



CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

LEIVID LUANA MARTINS GIAQUETTO

**O USO DE IMUNOSSUPRESSORES EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS E AS EXEQUIBILIDADES DE
DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER**

Apucarana

2024

LEIVID LUANA MARTINS GIAQUETTO

**O USO DE IMUNOSSUPRESSORES EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS E AS EXEQUIBILIDADES DE
DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Biomedicina da Faculdade de Apucarana –
FAP, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^o Especialista Luciano
César Ferreira.

LEIVID LUANA MARTINS GIAQUETTO

**O USO DE IMUNOSSUPRESSORES EM TRANSPLANTADOS
RENAIS E AS EXEQUIBILIDADES DE DESENVOLVIMENTO DE
CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^o Esp. Luciano César Ferreira.
Faculdade de Apucarana

Prof^o. Dr. Eduardo Augusto Ruas.
Faculdade de Apucarana

Prof.^a Dra Ana Paula do Amaral Mônaco Foganholi.
Faculdade de Apucarana

Apucarana, ____ de _____ de 2024.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus por me conceder sabedoria, por colocar sonhos em meu coração e me capacitar para alcançá-los e que me deu forças quando pensei em desistir.

Agradecer à minha família, em especial aos meus pais, Sueli e Douglas, pelo apoio, por acreditarem em mim e me incentivarem, sem vocês nada disso seria possível. Obrigada por sempre me auxiliarem independente do que eu precisava. E ao meu irmão Samuel. Obrigada por estarem comigo nesta trajetória.

Gostaria de agradecer aos meus amigos pelo apoio que sempre me deram nesta jornada, que sempre me encorajaram a buscar meus objetivos e me motivaram a prosseguir enquanto tudo esteve difícil.

Sou grata a todos os meus professores que ajudaram no meu progresso acadêmico, que compartilharam comigo durante esses anos seus conhecimentos e experiências e por todos os conselhos que levarei para o restante da minha vida.

Em especial ao meu orientador, Professor Luciano, por ter aceitado me acompanhar neste projeto que com paciência me orientou e conduziu as ideias para que esse trabalho fosse concluído, agradeço pela dedicação e pelo companheirismo.

A todos, muito obrigada!

GIAQUETTO, Leivid Luana Martins. **O uso de imunossupressores em transplantados renais e as exequibilidades de desenvolvimento de câncer.** 59 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo). Graduação em Biomedicina. Faculdade de Apucarana - FAP. Apucarana-Pr. 2024.

RESUMO

Os rins são considerados órgãos excretores, reguladores e endócrinos que desempenham diversas funções na manutenção da homeostase orgânica. Os rins são órgãos essenciais para que o organismo mantenha seu balanço e quando sua função se apresenta comprometida, possivelmente ocorrerá uma reação em cascata, onde outros órgãos presumivelmente também exteriorizarão implicações deletérias. Sua função é avaliada pela filtração glomerular (FG) e na DRC é possível observar a diminuição da FG, pois estão relacionadas a perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas do rim. A unidade funcional dos rins são os néfrons que participam no processo de reabsorção e eliminação de diversificadas substâncias. A DRC é uma alteração na estrutura ou função dos rins que quando presentes por mais de três meses se tornam um problema de saúde pública não só no Brasil, mas em todo o mundo. Sendo assim, o transplante renal é a substituição do rim, procedimento o qual tem como objetivo reestabelecer sua função e concomitantemente melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O SNT é o órgão responsável pela política de transplantes no (SUS) e tem como objetivo atuar na política de doação-transplante buscando a confiabilidade do sistema e a assistência de qualidade ao cidadão brasileiro. Para que o transplante obtenha sucesso, é necessário a realização de inúmeros exames, destacando-se dentre eles o de compatibilidade (HLA) para que não ocorra nenhuma rejeição do órgão transplantado. Após o transplante, os pacientes são submetidos ao uso de imunossupressores na busca por inibir o sistema imune de rejeitar o transplante assim como de forma síncrona habituar-se a uma nova rotina para garantir a sobrevivência do enxerto. Com a construção do presente trabalho, foi possível concluir que o uso continuado destes imunomoduladores, pode direcionar o paciente a desenvolver alguns tipos de câncer, onde ressaltamos o linfoma, câncer do colo do útero assim como o sarcoma de Kaposi.

PALAVRAS-CHAVES: Imunossuppressores em transplantados renais. Transplante de rim. Efeitos da imunossupressão. Fisiologia dos rins.

ABSTRACT

The kidneys are considered to be excretory, regulatory and endocrine organs that perform various functions in maintaining organic homeostasis. The kidneys are essential organs for the body to maintain its balance and when their function is compromised, a cascade reaction is likely to occur, with other organs presumably also showing deleterious implications. Its function is assessed by glomerular filtration (GFR) and in CKD it is possible to observe a decrease in GFR, as this is related to the loss of the kidney's regulatory, excretory and endocrine functions. The functional unit of the kidneys are the nephrons, which participate in the process of reabsorption and elimination of various substances. CKD is an alteration in the structure or function of the kidneys which, when present for more than three months, becomes a public health problem not only in Brazil, but throughout the world. Therefore, kidney transplantation is the replacement of the kidney, a procedure which aims to re-establish its function and concomitantly improve patients' quality of life. The SNT is the body responsible for transplant policy in the SUS and its aim is to act on the donation-transplant policy in order to ensure the reliability of the system and quality care for Brazilian citizens. In order for the transplant to be successful, numerous tests need to be carried out, including HLA compatibility tests, so that the transplanted organ is not rejected. After the transplant, patients are submitted to the use of immunosuppressants in an attempt to inhibit the immune system from rejecting the transplant as well as synchronously getting used to a new routine in order to guarantee the survival of the graft. As a result of this study, it was possible to conclude that the continued use of these immune modulators can lead patients to develop certain types of cancer, including lymphoma, cervical cancer and Kaposi's sarcoma.

KEYWORDS: Immunosuppressants in kidney transplant patients. Kidney transplant. Effects of immunosuppression. Kidney physiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação das células do sistema imune.....	13
Figura 2 –As fases da resposta imunológica adquirida.....	21
Figura 3 –Imunidade inata e adaptativa.....	21
Figura 4 – Rim em corte longitudinal e néfrons corticais e justamedulares.....	28

LISTA DE ABREVIACOES

ABO: classificação do sangue humano

ADH: hormônio antidiurético

ATP: Adenosina Trifosfato

ATP: adenosina trifosfato

BCR: Receptores de Células B

BUN: Nitrogênio Uréico no Sangue

CGSNT: Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes

CGSNT: Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes

DCs: Células Dendríticas

DCV: doença cardiovascular

DNA: cido desoxirribonucleico

DRC: Doença Renal Crônica

DRC: Doença Renal Crônica

FFR: falência funcional renal

FG: Filtração Glomerular

GI: Gastrointestinal

HAS: hipertensão arterial sistmica

HLA: Antígenos de Leucócitos Humanos

IFN: Interferon

IgA, IgD, IgE, IgG e IgM: Imunoglobulinas

IL: Interleucinas

MHC: major histocompatibility complex

NET: Neutrophil Extracellular Traps

NK: Natural Killer

Pamps: Padrões Moleculares Associados a Patógenos

PMNs: Polimorfonucleares

PRA: *panel reactive antibodies*

RADs: Reações adversas as drogas

RM: Ressonância Magnética

RRP: Receptores de Reconhecimento Padrão

SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia

SNC: Sistema Nervoso Central

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

SNT: Sistema Nacional de Transplante

SUS: Sistema Único de Saúde

Tc: T citotóxicos - Linfócitos

TC: Tomografia Computadorizada

TCR: Receptores de Células T

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TGI: Trato Gastrointestinal

Th: T auxiliares - Linfócitos

TLRs: Receptores toll-like

TNF: Fator de Necrose Tumoral

Treg: T reguladores – Linfócitos

SUMÁRIO

1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
1.1	O Sistema Imunológico	12
1.1.1	Origem das células do sistema imune	12
1.1.2	Imunidade Inata.....	13
1.1.3	Imunidade Adaptativa	16
1.1.4	Principais citocinas e suas características	17
1.2	Antígenos Leucocitários Humanos	21
1.3	Reatividade Contra Pannel	22
1.4	Complexo principal de histocompatibilidade	22
2	PATOLOGIA	22
2.1	Agentes Patogênicos	22
2.1.1	Poluentes ambientais por metais	22
2.1.2	Poluentes ambientais por exposições industriais e agrícolas	23
2.1.3	Lesão por Fármacos	23
2.1.4	Lesão por Agentes Não Terapêuticos (Drogas)	24
2.1.5	Efeitos do tabaco	24
3	O SISTEMA UROGENITAL	24
3.1	Rim	26
3.1.1	Néfron.....	27
3.1.2	Marcadores da Taxa de Filtração Glomerular	30
3.2	Ureter	31
3.3	Bexiga Urinária	31
3.4	Uretra	31
4	TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS	31
4.1	Tipos de rejeição	32
4.2	Morte Celular	34
4.2.1	Necrose.....	34
4.2.2	Apoptose.....	34
4.2.3	Adaptações celulares	35
5	IMPORTÂNCIA DO PROCESSO DOAÇÃO - TRANSPLANTE	35
6	CLASSIFICAÇÃO DOS DOADORES DE ÓRGÃOS	35
6.1	Doador vivo	35

6.1.1	Doador Falecido em Morte Encefálica.....	36
6.1.2	Doador Falecido em Morte Circulatória	36
6.2	Avaliação do doador vivo	36
6.3	Alocação de órgãos e tecidos	37
7	TRANSPLANTE RENAL.....	39
8	CONCEITO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	40
8.1	Grupos de risco para a DRC.....	40
8.2	Diagnóstico da DRC.....	41
9	SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES (SNT).....	41
10	CONCEITOS DE AUTOENXERTO, ISOENXERTO, ALOENXERTO E XENOENXERTO.....	42
11	BENEFÍCIOS DO TRANSPLANTE RENAL	42
12	IMUNOSSUPRESSORES.....	43
12.1	Rejeição aguda	44
12.2	Nefropatia crônica do enxerto	44
13	CÂNCER	45
14	Atuação do Biomédico	46
	REFERÊNCIAS.....	47
	ARTIGO REVISTA Terra & Cultura	50
	Normas da Revista Terra & Cultura (UniFil)	59

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 O Sistema Imunológico

O termo imunidade se caracteriza majoritariamente pela predisposição orgânica de buscar impedir a implantação de diferentes doenças em seus domínios. As células, tecidos e moléculas que atuam protegendo o organismo de doenças infecciosas, constituem o que é denominado didaticamente por sistema imune. E a resposta orquestrada desses elementos desencadeia a resposta imune. O sistema imune possui como principal função fisiológica a proteção orgânica, contra os microorganismos infecciosos. Os mecanismos que defendem os indivíduos contra diferentes infecções, que eliminam substâncias estranhas infecciosas ou não infecciosas, que são provenientes das nossas próprias células danificadas ou malignas (tumores), podem causar diversificadas respostas imunes, podendo provocar lesões teciduais e até mesmo doenças. Visto que as moléculas próprias que geram respostas imunes são denominadas de doenças autoimunes. Além do sistema imune proteger-nos contra as infecções, ele impede o crescimento de tumores, assim como alguns cânceres podem ser tratados através de estímulos das respostas imunes contra as células tumorais. As respostas imunes auxiliam na depuração de células mortas e também no reparo dos tecidos (Lichtman; Pillai; Abbas, 2017).

