediatric Transplantation*. 2018;e13314.  
<https://doi.org/10.1111/petr.13314>

Não recomenda triagem global de trombofilia por não parecer mudar desfecho no pós-operatório.

Sugere que a triagem para trombofilia seja considerado em pacientes com antecedente pessoal positivo para trombose.

# Vale a Pena a Triagem de Trombofilia?



Maioria dos centros faz *screening* para trombofilia.

- 1/3 restringe para grupos de maior risco (AP ou AF de trombose | retransplante)

*Screening* para trombofilia positivo não necessariamente modifica o protocolo de tromboprolaxia

# Trombofilia Como Fator de Risco

**Apesar de presentes com uma incidência elevada (39/41), não houve aumento significativo no risco trombótico**

- Maior frequência de trombofilias adquiridas do que hereditárias

**Trombofilias mais evidenciadas:**

- Fator VIII aumentado
- Lipoproteína A aumentada
- Hiperhomocisteinemia

Dos casos de trombose de enxerto apenas 1 paciente apresentou trombofilia positiva (lipoproteína A aumentada)

# Trombopprofilaxia

Não há consenso em relação ao protocolo

Medicação ?

Universal ?

Dose ?

Risco

X

Tempo ?

Benefício ?

# Impacto da trombopprofilaxia

## **Redução** da incidência de trombose **sem aumento** de sangramento:

- Alkhunaizi, Ahmed M., et al. "EFFICACY AND SAFETY OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN IN RENAL TRANSPLANTATION1." *Transplantation* 66.4 (1998): 533-534.
- Ubhi, C. S., et al. "Subcutaneous heparin therapy for cyclosporine-immunosuppressed renal allograft recipients." *Transplantation* 48.5 (1989): 886.

## **Redução** da incidência de trombose **com aumento** de risco hemorrágico

- Broyer, M., et al. "Preventive treatment of vascular thrombosis after kidney transplantation in children with low molecular weight heparin." *Transplantation proceedings*. Vol. 23. No. 1 Pt 2. 1991.

## **Sem alteração** na incidência de trombose **com aumento** de risco hemorrágico

- Nagra, Arvind, et al. "The effect of heparin on graft thrombosis in pediatric renal allografts." *Pediatric Nephrology* 19.5 (2004): 531-535.
- Murashima, M1, et al. "A single-center experience of preemptive anticoagulation for patients with risk factors for allograft thrombosis in renal transplantation." *Clinical nephrology* 74.5 (2010): 351-357.
- Kranz, Birgitta, et al. "Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors." *Pediatric transplantation* 10.7 (2006): 788-793.

## **Sem alteração** da incidência de trombose ou no de risco hemorrágico

- Esfandiari, Nasrin, et al. "Protective effect of heparin and aspirin against vascular thrombosis in pediatric kidney transplants." *Iranian journal of kidney diseases* 6.2 (2012): 141.
- Kim, Jin K., et al. "Assessment of prophylactic heparin infusion as a safe preventative measure for thrombotic complications in pediatric kidney transplant recipients weighing < 20 kg." *Pediatric transplantation* (2019): e13512.

# Impacto da Tromboprofilaxia

## Protocolo tromboprofilaxia ICr:

- Diminuição da incidência de trombose do enxerto:
  - Sem tromboprofilaxia: 5 trombozes
  - Com tromboprofilaxia: 0 trombozes
- Sem aumento significativo no risco hemorrágico:
  - Sem tromboprofilaxia: 7 eventos
  - Com tromboprofilaxia: 6 eventos

# Qual Protocolo Utilizar?

## Medicação:

### Diferentes estudos:

- **Heparina não fracionada** (Kim, J. K., et al - 2019)
- **Heparina de baixo peso molecular** (Broyer, M., et al. - 1991 e Alkhunaizi, A. M., et al. - 1998)
- **Heparina não fracionada seguida de heparina de baixo peso molecular e AAS** (Kranz, B., et al. – 2006 )
- **Heparina não fracionada e AAS** (Nagra, Arvind, et al. - 2004)
- **AAS** (Stechman, M. J., et al. – 2007 , Murphy, G.J., et al. – 2001 e Midani at al. –2020)

**Protocolo ICr: todos recebem heparina e AAS**

**Alto risco: HNF 7 dias, HBPM 8 semanas, AAS até completar 1 ano do Tx**

**Baixo risco: HNF 7 dias, AAS até completar 1 ano do Tx**

# Qual Heparina Utilizar?

## Heparina não fracionada:

- Uso endovenoso
- Meia-vida mais curta
- Não depende do clearance renal
- Monitorização com TTPA
- Reversão com protamina
- Acesso venoso exclusivo, coletas frequentes para monitorização

## Heparina de baixo peso molecular:

- Uso subcutâneo
- Seguro, farmacocinética previsível
- Depende do *clearance* renal
- Monitorização com anti-Xa
- Maior meia vida e reversor menos específico

# Quanto tempo de trombopprofilaxia?

O tempo de profilaxia variou de 1 mês a 1 ano

Risco de trombose é maior no 1º mês pós transplante

O dano endotelial devido às alterações de perfusão e reperfusão aumentam risco de trombose durante os primeiros meses

## **Protocolo ICr:**

Optado por continuar heparinização com HBPM nas crianças com risco trombótico elevado por mais 2 meses, seguido de transição para AAS até completar 1 ano

# Quanto tempo de trombopprofilaxia?

O tempo médio de perda do enxerto/transplantectomia em estudos prévios variou de 3 a 9 dias, com cerca de 90% nos primeiros 14 dias<sup>1-3</sup>.

## Protocolo ICr:

**100% das perdas de enxerto ocorreram nos primeiros 14 dias.**

<sup>1</sup> Osman et al. J Urol 2003; <sup>2</sup> Vanrenterghem et al. Lancet 1985;

<sup>3</sup> Penny et al. Transplantation, 1994

# Risco Hemorrágico

Pesar sempre risco x benefício da anticoagulação

É necessário monitorização cuidadosa da anticoagulação no pós-operatório precoce para prevenir as complicações hemorrágicas.

## **Protocolo ICr:**

- Início 8-12h após a cirurgia, desde que sem sinais de sangramento e com tempos de coagulação e contagem plaquetária seguros.
- Não houve aumento significativo nos sangramentos graves com necessidade de reabordagem cirúrgica
- Não houve nenhum caso de morte ou perda de enxerto por sangramento.
- Sem relatos de sangramentos importantes em 1 anos de seguimento

# Limitações

Estudo retrospectivo

Não é possível estabelecer relação de causalidade

Restrito a um único centro transplantador, limitando a generalização dos achados.

Tamanho amostral é pequeno, limitando inferências estatísticas.

# Conclusões

1. Trombose de enxerto renal ocorreu em 5,2% dos transplantes realizados no ICr- HCFUMSP entre 2008 e 2017, com perda do enxerto em todos os casos.
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 incidência de trombose de enxerto renal nos pacientes que receberam trombopprofilaxia com heparina e aspirina, sem aumento no risco hemorrágico.

Obrigada!

---