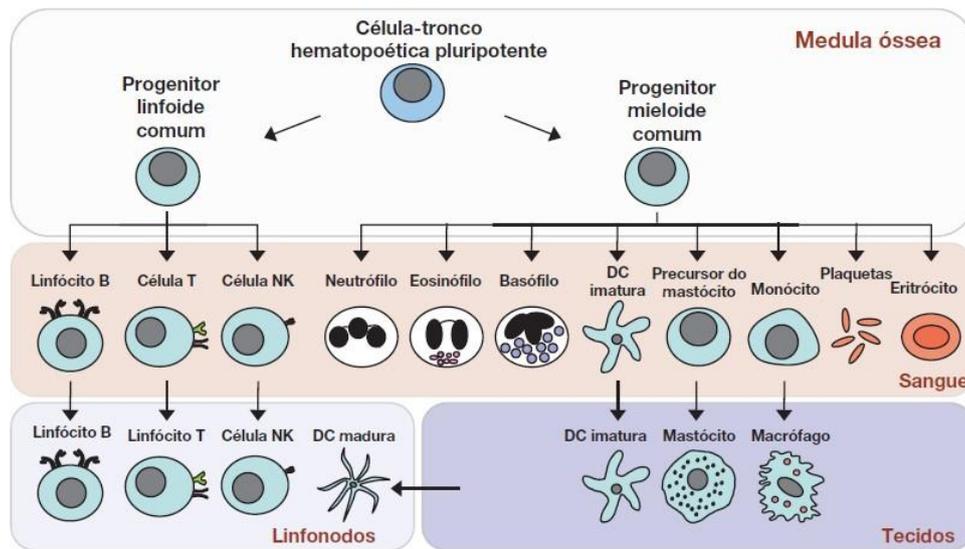
O sistema imunológico é dividido em imunidade inata e imunidade adaptativa, portanto, essas células podem ser divididas em células mielóides e células linfóides (Delves, 2018).

1.1.1 Origem das células do sistema imune

As células da linhagem mielóide e linfóide, são originadas na medula óssea através da célula-tronco hematopoiética que dão origem a um progenitor linfóide comum e a um progenitor mielóide comum que serão diferenciadas posteriormente (Figura 1).

Esse processo é titulado como hematopoese e para que o mesmo ocorra, é necessário passar por diversos fatores (Delves, 2018).

Figura 1: Representação das células do sistema imune



Fonte: Delves (2018).

1.1.2 Imunidade Inata

Os leucócitos são divididos em dois grupos: linhagem mielóide e linhagem linfoide.

As células mielóides que fazem parte da maioria das células do sistema imune inato, estão os macrófagos, monócitos, mastócitos, células dendríticas, neutrófilos, basófilos e os eosinófilos. Cada uma dessas células possui função fagocitária, em exceção dos basófilos que possuem muito pouca capacidade de fagocitose. Em contrapartida, detecta os patógenos através do PRR de membrana ou endossômico, seguida de fagocitose e consequentemente destrói os patógenos por meio das enzimas que se encontram nos grânulos intracelulares.

- **Macrófagos:** são as primeiras células que detectam a presença de um patógeno, através da produção de mediadores solúveis como as citocinas, quimiocinas, aminas vasoativas e os lipídios. Pois, por meio dessas substâncias que libera, facilita a migração dos neutrófilos até o local da infecção. Essas células são originadas dos monócitos que residem na corrente sanguínea antes de ir para os tecidos e se diferenciar em macrófagos teciduais, como por exemplo: células de Kupffer no fígado, células da microglia no encéfalo, células mesangiais nos rins, células alveolares nos pulmões e os osteoclastos no osso, entre outros. A função

efetora dos macrófagos é a fagocitose, produção de citocinas, apresentação do antígeno e formação de NET.

- Mastócitos: Os Mastócitos são derivados da medula óssea e está presente no tecido epitelial da pele e mucosas. Possui importante função na vasodilatação através da produção de histamina promovendo efeitos na vasculatura local. Sua função efetora é a produção de histamina, fatores quimiotáticos e citocinas. Quando são ativados, liberam mediadores inflamatórios como as histaminas, gerando a defesa contra as infecções causadas pelos parasitas ou efetuam a reação de doenças alérgicas. Para os mastócitos serem ativados, os anticorpos que estão na membrana se liga ao antígeno IgE (Aquino *et al.*, 2021).
- Monócitos: são células que circulam na corrente sanguínea em um período de até três dias. Após, vão para os tecidos e se diferenciam em macrófagos residentes, dependendo da localização em que está.
- Células dendríticas: são as primeiras células a serem reconhecidas e possui importância no sistema imune inato e adaptativo. A maioria dessas células residem nos tecidos, e com atividade fagocítica parecido com os macrófagos, sua função é a coleta de amostras do ambiente tecidual através da macropinocitose e fagocitose do material extracelular, processamento e apresentação dos antígenos aos linfócitos T e produção de citocinas/polarização dos linfócitos T. Em sua morfologia, há prolongamento celulares longos que é chamado de dendritos que possui a capacidade de ter ligação com o ambiente circundante.
- Neutrófilos: são constituídos por mais de 50% na corrente sanguínea, sendo responsável pela fagocitose e destruição dos microorganismos. Sua passagem para os tecidos, depende da ação que os macrófagos e os mastócitos emitem. É denominado de granulócitos por possuírem grânulos. Os neutrófilos são células esféricas com várias projeções membranosas e devido a sua morfologia nuclear, pode ser chamado de leucócitos polimorfonucleares (PMNs). No seu citoplasma, possui dois tipos de grânulos: grânulos específicos que são compostos por lisozima, colagenase e elastase. Já os grânulos azurofílicos, possui algumas enzimas e substâncias microbicidas, como a defensinas e catelicidinas.
- Basófilos: os basófilos são células que possuem grânulos e são originadas através de precursores hematopoiéticos, amadurecem na medula óssea e circulam na corrente sanguínea. Os basófilos respondem contra os parasitas, como os

helminhos, na liberação de conteúdo que possui em seus grânulos: histamina, DNAases, lipases, peroxidase, proteases e outras proteínas citotóxicas, como a proteína básica principal. Essa resposta realizada é também chamada de desgranulação e que pode causar danos ao tecido do hospedeiro. Os basófilos também expressam receptores de IgE, se liga a IgE e são ativados por meio do contato do antígeno à IgE.

- Eosinófilos: são células que procedem da medula óssea e podem ser encontradas na corrente sanguínea e nos tecidos, principalmente em mucosas do trato respiratório, gastrointestinal e geniturinário. Essas células apresentam grânulos que possui enzimas que são prejudiciais para os parasitas e para o tecido do hospedeiro. Seu número pode aumentar quando são sinalizados por meio de alguma inflamação (Aquino *et al.*, 2021).

As células da linhagem linfóide, são formadas pelos linfócitos T, linfócitos B e as células natural killer (NK).

- Linfócitos T: possuem alta capacidade de produzir receptores de linfócitos T na superfície da célula através da recombinação genética. Os receptores de células T (TCR), é específico para algumas estruturas moleculares que é também chamado de antígeno. Os linfócitos T possui funções efetoras, como: auxílio na produção de anticorpos, destruição de células infectadas por vírus e função reguladora. Além do mais, são subdivididos em linfócitos T auxiliares (Th) que contribuem para com os linfócitos B na produção dos anticorpos, citotóxicos (Tc) encarregado de destruir a células que são infectadas por vírus e os reguladores (Treg) que supervisionam ações de outras células.
- Linfócitos B: possui elevada capacidade em produzir receptores de linfócitos B (BCR) de forma específica na superfície da célula através de recombinação genética. Também chamados de anticorpos, é produzido para reconhecer certas estruturas moleculares podendo ser próprio ou não. Seu principal papel é a produção de anticorpos, entre eles estão: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD.
- Natural Killer (NK): suas funções são diversas, além de possuir grande importância no sistema imune inato e no sistema imune adaptativo, elas fiscalizam as moléculas especiais apresentadoras de antígeno, como as moléculas do MHC que se manifestam em todas as células. E sendo assim, células que possui os receptores de MHC diferentes são destruídas por meio dos receptores de NK que

são codificados pela linhagem germinativa. As células NK possui receptores para os anticorpos de maneira específica, o IgG (Delves, 2018).

A imunidade inata que também é nominada de imunidade natural ou imunidade nativa, possui resposta imediata, ou seja, reage rapidamente buscando destruir os agentes infecciosos que invadem o organismo, pois sua principal função é a proteção do indivíduo saudável (Lichtman; Pillai; Abbas, 2017).

Sua primeira linha de defesa é fornecida por barreiras epiteliais da pele, tecidos da mucosa, células e antibióticos naturais presentes no epitélio que atuam impedindo a entrada de microorganismos. Caso esses microorganismos ultrapassem essa barreira, serão acometidos pelos fagócitos, linfócitos especializados (células linfoides), que incluem as células Natural killer (NK) e proteínas plasmáticas e as proteínas do sistema complemento, reagindo assim contra os microorganismos. A imunidade inata também além de oferecer a defesa inicial, é ela quem estimula o sistema imune adaptativo, ou seja, quaisquer defeitos que esse sistema produzir, será mais fácil ficarem vulneráveis às infecções (Abbas, 2007).

Porém, o estímulo que produz é de maneira limitada. Suas principais células efetoras são os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas (CD) e células Natural Killer (NK). A fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação do sistema complemento, a síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas são mecanismos ativados por estímulos específicos encontrados em microorganismos, também chamados de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) que são reconhecidos pelos Receptores de Reconhecimento Padrão (RRP), dentre eles, os receptores Toll-like (TLRs) que são encontrados principalmente nos macrófagos, neutrófilos e nas células dendríticas (DCs) evidenciando assim sua principal função na interação do complexo antígeno e anticorpo, gerando uma resposta inflamatória (Cruvinel *et al.*, 2010).

1.1.3 Imunidade Adaptativa

As citocinas são proteínas caracterizadas como moduladores imunes e que possuem efeitos pleiotrópicos, ou seja, produzem respostas diferentes de acordo com o tecido e o ambiente que estão. Possui diversas funções reguladoras do sistema imunitário

inato e adaptativo, hematopoiese, inflamação, reparo tecidual, proliferação e diferenciação através da sinalização autócrina e parácrina.

- Sinalização Autócrina: é quando a citocina atua sobre a própria célula;
- Sinalização Parácrina: é quando a citocina atua nas células vizinhas, sem necessidade de ir para a corrente sanguínea.

As citocinas desempenham importante função na manutenção da homeostasia (equilíbrio e funcionamento normal do organismo). Modulam o desenvolvimento embrionário, comunicação do sistema imune, sistema neuroendócrino, proteção e aumento de células do sistema nervoso, reestruturação sináptica e outras funções. As classes de citocinas são: quimiocinas, interferons, interleucinas, linfocinas, fatores de necrose tumoral (TFN), neurotrofinas, fatores estimulantes de colônia e fatores de crescimento. Conforme as citocinas efetuam a resposta imune que pode favorecer ou não a inflamação, são divididas em (i) pró-inflamatórias e (ii) anti-inflamatórias.

- Pró-inflamatórias (i): encontra-se neste grupo as interleucinas 1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL36 γ , IL-36Ra, IL-37 e IL-1Hy2), interleucina 6 (IL-6, IL-11, IL-31, CNTF, CT-1, LIF, OPN, OSM); interleucina 17 (IL-17A-F, IL-25), fator de necrose tumoral (TNF- α , TNF β , BAFF, APRIL), interferon (IFN α , IFN β , IFN ω , IFN κ , IFN γ , IFN λ 1 (IL-29), IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B).
- Anti-inflamatórias (ii): já nesse grupo, está a interleucina 10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL24, IL-26, IL-28, IL-29) e interleucina 12 (IL-12, IL-23, IL-27, IL-35) (Da Silva *et al.*, 2019).

1.1.4 Principais citocinas e suas características

- Fator de Necrose Tumoral (TNF): apesar de ser uma citocina pró-inflamatória e pleiotrópica, é atribuído o desenvolvimento embrionário, resposta imune inata e adaptativa, manutenção da homeostase celular, proteção e sobrevivência de células neurais, proliferação glial, indução da síntese e liberação de outras citocinas e morte celular. Algumas células são capazes de produzir e secretar TNF como os macrófagos, monócitos, linfócitos, astrócitos, micróglia e neurônios.

- Interleucina 1 (IL-1): possui ação pleiotrópica, atua nas respostas inflamatórias e nas respostas imunes.
- Interleucina 6 (IL-6): é uma citocina pró-inflamatória produzidas por várias células: macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos, fibroblastos, células endoteliais e células da glia. Tem participação em determinados processos fisiológicos, como a proliferação celular, diferenciação, sobrevivência e apoptose. É um mediador precoce nas respostas inflamatórias, por exemplo, quando ocorre infecções, traumas, cirurgias e até mesmo queimaduras.
- Interleucina-4 (IL-4): é uma citocina anti-inflamatória que está relacionado principalmente com o desenvolvimento, sobrevivência e maturação de células B e na diferenciação e proliferação de linfócitos do tipo TH2. A IL-4 é produzida pelos linfócitos T, mastócitos, basófilos e eosinófilos e está envolvida com alguns quadros clínicos: asma, processos alérgicos e dermatite atópica. Para que atue no organismo, é preciso que seja ativada pelo receptor (IL-4R) que são encontrados nos linfócitos T e B, eosinófilos, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos nos pulmões e células endoteliais brônquicas. Existem dois grupos de IL-4R. O grupo 1 é expresso em linhagem hematopoiética e o tipo 2 em linhagem não-hematopoiética, células tumorais, como em carcinomas renais, melanomas, câncer de mama e ovário, entre outros tipos de câncer.
- Interleucina-10 (IL-10): é uma citocina anti-inflamatória com função fundamental em garantir a homeostase do sistema imunológico, regulando as citocinas TNF, IL-1 e IL-6. É responsável também por controlar a diferenciação e proliferação de macrófagos e linfócitos T e B. É produzida em maior parte pelos linfócitos T e B ativados, mastócitos e monócitos ativados.
- Neurotrofinas: são proteínas que geram efeitos no Sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP) e em outros tipos celulares. No SNC, obtém crescimento, proliferação, diferenciação, sobrevivência, mielinização e alguns outros efeitos (Da Silva *et al.*, 2019).

A imunidade adaptativa também conhecida como imunidade específica ou imunidade adquirida, se dá pela exposição constante a um mesmo microorganismo, fazendo com que a imunidade se desenvolva e se adapte a esse patógeno. (Abbas;

Lichtman; Pillai, 2023).

É ativada através de células especializadas, moléculas solúveis e linfócitos, sendo o último a principal célula envolvida na resposta imune. Os principais aspectos que definem a imunidade adaptativa é a especificidade, diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo.

- **Memória:** O sistema imunológico desenvolve respostas mais eficazes, quando é exposto ao mesmo antígeno diversas vezes. Quando o organismo é exposto pela primeira vez ao antígeno, é chamado de resposta imunológica primária que ocorre por meio dos linfócitos. Já quando é exposto por diversas vezes ao antígeno, é denominado de resposta imunológica secundária, levando a ativação dos linfócitos de memória sendo, portanto, mais eficaz que a primária.
A memória imunológica, leva o sistema imune à combater mais rápido as infecções, por ser células de longa duração produzidas na resposta primária.
- **Especialização de resposta:** o sistema imune possui capacidade de reagir a diversos microorganismos, mas não reage contra os auto-antígenos, que são substâncias antigênicas do hospedeiro.

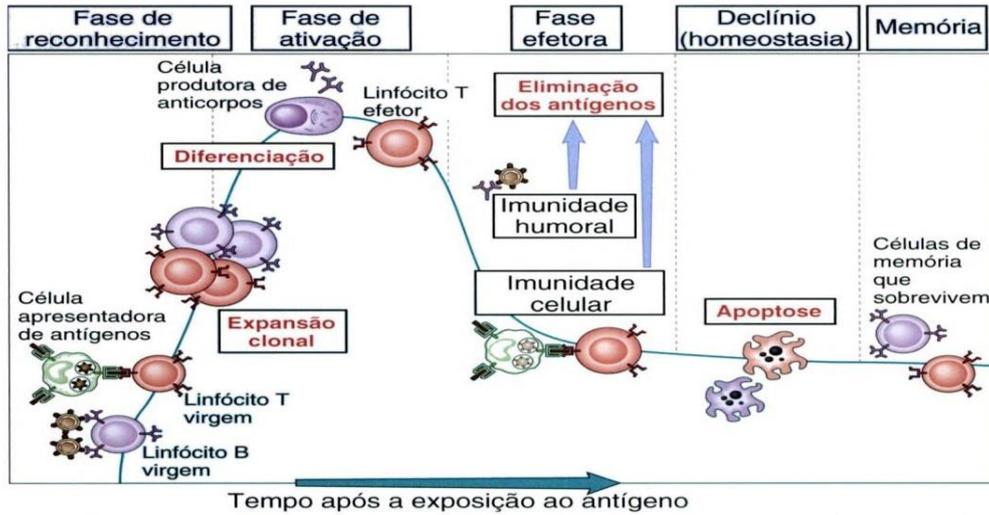
Os linfócitos do sistema imune adquirido vão produzir receptores que reconhece de maneira específica os antígenos, que são produzidas pelos microorganismos. A imunidade adaptativa é dividida em imunidade humoral e imunidade celular. A imunidade humoral é permeada por anticorpos que são produzidos pelos linfócitos B. Já a imunidade celular é mediada pelos linfócitos T que atuam na defesa contra os microorganismos intracelulares. Alguns linfócitos T irão ativar os fagócitos para destruir os microorganismos que foram ingeridos pelos fagócitos para as vesículas intracelulares. Além do papel benéfico, por outro lado, as respostas imunes anormais que causam muitas doenças inflamatórias, podem levar a mortalidade. No transplante de órgãos, a resposta imune é um obstáculo para o sucesso do transplante, pois ela é utilizada para o tratamento da insuficiência do órgão (Abbas, 2007).

De acordo com Abbas (2007) as fases da resposta imunológica são: reconhecimento do antígeno, ativação dos linfócitos, eliminação do antígeno, declínio e memória (Figura 2).

- Reconhecimento do antígeno: nessa primeira fase, linfócitos virgens, que são os linfócitos que são expostos ao antígeno pela primeira vez, reconhecem e localizam os antígenos do patógeno.
- Ativação dos linfócitos: para ocorrer essa ativação, é preciso que ocorra a ligação do antígeno aos receptores de antígenos dos linfócitos para que se inicie a resposta imunológica. Essa fase é também chamada de sinal 1. É necessário também que ocorra o sinal 2 que é induzido pelos microorganismos e pela resposta imune inata contra os patógenos, para que a resposta imune adaptativa seja efetuada pelos patógenos. Nessa fase, os linfócitos virgens passam a ser denominados de linfócitos efetores, pois irão produzir substâncias que eliminarão os antígenos. E essa ação com a ajuda do sistema imune inato na eliminação dos antígenos, é chamado de fase efetora da resposta imune.

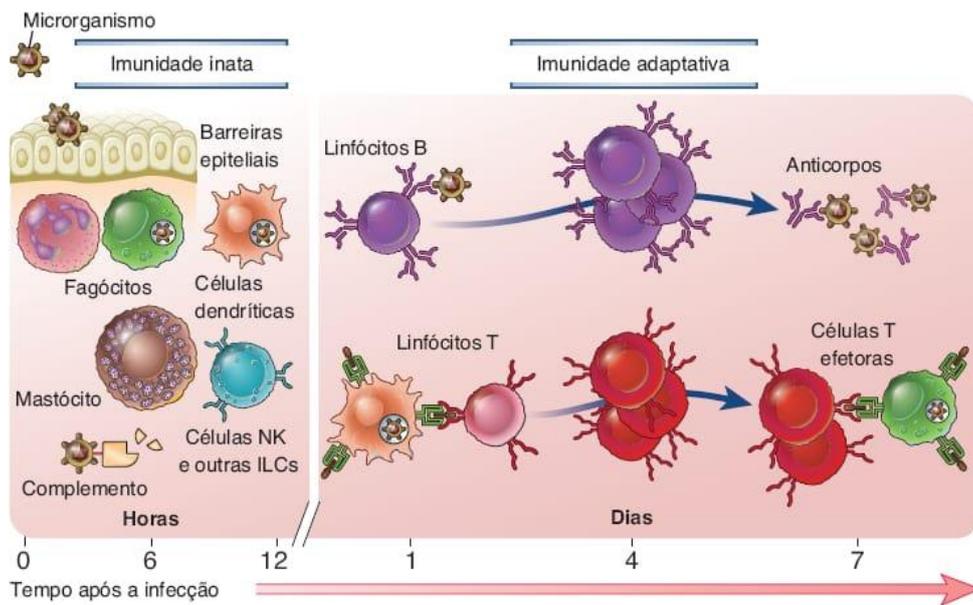
Quando é eliminada alguma infecção, o estímulo para a ativação dos linfócitos é eliminado também. Sendo assim, essas células que foram ativadas pelos antígenos morrem pelo evento de morte celular programado (apoptose) e os fagócitos fagocitam essas células. Após o término da resposta imune, os linfócitos de memória permanecem por meses ou anos e são capazes de responder de maneira rápida à uma nova exposição ao mesmo patógeno (Abbas, 2007).

Figura 2 - As fases da resposta imunológica adquirida



Fonte: Abbas (2007).

Figura 3 - Imunidade inata e adaptativa



Fonte: Abbas; Lichtman; Pillai (2023).

1.2 Antígenos Leucocitários Humanos

Os Antígenos Leucocitários Humanos do inglês Human Leucocyte Antigen (HLA) são antígenos que estão presentes nos tecidos geneticamente diferentes é

denominado antígenos de histocompatibilidade e os genes que os codificam, é chamado de genes de histocompatibilidade. A região que codifica essas proteínas é conhecida como complexo principal de histocompatibilidade do inglês major histocompatibility complex (MHC), se localiza no braço curto do cromossomo 6. Os anticorpos anti-HLA são responsáveis pela rejeição hiperaguda, aguda e crônica dos rins (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

1.3 Reatividade Contra Painel

O paciente quando encaminhado para o transplante, a primeira avaliação imunológica a ser feita é a de reatividade contra painel (PRA – panel reactive antibodies), pois esta mede a sensibilidade previa contra antígenos HLA indicando se é possível de transplante (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

1.4 Complexo principal de histocompatibilidade

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) é responsável pela expressão de proteínas em células específicas para apresentar antígenos aos linfócitos T promovendo a proliferação dessas células e por consequência induzindo a resposta imunológica própria. Essas moléculas são divididas em duas classes que apresentam características diferentes. As moléculas que formam esse complexo, são capacitadas para provocar rejeição de enxertos e o organismo pode sintetizar anticorpos anti-HLA, ou seja, reagindo contra o órgão transplantado como se fosse um corpo estranho, pois essas estruturas são únicas para cada indivíduo (Albino, 2021).

2 PATOLOGIA

A patologia se apresenta como o compartimento da ciência que estuda as causas das doenças, os mecanismos que as produzem e os locais em que ocorrem alterações nas células, tecidos e órgãos tendo relação com o aparecimento de sinais e sintomas no paciente. Assim, a patologia possui outros fatores importantes como prevenção, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento, evolução e prognóstico (Filho, 2018).

2.1 Agentes Patogênicos

2.1.1 Poluentes ambientais por metais

Chumbo: o chumbo é um metal de fácil absorção pelo organismo e que interfere no metabolismo do cálcio gerando toxicidade hematológica, esquelética, neurológica, gastrointestinal (GI) e renal. A exposição a esse metal ocorre por meio do ar, água e

alimentos contaminados. A maior parte do chumbo absorvido está nos dentes e ossos e o restante que é absorvido, permanece no sangue e tecidos moles. Em excesso no organismo se torna tóxico para os tecidos nervosos e causa um aumento da densidade óssea. É excretado do organismo através dos rins e devido a essa exposição pode levar o órgão a desenvolver danos nos túbulos proximais com inclusões intranucleares de chumbo que possivelmente causa fibrose intersticial, insuficiência renal e características sugestivas de gota saturnina.

Merúrio: assim como o chumbo, ele causa danos no sistema nervoso central (SNC), trato gastrointestinal (TGI) e os rins. A excreção do mercúrio ocorre por meio dos rins e quando o órgão é submetido a exposição desse metal, desenvolve necrose tubular aguda e conseqüentemente indo à falência.

Cádmio: é um metal tóxico principalmente para os rins e os pulmões. O cádmio pode contaminar o solo e as plantas e a ingestão em excesso através dos alimentos pode levar a uma lesão tubular renal e progredir para uma doença renal em estágio final (Kumar, 2018).

2.1.2 Poluentes ambientais por exposições industriais e agrícolas

As exposições orgânicas aos agentes tóxicos industriais ocorrem das mais diversificadas formas e intensidades. Um exemplo são os solventes orgânicos como o clorofórmio e o tetracloreto de carbono que são utilizados por todo o mundo em grandes quantidades e são encontrados em agentes desengordurantes, produtos de limpeza a seco e nos removedores de tinta. O baixo nível de exposição a esses agentes é tóxico para os rins (Kumar, 2018).

2.1.3 Lesão por Fármacos

As reações adversas as drogas (RADs) está diretamente ligado aos efeitos que os medicamentos causam após serem administrados para um tratamento. Essas reações são comuns, mas podem levar ao óbito. Alguns fármacos que possui ação antineoplásicos como penicilamina, antibióticos aminoglicosídeos, ciclosporina, anfotericina B, fenacetina e salicilatos são potentes e podem afetar os rins podendo causar diversas patologias como: glomerulonefrite, necrose tubular aguda ou doença tubulointersticial com necrose papilar. A RADs possui riscos calculados para que as doses a serem administradas alcance o efeito terapêutico máximo.

A aspirina (Ácido Acetilsalicílico) é um fármaco utilizado para inflamações crônicas. A superdosagem deste fármaco resulta em reações adversas as alterações metabólicas a princípio alcalose respiratória seguida de acidose metabólica podendo ser fatal. As misturas analgésicas de ácido acetilsalicílico e fenacetina ou o seu metabólito ativo, o acetaminofeno, quando ingeridas por vários anos, podem provocar nefrite tubulointersticial com necrose papilar renal o que é chamado de nefropatia analgésica (Kumar, 2018).

2.1.4 Lesão por Agentes Não Terapêuticos (Drogas)

As drogas são substâncias que usualmente alteram o pensamento e ultrapassam as normas terapêuticas preconizadas como seguras. A dependência e a superdosagem se apresentam como um grande problema para a saúde pública. Algumas drogas da classe dos narcóticos opióides, está a heroína. A heroína é autoadministrada pela via intravenosa ou subcutânea e seus efeitos são euforia, alucinações, sonolência e sedação. Alguns efeitos adversos da heroína esta os problemas renais como amiloidose (geralmente secundária a infecções cutâneas) e a glomeruloesclerose focal, as quais induzem uma proteinúria elevada e a síndrome nefrótica (Kumar, 2018).

2.1.5 Efeitos do tabaco

O tabagismo se apresenta como um robusto fator oncoincidiador e oncopromotor nos seres humanos, apresentando como desdobramento deletério de seu uso, diferentes neoplasias malignas na cavidade oral, laringe, esôfago, estômago, bexiga e rins, bem como algumas formas de leucemia (Kumar, 2018).

3 O SISTEMA UROGENITAL

O sistema urogenital auxilia para manter a homeostase produzindo a urina e através dela é eliminado vários resíduos metabólicos, água, eletrólitos e não-eletrólitos (Dangelo *et al.*, 2011).

Esse sistema é dividido em sistema urinário e sistema genital. Ambos são formados a partir da mesoderme intermediária. A mesoderme intermediária possui características no corpo do embrião que contribui no processo de formação das cristas urogenitais, sendo elas as massas mesodérmicas que se multiplicam produzindo protuberâncias evidenciadas na cavidade celomática. Dessas cristas, originam o

blastema nefrogênico que formará a maior parte do sistema urinário. Dessa maneira, o mesoderma intermediário dá origem à três unidades excretoras para desenvolvimento dos rins e ureteres: Pronefro, Mesonefro e Metanefro (Garcia, 2001).

O sistema urinário é formado por quatro estruturas: os rins, ureteres, bexiga e uretra. Já o sistema genital é formado pelos testículos e ovários (Moore, 2000).

- **Pronefro:** O pronefro também chamado de rim anterior, é vestigial, transitório e não funcional, ou seja, é uma estrutura que se inicia no começo da quarta semana e regride ao final da quarta semana de gestação conforme as regiões mais caudais do cordão nefrogênico progride. Pelas poucas células que o constituem, são chamadas também de nefrôtomos na região cervical (Schmitz, 2009).
Os ductos que se formam, progridem em direção caudal e se abrem na cloaca. E a maior parte desses ductos são utilizadas pelo rim que se sucede e de acordo com que se localizam, recebem diferentes denominações, como na porção cranial é conhecido por ducto pronéfrico e na porção média e caudal, é chamado de ducto mesonéfrico ou de wolff.
- **Mesonefro:** É conhecido como rim médio, mas também nominado de mesonefro. Essas unidades originam-se da mesoderme intermediária na proporção que o pronefro se degenera (Garcia, 2001).
O agrupamento de células do cordão nefrogênico, viram vesículas mesonéfricas e ao decorrer, começa a aparecer os túbulos mesoenféricos adquirindo o formato de S, que são chamados de ducto mesonéfrico. As extremidades que não possuem esses túbulos, possui tufos de capilares que se invaginam formando a cápsula de Bowmann e o aglomerado que se estrutura é chamado de glomérulo. Esse conjunto é designado de corpúsculo renal (Moore, 2000). Na metade do segundo mês, é desenvolvido dois rins, sendo um em cada lado da cavidade abdominal.
- **Metanefro:** O metanefro ou rim permanente, se desenvolve na quinta semana de gestação, porém, torna-se funcional seis semanas depois. Durante o tempo em que o metanefro se desenvolve, o mesonefro vai regredindo. O metanefro é desenvolvido na região pélvica e constituído por duas partes embriológicas: broto utérico e blastema metanefrogênico.

- Broto utérico (sistema coletor): Aparece na quarta semana e dará origem ao ureter, pelve renal, cálices e túbulos coletores. A parte proximal é alongada para formar-se o ureter e a parte distal se alarga formando a pelve renal que posteriormente, se divide nos cálices maiores que atravessam o blastema metanefrogênico originando novas subdivisões que se ramificam formando 13 gerações. Os cálices maiores vão se transformar em cálices menores da pelve renal a partir do momento em que absorver ductos da terceira e quarta geração. Os túbulos coletores são desenvolvidos da quinta geração em diante (Garcia, 2001). Aglomerados de células formam pequenas vesículas denominadas de vesículas metanéfricas que logo depois, dão origem aos túbulos renais que após se desenvolverem são invaginadas pelos glomérulos. O corpúsculo renal e os túbulos contorcidos formam os néfrons. O túbulo metanéfrico, origina o túbulo contorcido proximal e distal e a alça de Henle (Moore, 2000).
- Blastema metanefrogênico (sistema excretor): Na medida em que os túbulos coletores se ramificam, um amontoado de células mesenquimais da mesoderme metanefrogênica origina grupos celulares ao lado desses túbulos que subsequente distinguem-se formando pequenas vesículas renais. E essas vesículas renais dão origem aos túbulos com formato de S. A extremidade distal do túbulo S se liga com o túbulo coletor formando uma junção. Já a extremidade proximal, é ligada pelos glomérulos que estão se formando, originando a capsula de Bowman. O alongamento do túbulo renal tem como consequência a formação do túbulo contorcido proximal e distal e a alça de Henle (Garcia, 2001).

3.1 Rim

Os rins são órgãos pares e em sua forma macroscópica, possuem o formato de grão de feijão com duas bordas: convexa e côncava. Na superfície côncava está situado o hilo que possui vasos sanguíneos, nervos e também cálices que posteriormente darão origem a pélvis renal (Junqueira, 1999). Cada rim pesa aproximadamente 150g e está localizado na cavidade retroperitoneal (Schmitz, 2009). Os rins são considerados órgãos excretores, reguladores e endócrinos que desempenham diversas funções, entre elas:

- Excretoras: eliminar através da urina em quantidades adequadas substâncias nocivas ou em excesso no organismo;
- Endócrinas: sintetizam e secretam os hormônios: renina, eritropoietina e 1,25-dihidroxicolecalciferol (Costanzo, 2018).
- Reguladoras: regular a osmose das concentrações de soluto e água nos líquidos corporais (Dos Santos; Márcio e José Quintans Júnior, 2010).

Os rins apresentam três regiões principais em um corte sagital mediano:

- Córtex: região externa, que se localiza logo abaixo da cápsula renal com aspecto granular;
- Medula: região central e está dividida em medula externa e medula interna que tem o formato piramidal denominadas de pirâmides renais.
- Papila: é a extremidade mais interna da medula interna e esvazia-se em estruturas em forma de bolsa denominadas cálices menores e maiores, que são extensões do ureter.

A urina dos rins segue para os ureteres até a bexiga para ser armazenada e posteriormente ser eliminada através da uretra (Costanzo, 2018).

3.1.1 Néfron

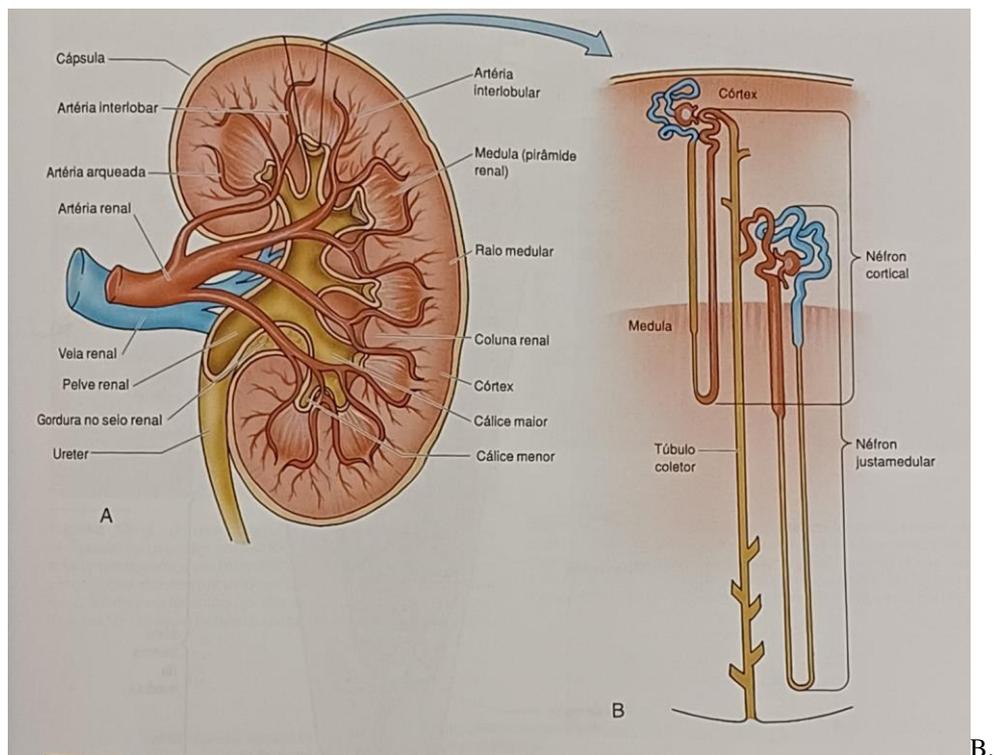
Os néfrons são considerados a unidade fundamental para o funcionamento dos rins. Cada rim contém aproximadamente 1.250.000 néfrons. Um néfron consiste em um glomérulo e um túbulo renal. O glomérulo é uma rede de capilares glomerulares que surgem da arteríola aferente. Esses capilares são envolvidos por uma cápsula denominada cápsula de Bowman ou espaço de Bowman localizada na primeira porção do néfron (Figura 4).

O sangue chega pela arteríola aferente que é ultrafiltrado pelos capilares glomerulares para dentro da cápsula de Bowman sendo a primeira etapa para a formação da urina. Já o restante do néfron é uma estrutura tubular que são revestidas por células epiteliais que fazem o processo de reabsorção e secreção. O sangue deixa os capilares glomerulares pelas arteríolas eferentes, que fornecem sangue para os capilares peritubulares que circundam os néfrons. Solutos e água são reabsorvidos pelos capilares peritubulares, e alguns poucos solutos são secretados desses capilares para dentro dos túbulos renais.

Os néfrons são formados pelos segmentos a partir da cápsula de Bowman: túbulo contorcido próximal, túbulo reto proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e os ductos coletores.

Existem dois tipos de néfrons que são denominados de acordo com sua localização: néfrons corticais superficiais e os néfrons justamedulares (Figura 4). As características dos néfrons corticais superficiais são: glomérulos situados na porção mais externa do córtex renal e alças de Henle curtas, que descem até a medula externa e a taxa de filtração glomerular (TFG) é menor. Já os néfrons justamedulares possui glomérulos maiores em relação aos corticais superficiais, situam-se próximo a borda corticomedular, a TFG é maior e as alças de Henle são longas que descem profundamente até a medula interna e papila sendo essenciais para a concentração da urina (Gartiner; Hiatt, 2007).

Figura 4 - A, Rim em corte longitudinal ilustrando sua morfologia e circulação. B, disposição dos néfrons corticais e justamedulares



Fonte: Gartiner; Hiatt (2007).

Mensuração da Taxa de Filtração Glomerular: a TFG é mensurada pela depuração de um marcador glomerular e possui três características:

- 1º: Deve ser livremente filtrado por meio dos capilares glomerulares, sem restrições de tamanho ou carga;
- 2º: Não pode ser reabsorvido ou secretado pelo túbulo renal;
- 3º: Quando infundido, não pode alterar a TFG.

Glomérulo renal: solutos pequenos como Na^+ , K^+ , Cl^- ou HCO_3^- são livremente filtrados por meio da barreira glomerular. Já os solutos grandes como as proteínas plasmáticas, afeta a filtração porque o tamanho molecular desses solutos é semelhante aos diâmetros dos poros e fendas.

Túbulo contorcido proximal: neste segmento, creatinina, íons bicarbonato, íons de sódio e cloreto, glicose, aminoácidos, proteínas e água presentes no ultrafiltrado glomerular são reabsorvidos pelas células do túbulo proximal. E elimina também solutos orgânicos, drogas e toxinas que precisam ser excretadas do organismo rapidamente.

Alça de Henle: os segmentos delgados da alça de Henle possui três segmentos:

- **Segmento delgado descendente:** tem essa denominação por ser a região continua da alça com a porção reta do túbulo proximal. Essa porção descendente é permeável a água por possuir vários canais de aquaporina- 1 e solutos pequenos como sódio, uréia, cloreto e outros íons.
- **Segmento delgado ascendente:** é a região que liga a alça de Henle com a porção reta do túbulo distal. Sendo essa porção da alça de Henle moderadamente permeável a água.

Túbulo contorcido distal: os túbulos contorcidos distais são mais curtos em relação aos túbulos contorcidos proximais e são impermeáveis a água e uréia. O túbulo contorcido distal é subdividido em três regiões: porção reta que é segmento ascendente da alça de Henle que também é denominada de segmento espesso ascendente da alça de Henle e o túbulo contorcido distal. Entre essas duas porções está a mácula densa que é uma região modificada do túbulo distal onde o segmento espesso ascendente da alça de Henle passa próximo ao corpúsculo renal, se insere entre as arteríolas eferentes e aferentes.

Túbulos coletores: este segmento é impermeável a água, mas quando em contato com o hormônio antidiurético (ADH), torna-se permeável a água. Ou seja, ausência de ADH a urina é volumosa e hipotônica e presença de ADH a urina é mais concentrada e em menor volume. O mesmo ocorre com a uréia até certo grau. O ultrafiltrado glomerular que entra no túbulo coletor é modificado e levado para as papilas renais. Os túbulos coletores possuem três regiões: cortical, medular e papilar.

Os túbulos corticais se localizam nos raios medulares e constituídos de dois tipos celulares cúbicos: células principais e intercalares.

As células principais possuem vários canais de aquaporina- 2 que são sensíveis ao hormônio antidiurético (ADH), o que torna permeável a água. As células intercalares são de dois tipos: A e B. O tipo A possui em sua membrana H^+ - ATPase auxiliando no transporte de H^+ para o lúmen tubular acidificando a urina. O tipo B na sua membrana basolateral possui H^+ - ATPase que atua no processo de reabsorção de H^+ e secreção de HCO_3^- .

Túbulos coletores medulares: são mais calibrosos, pois são formados da união de vários túbulos coletores corticais.

Túbulos coletores papilares: estes ductos são de maior calibre e formados a partir de vários túbulos coletores medulares que abrem na área crivosa da papila renal para eliminar a urina que são transportadas no interior dos cálices menores dos rins (Gartiner; Hiatt, 2007).

3.1.2 Marcadores da Taxa de Filtração Glomerular

- Inulina: É um marcador glomerular padrão ouro, é livremente filtrada pelo glomérulo e não é reabsorvida e nem secretada;
- Creatinina: é livremente filtrada e secretada em pequenas quantidades;
- Nitrogênio Uréico no Sangue (BUN) e Concentração Sérica de Creatinina: são filtrados pelos capilares glomerulares.

A avaliação da função renal pode ser realizada utilizando biomarcadores, como a creatinina, proteinúria, albuminúria, cistatina C e a filtração glomerular (FG) (Bastos; Bregman; Kirsztajn, 2010).

3.2 Ureter

O ureter tem como principal função levar a urina dos rins até a bexiga urinária. São formados pela mucosa, túnica muscular e tecido conjuntivo (túnica adventícia).

Mucosa: possui pregas que vão se projetar no lúmen quando o ureter estiver vazio, caso isso não ocorra por possuir obstrução, não estarão presentes.

Túnica muscular: são formadas através de duas camadas de células musculares lisas.

Tecido conjuntivo (túnica adventícia): é formada juntamente com a cápsula do rim e o tecido da parede da bexiga. Para que a urina chegue até a bexiga urinária, os músculos das paredes dos ureteres irão contrair formando o que chamamos de movimentos peristálticos (Gartiner; Hiatt, 2007).

3.3 Bexiga Urinária

Entre a quarta e sétima semana de desenvolvimento, a cloaca é dividida pelo septo urorretal em reto posterior e seio urogenital. Inicialmente, a bexiga é continua com o alantoide que apresenta base dilatada. O seio urogenital se divide em três segmentos: segmento cefálico vesical dilatado que é onde se forma a bexiga urinária, segmento médio pélvico estreito que forma a uretra e o segmento caudal fállico que também denominado de seio urogenital definitivo que nas mulheres é responsável por formar parte da uretra e o vestíbulo, enquanto que nos homens forma a uretra peniana (Garcia, 2001).

3.4 Uretra

Sua principal função é eliminar a urina produzida pelo organismo levando da bexiga urinária para fora do corpo (Gartiner; Hiatt, 2007). A uretra ambos os sexos, é formada a partir da endoderme do seio urogenital. A parte distal da uretra na glândula do pênis é gerado a partir de células ectodérmicas que cresce da extremidade da glândula se unindo a uretra esponjosa. Desse modo, o epitélio da parte final da uretra é originário da ectoderme superficial. Já o tecido conjuntivo e o músculo liso da uretra feminina e masculina são provenientes do mesênquima esplâncnico (Moore, 2000).

4 TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

O sistema imunológico é capacitado para diferenciar o próprio do não próprio. Uma vez que tenha reconhecido algo estranho, o sistema imunológico segue seu objetivo

principal: destruir o material estranho, seja um microrganismo ou seu produto, uma substância presente no ambiente ou uma célula tumoral. Isso se torna indesejável em alguns casos, no transplante de órgãos, tecidos ou células. A rejeição do transplante de órgãos ocorre por que determinantes de MHC do doador e do receptor são diferentes, sendo destruídos pelos mecanismos imunológicos (Coico; Sunshine, 2010).

4.1 Tipos de rejeição

Vários mecanismos imunológicos contribuem para a rejeição do órgão transplantado e as rejeições ao alotransplante se classificam em três categorias principais:

1º rejeição hiperaguda: ocorre em poucos minutos ou horas após realizado o transplante, causado pelos anticorpos pré-formados por antígenos MHC incompatíveis;

2º rejeição aguda: ocorre em um receptor que não tenha sido previamente sensibilizado ao transplante. A rejeição aguda é experimentada comumente por indivíduos que recebam tecido errado ou por receptores de aloenxerto que recebam tratamento imunossupressor insuficiente para prevenir a rejeição.

3º rejeição crônica: é causada tanto pela imunidade humoral quanto pela mediada por células, podendo ocorrer meses ou anos após o tecido transplantado ter assumido sua função normal. Nesse caso, quando chega a esse ponto, a terapia imunossupressora é inútil podendo não conseguir salvar o enxerto (Coico; Sunshine, 2010).

No transplante humano, para reduzir a imunogenicidade do enxerto entre o doador e o receptor tem-se realizados testes clínicos, tais como a tipagem sanguínea ABO; a determinação de alelos de HLA expressos em células do doador e do receptor; e a prova cruzada que consiste em detectar anticorpos pré-formados do receptor que se ligam aos antígenos dos leucócitos de um doador identificado. Para evitar a rejeição hiperaguda dos transplantes, os antígenos do grupo sanguíneo ABO do doador devem ser compatíveis com o receptor, sendo esse teste crucial, pois a incompatibilidade entre os anticorpos IgM e os antígenos do grupo sanguíneo ABO resultará em rejeição. No transplante renal, quanto maior for a compatibilidade dos alelos de MHC entre o doador e o receptor, melhor a sobrevida do enxerto. Embora a compatibilidade de HLA tenha sido mais significativa antes dos fármacos imunossupressores serem rotineiramente utilizados, atualmente os dados mostram uma sobrevida maior dos enxertos quando doador e receptor tem mais compatibilidade de alelos do HLA (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

Para que o organismo funcione corretamente, é necessário que todas as funções fisiológicas estejam em homeostase, ou seja, em equilíbrio. E quando isso não ocorre, surgem o que é chamado de processo patológico que são alterações estruturais, bioquímicas e funcionais nas células, tecidos e órgãos. Em um processo patológico, alguns eventos são evidenciados:

- Alterações morfológicas: são alterações que ocorre nas células e em suas estruturas podendo ser observadas de maneira macroscópicas ou microscópicas.
- Alterações moleculares: acontece através de uma desproporção na concentração de substâncias no organismo em que é possível ser detectado essa alteração utilizando métodos bioquímicos e moleculares.
- Alterações funcionais: essas alterações acomete os órgãos e sistemas que por sua vez, pode causar comprometimento e perda da função dos mesmos.

Quando ocorre um processo patológico, vai passar por quatro estágios. No primeiro estágio inicia-se por uma causa que é o agente agressor. No segundo estágio dá-se o período de incubação, período em que o indivíduo ainda não manifestou a doença. Já no terceiro estágio, ocorre a manifestação dos sintomas, porém são inespecíficos. Esse processo é também chamado de período prodômico. No quarto estágio, é denominado de período estado, ou seja, é quando a doença já está estabelecida definitivamente com os sinais e sintomas. A ação dos agentes agressores é feita por dois mecanismos: ação direta: através de alterações moleculares e morfológicas e ação indireta: por meio de mecanismos que permitem adaptações, impedindo assim danos no organismo. Pois quando há algum agente agressor, mecanismos de defesa são acionados para eliminar os invasores podendo ocasionar lesões no organismo. As lesões podem ser classificadas em três grupos:

- Lesões exógenas: são lesões que vem do meio ambiente, como contaminações e doenças infecciosas.
- Lesões endógenas: lesões do próprio organismo, como as doenças autoimunes.
- Lesões idiopáticas: são lesões inespecíficas.

Na evolução de uma doença, pode gerar duas condições: as lesões reversíveis e as lesões irreversíveis sendo considerado o final da morte celular.

- Lesões reversíveis: possui capacidade em voltar a homeostasia.

- Lesões irreversíveis: não possui capacidade em voltar as funções normais, sucedendo em alteração morfológica da célula e óbito (Teixeira, 2003).

4.2 Morte Celular

Quando o organismo se torna incapaz de se adaptar e manter as funções vitais (homeostasia), acaba gerando morte celular. A morte celular é decorrente de quatro mecanismos atuando de maneira independente ou em conjunto: rompimento/lesões da membrana celular, interferência na produção de ATP, fatores inibitórios na síntese de proteínas e lesões que alteram o DNA (Teixeira, 2003).

4.2.1 Necrose

Morte celular no organismo vivo decorrente de agressões que são suficientes para interromper as funções vitais. Microscopicamente, é visto três alterações: Cariólise: diminuição da cromatina, Cariorréxis: fragmentação do núcleo, e picnose: diminuição do tamanho do núcleo. Os mecanismos que estão envolvidos no processo de desenvolvimento de necrose são: lesões que impactam na integridade da membrana plasmática, lesões que interfiram na produção de ATP e respiração celular, inibição da síntese de proteínas, processos lesivos que alterem a constituição do DNA.

A evolução da necrose se dá a partir de células mortas e autolisadas que se comportam como um corpo estranho fazendo com que o organismo responda a fim de reparar o tecido. A gangrena é uma forma de evolução da necrose devido a ação de agentes externos sobre a área necrosada. Esse processo é chamado de apodrecimento do tecido, pois foi contaminado por microorganismos (Teixeira, 2003).

4.2.2 Apoptose

É a morte celular programada que ocorre com o organismo em homeostase, pois para que a apoptose aconteça, precisa de energia. A apoptose acomete as células individualmente e fragmentando os envoltórios da membrana formando os corpos apoptóticos. Os mecanismos que estão envolvidos em sua formação é a diminuição do núcleo, condensação da cromatina, fragmentação do citoplasma e a formação dos corpos

apoptóticos que são formados a partir das caspases. Posteriormente, os corpos apoptóticos serão fagocitados pelos macrófagos e eliminados (Teixeira, 2003).

4.2.3 Adaptações celulares

Estão relacionadas as ações indiretas que permitem realizar modificações nas células impedindo a morte celular e lesões irreversíveis (Teixeira, 2003).

5 IMPORTÂNCIA DO PROCESSO DOAÇÃO - TRANSPLANTE

A substituição de órgãos que perderam sua função no organismo vem sendo uma alternativa de tratamento para uma melhor qualidade de vida para as pessoas que possui alguma doença irreversível em estágio terminal com resultados positivos (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), pode se beneficiar do transplante pessoas com doenças crônicas ou agudas, cujos tratamentos já esgotaram as possibilidades de recuperação e que cuja única alternativa seja a substituição do órgão ou tecido afetado e para as quais o transplante seja uma indicação formal e uma possibilidade terapêutica vantajosa (BRASIL, [s.d]).

A sobrevida de pacientes submetidos ao transplante renal tem sido superior à 95% e 90% dos demais órgãos. Com isso, os transplantes têm se tornado mais flexível e levando assim, ao aumento do número de receptores. Porém, o aumento desses receptores não é proporcional ao aumento para a doação de órgãos para o transplante, pois muitos morrem na fila de espera de transplantes.

Os órgãos para realizar o transplante, podem ser de doadores vivos ou falecidos - sendo a maior parte por morte encefálica e doadores em morte circulatória (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

6 CLASSIFICAÇÃO DOS DOADORES DE ÓRGÃOS

6.1 Doador vivo

Possui algumas limitações, além de estar exposto à alguns riscos na remoção de todo o órgão ou parte dele. Os órgãos a serem doados podem ser: rins, partes do fígado e parte do pulmão de dois doadores para um receptor (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

De acordo com a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, Art. 2º A realização de transplante ou enxertos de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano só poderá ser

realizada por estabelecimento de saúde, público ou privado, e por equipes médico-cirúrgicas de remoção e transplante previamente autorizados pelo órgão de gestão nacional do Sistema Único de Saúde (SUS).

Parágrafo único. A realização de transplantes ou enxertos de tecidos, órgãos e partes do corpo humano só poderá ser autorizada após a realização, no doador, de todos os testes de triagem para diagnóstico de infecção e infestação exigidos em normas regulamentares expedidas pelo Ministério da Saúde.

3º Só é permitida a doação referida neste artigo quando se tratar de órgãos duplos, de partes de órgãos, tecidos ou partes do corpo cuja retirada não impeça o organismo do doador de continuar vivendo sem risco para a sua integridade e não represente grave comprometimento de suas aptidões vitais e saúde mental e não cause mutilação ou deformação inaceitável, e corresponda a uma necessidade terapêutica comprovadamente indispensável à pessoa receptora.

4º O doador deverá autorizar, preferencialmente por escrito e diante de testemunhas, especificamente o tecido, órgão ou parte do corpo objeto da retirada (BRASIL, [s.d]).

6.1.1 Doador Falecido em Morte Encefálica

A Lei nº 9.434/1997, conhecida como a “**Lei dos Transplantes**”, estabelece que a doação de órgãos após a morte só pode ser realizada quando for constatada a morte encefálica (BRASIL, [s.d]).

6.1.2 Doador Falecido em Morte Circulatória

É a morte declarada de acordo com o critério cardiovascular que não possui reversão das funções circulatórias e respiratórias como: não responsividade, apnéia e cessação permanente da circulação (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

De acordo com o Ministério da Saúde quando ocorre morte por parada cardiorrespiratória, pode ser doado apenas a córnea, pele e ossos (BRASIL, [s.d]).

6.2 Avaliação do doador vivo

A doação de órgãos realizada com doador vivo é de suma importância em transplantes renais. A avaliação clínica é extremamente indispensável, seja em doador vivo ou falecido e um dos critérios a serem realizados é a avaliação da compatibilidade do sistema sanguíneo ABO, histocompatibilidade imunológica entre o receptor e o doador

e a avaliação renal do doador vivo utilizando a tomografia computadorizada (TC) em espiral, a angiografia por ressonância magnética (RM) para a avaliação anatômica das artérias renais e a taxa de filtração glomerular (TFG). É essencial para a doação do rim que os rins dos doadores estejam em condições favoráveis, ou seja, livres de doenças ou deformidades.

Segundo a Sociedade Européia de Nefrologia e Transplante Renal, é recomendado que seja feito a tipagem molecular para o antígeno de leucócitos humanos (HLA) entre os receptores e os doadores para evitar erros na seleção do antígeno HLA. É recomendado também que o doador faça exercícios físicos, percam peso e parem de fumar. Fatores de risco relacionados ao doador como hipertensão, obesidade, proteinúria, intolerância à glicose e hematúria, não são aceitos para realizar doações de órgãos conforme a recomendação da Sociedade Européia de Nefrologia (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

6.3 Alocação de órgãos e tecidos

A busca por órgãos para os transplantes é ainda um grande desafio. Para que não seja cometida nenhuma injustiça com os pacientes que aguardam na fila de transplante, alguns princípios foram adotados, como:

1º O princípio da urgência: prioridade para os pacientes com maior necessidade, cuja vida está em risco.

2) O princípio da eficácia ou da utilidade médica: aloca órgãos para maximizar os resultados, usando fatores como compatibilidade de antígeno de leucócitos humanos (HLA), idade do receptor, complicações da doença ou outras doenças associadas.

Esses princípios usam valores médicos para definir a alocação dos órgãos obtidos.

3) O princípio da fidelidade: médicos formam relações de confiança com seus pacientes e acabam advogando em seu favor. Isso pode causar injustiça quando o médico é responsável por outros pacientes no programa, com os quais não tem o mesmo grau de ligação. Esse princípio é fundamentalmente baseado na relação profissional.

4) O princípio da “loteria”: seleção aleatória baseada em sorteio. Esse princípio nega o conhecimento científico e o valor de testes, como o HLA. Pacientes, por outro lado, poderiam aceita-lo.

5) O princípio do tempo em lista: os órgãos devem ser alocados para os pacientes em lista há mais tempo; porém, nega a urgência da necessidade.

6) O princípio da capacidade de pagar: mesmo quando os programas são financiados pelo governo, pode haver caminhos sutis para pacientes influentes obterem prioridade.

Em alguns países em desenvolvimento, a habilidade em pagar é um fator importante para a alocação.

7) O princípio do valor social: quando programas são financiados por fundos públicos, essa forma de seleção é inaceitável.

8) O princípio do “squeaky wheel”: pode ser definido como “bem social obtido por promoção ativa dos interesses de uma pessoa, de um grupo ou de uma agência específica, sem relação primária com a justiça distributiva”.

9) O princípio das necessidades do programa: quando o programa de transplante necessita obter sucesso para manter seus fundos. Esse princípio pode ser um viés de seleção de pacientes de menor risco, usando o princípio de utilidade, mais para o programa do que para o paciente.

10) O princípio da política pública macroalocativa: este é um determinante nos programas de transplante de órgãos no setor público. Não é sensível às necessidades dos indivíduos, mas constitui a base da justiça distributiva em locais onde o cuidado de saúde não é a única consideração. Os médicos geralmente não estão envolvidos nesse nível de política pública (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

Há também alguns princípios éticos, como: equidade, justiça, beneficência e utilidade.

Fatores utilizados na alocação de órgãos

Fatores médicos: O grupo sanguíneo ABO, a tipagem HLA (compatibilidade HLA entre o doador e o receptor), resultado da prova cruzada, parâmetros de tamanho corporal, resultado da sorologia viral, a idade do receptor e do doador, o tempo de isquemia fria, a urgência do receptor e a sensibilização HLA.

A tipagem HLA (utilizada quase exclusivamente nos modelos de alocação de rim), o resultado da prova cruzada, o grupo sanguíneo ABO e os parâmetros do tamanho

corporal (utilizados nos modelos de alocação dos órgãos torácicos e do fígado) são avalizados pelo princípio da utilidade médica; a urgência, o tempo em lista, a sensibilização HLA e os aspectos geográficos pertencem ao princípio da justiça.

Fatores não médicos: O tempo em lista de espera, a área geográfica do doador e do receptor, a atividade do centro de transplante e os aspectos logísticos (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

7 TRANSPLANTE RENAL

O transplante renal é a substituição do rim que tem como objetivo reestabelecer sua função e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, tendo mais liberdade sem a necessidade, em casos mais graves, de sessões frequentes de diálise (Garcia; Pereira; Garcia, 2015).

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), quando os rins já não funcionam de maneira correta, pode ser necessário que o paciente tenha que fazer a diálise e talvez, o tratamento seja para o resto da vida caso não haja possibilidade de um transplante renal. E a cada ano, cerca de 21 mil brasileiros tenham que iniciar o tratamento por diálise peritoneal ou hemodiálise (BRASIL, [s.d]).

A insuficiência renal é caracterizada pela incapacidade dos rins de filtrarem o sangue de forma eficiente e eliminar de forma hábil seus metabólitos como ureia ou creatinina que podem se acumular no organismo quando os rins não estão funcionando bem. A insuficiência renal pode se apresentar dentro de um formato denominado agudo ou crônico, dependendo de alguns fatores como características, reversibilidade e desfecho.

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida pela redução das funções renais que se mantém por períodos variáveis resultando na incapacidade de manter a homeostase e realizar suas funções básicas.

A insuficiência renal crônica (IRC) é considerada a fase mais avançada da doença renal, capaz de comprometer todo o rim inclusive as suas funções de maneira irreversível que requer a terapia renal substitutiva (TRS) como o transplante renal para a sobrevivência do paciente. Os principais fatores que contribuem para esta patologia incluem a hipertensão arterial e o diabetes. Conforme o tipo de transplante e o período de aparecimento, as

rejeições podem ser hiperagudas, agudas e crônicas, que levam a um declínio da sobrevida do enxerto (Toaldo *et al.*, 2020).

A Doença Renal Crônica (DRC) teve uma alta incidência e prevalência o que tornou - se um problema de saúde pública mundial (Brahm, 2012).

A DRC é definida como presença de anormalidades da estrutura ou função dos rins presentes por mais de três meses que implicam na saúde (Porto *et al.*, 2017).

Os rins são órgãos essenciais para que o organismo mantenha a homeostase e quando sua função está diminuída, os outros órgãos serão comprometidos. Sua função é avaliada pela filtração glomerular (FG) e na DRC é possível observar a diminuição da FG, pois estão relacionadas a perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas do rim. Quando os valores da FG são inferiores a 15mL/min/1,73m², é denominado de falência funcional renal (FFR), sendo o estágio mais avançado da DCR. Os pacientes que tem DRC surgem complicações indesejadas que são decorrentes da perda da função dos rins como: anemia, acidose metabólica, alteração do metabolismo mineral e desnutrição, óbito consequentes de causas cardiovascular (DCV) e FFR (Bastos; Bregman; Kirsztajn, 2010).

8 CONCEITO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Sociedade Brasileira de Nefrologia definiu a DRC baseando-se em alguns critérios:

- Lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da FG, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda de exames de imagem;
- FG <60 mL/min/1,73 m² por um período igual ou superior a três meses com ou sem lesão renal (Bastos; Bregman; Kirsztajn, 2010).

8.1 Grupos de risco para a DRC

Os grupos que são suscetíveis a desenvolver DRC são: diabéticos, idosos, pacientes com doença cardiovascular (DCV), familiares de pacientes que são portadores de DRC e pacientes que faz o uso de medicações nefrotóxicas (Bastos; Bregman; Kirsztajn, 2010) e hipertensos (pois os rins regulam as concentrações de sódio e os líquidos no organismo e quando os rins falham e não cumprem com as funções vitais, a

pressão sanguínea aumenta causando edema. Atuam secretando a renina que é responsável por elevar a pressão sanguínea e quando não há o funcionamento correto, essa substância é produzida em excesso) (BRASIL, [s.d]).

8.2 Diagnóstico da DRC

- **Avaliação da filtração glomerular**

A filtração glomerular é a melhor medida para avaliar o funcionamento dos rins. Seus níveis estão de acordo com a idade, sexo e massa muscular. A FG é determinada pela dosagem de creatinina sérica (Crs) ou pela depuração da creatinina com urina de 24 horas. A FG diminui com a idade sendo um processo normal, porém FG menor que 60mL/min/1,73m² representa diminuição de aproximadamente 50% da função renal normal e esses valores diminuídos aumenta a prevalência das complicações da DRC. Os baixos níveis de FG pode ser também uma evolução adversa da DRC, como óbito e doença cardiovascular. Sendo assim, conforme a FG diminui com a idade, a probabilidade de desenvolver DRC em idosos aumenta.

- **Avaliação da lesão do parênquima renal**

O comprometimento do parênquima renal é confirmado por marcadores de lesão renal, sendo eles: proteinúria, albuminúria, anormalidades no sedimento urinário (hematúria e leucocitúria), alterações nos exames de imagem e alterações bioquímicas no sangue e urina. A excreção de proteínas na urina é normal, porém quando eliminadas em grandes quantidades, torna-se um problema podendo ser uma DRC diabética, glomerulopatias primárias e secundárias ou até mesmo hipertensão arterial (Bastos; Bregman; Kirsztajn, 2010).

- **Avaliação por imagem**

Exames de imagem podem ser realizados, como os raios-X simples de abdômen, ultrassonografia dos rins e vias urinárias ou tomografia, podem ser utilizadas para identificar pacientes com DRC (BVS, [s.d]).

9 SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES (SNT)

O SNT é o órgão responsável pela política de transplantes no Sistema Único de Saúde (SUS). Esse sistema foi criado em 1997 e tem como objetivo principal atuar na

política de doação-transplante buscando a confiabilidade do sistema e a assistência de qualidade ao cidadão brasileiro.

A CNCDO é o órgão executivo que coordena todas as atividades de transplante, como a procura e o transplante no âmbito estadual e na administração das listas de receptores e distribuição dos órgãos. A Lei nº 9434 de 4 de fevereiro de 1997, conhecida como a “Lei dos Transplantes”, regulamentada pelo Decreto nº 9175 de 18 de outubro de 2017, é exercido pelo Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT) é responsável pelo regulamento, monitoramento e o controle de todo o processo de doação e no transplante de órgãos que são realizados no País (BRASIL, [s.d]).

10 CONCEITOS DE AUTOENXERTO, ISOENXERTO, ALOENXERTO E XENOENXERTO

Segundo Delves (2018) as definições de Autoenxerto, Isoenxerto, Aloenxerto e Xenoenxerto são:

- Autoenxerto: é o tecido reimplantado no doador original.
- Isoenxerto: é o enxerto entre indivíduos singênicos (i. e., de constituição genética idêntica), como gêmeos idênticos ou camundongos da mesma cepa endogâmica pura.
- Aloenxerto: é o enxerto entre indivíduos alogênicos (i. e., membros da mesma espécie, porém com constituição genética diferente), por exemplo, entre seres humanos ou entre uma raça de camundongo e outra.
- Xenoenxerto: é o enxerto entre indivíduos xenogênicos (i. e., de espécies diferentes), como, por exemplo, de suíno para seres humanos.

11 BENEFÍCIOS DO TRANSPLANTE RENAL

Mesmo o transplante não sendo uma cura da doença renal, esta terapia possui benefícios como o aumento da sobrevida dos pacientes em relação aos que são submetidos à tratamentos dialíticos (Brahm, 2012).

12 IMUNOSSUPRESSORES

Os imunossupressores constituem um suporte importante que se encontram estruturados dentro da farmacoterapia que comumente é utilizada para prevenir e tratar uma possível ou já evidenciada rejeição de órgão transplantado. Os imunossupressores podem ser classificados em quatro classes: glicocorticoides, inibidores de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), fármacos antiproliferativos (azatioprina ou micofenolato de mofetila) e antimetabólicos, e os anticorpos (Toaldo *et al.*, 2020).

Os fármacos imunossupressores impedem a resposta do sistema imunológico mediante o transplante e também as infecções provocadas pelos vírus, bactérias e fungos, sendo uma das causas de óbitos nos pós- transplantes (Tizo; Macedo, 2015).

A administração da imunossupressão, visa evitar a rejeição do órgão transplantado e reduzir em doses não tóxicas por meio da inibição de receptores celulares específicos. Um dos principais desafios da farmacoterapia imunossupressora é as reações adversas como nefrotoxicidade, distúrbios gastrintestinais e metabólicos, anemia, leucopenia, erupções cutâneas, complicações infecciosas e entre outros (Toaldo *et al.*, 2020).

A abordagem manipulando multidrogas, ou seja, envolvendo medicamentos com diferentes mecanismos de ação e perfis de toxicidade é comumente utilizada para diminuir as doses de medicamentos individuais a fim de reduzir a toxicidade. A terapia imunossupressora é dividida em três fases: indução, manutenção e tratamento da rejeição. A fase de indução envolve o uso de imunossupressão de alta intensidade imediatamente após o transplante, quando o risco de rejeição é maior. A terapia de indução pode incluir o uso de anticorpos ou doses elevadas de medicamentos para manutenção. O regime de medicação tripla padrão consiste na combinação de um inibidor de calcineurina, um agente antiproliferativo e um corticosteroide. Devido a susceptibilidade dos pacientes imunossuprimidos a infecções oportunistas, são incluídos no tratamento agentes antimicrobianos, antivirais e antifúngicos (Correa *et al.*, 2022).

A adesão ao tratamento em pacientes transplantados renais envolve diversos aspectos para garantir resultados terapêuticos positivos. Sendo assim, a terapia imunossupressora é imprescindível para se obter sucesso do transplante, pois os medicamentos imunossupressores são rotineiramente utilizados em todos os pacientes

transplantados, inibindo assim a resposta imune e prevenindo a rejeição do órgão transplantado. A sobrevida do enxerto em receptores tem aumentado através da imunossupressão (Brahm, 2012).

Os resultados após o transplante renal, depende da adesão de imunossupressores pelos receptores. Quando ocorre a não adesão do imunossupressor prescrito, os resultados clínicos são negativos podendo resultar em rejeição ou falha no transplante podendo levar o paciente ao óbito (Leite *et al.*, 2018).

A adesão à terapia imunossupressora, é adaptada de acordo com o órgão que foi transplantado, pois alguns desses agentes podem ser tóxicos. O risco de rejeição depende do órgão transplantado levando a um indesejado nível de imunossupressão necessária. Além do mais, as condições do paciente influenciam na escolha do medicamento sendo eles: saúde geral, comorbidades e risco de infecção.

Os principais imunossupressores utilizados são os corticosteróides como: prednisona principalmente, azatioprina, micofenolato mofetil, micofenolato de sódio, ciclosporina, tacrolimu, everolimu, sirolimu, timoglobulina, basiliximab, rituximab, muronomab e plasmaferese (Brahm, 2012).

A tolerância ao transplante realizado pode ser ascendida basicamente dentro de duas vertentes: tolerância central e periférica. A tolerância central envolve a deleção ou inativação de células T alorreativas durante o desenvolvimento no timo. Já a tolerância periférica se refere a deleção, inativação ou regulação de células T periféricas reativas após entrarem na circulação. O uso de células T regulatórias (Treg) é uma abordagem promissora para a tolerância periférica em um ambiente de transplante (Correa *et al.*, 2022).

12.1 Rejeição aguda

Ocorre nos seis primeiros meses pós- transplante, sendo uma das principais complicações por falha na terapia imunossupressora. O quadro clínico é geralmente febre, hipertensão arterial sistêmica (HAS), aumento do volume e dor sobre o enxerto, diminuição do volume urinário e valores aumentados de creatinina sérica (Brahm, 2012).

12.2 Nefropatia crônica do enxerto

Nos últimos anos, a sobrevida dos enxertos a curto prazo aumentou. Em contrapartida, os enxertos à longo prazo não vem acontecendo, sendo a principal causa: lesão e disfunção renal

progressiva também conhecida como nefropatia crônica do enxerto ou rejeição crônica. Os fatores da nefropatia crônica podem ser imunes e não imunes:

- Fatores imunes: sensibilização e compatibilidade HLA, episódios de rejeição aguda ativa e imunossupressão insuficiente;
- Fatores não imunes: idade avançada do doador, disfunção renal, HAS, hiperlipidemia, proteinúria e tabagismo

Na nefropatia crônica do enxerto ocorre a perda progressiva da função e o tecido torna-se fibroso (Brahm, 2012).

O paciente submetido ao transplante terá uma realidade diferente e este deverá adquirir diversas recomendações que são essenciais para a manutenção do enxerto e maior sobrevida. Para isso, algumas recomendações e cuidados ao paciente são: uso correto dos imunossupressores, comparecimento as consultas, realizar exames de rotina, monitorar os sinais vitais, seguir recomendações dietéticas, atividade física, prevenir a obesidade e evitar álcool e tabagismo e cuidados higiênicos (Brahm, 2012).

13 CÂNCER

O câncer é um estado em que as células tem um crescimento desordenado que tem a capacidade de disseminar-se entre os órgãos e tecidos. É um dos principais problemas de saúde no mundo que causa alta morbidade e mortalidade (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

O uso dos imunossupressores em transplantes pode causar complicações. Além de serem positivos ao inibirem a reação do sistema imunológico em relação ao órgão transplantado para não haver rejeição, por outro lado, o ponto negativo é que os imunossupressores reduzem a capacidade do sistema imunológico de combater infecções e destruir células cancerígenas. Resultando assim, dos receptores de transplantes possuem alto risco de desenvolver infecções e determinados tipos de câncer.

O desenvolvimento de câncer tem mais probabilidade quando os imunossupressores são utilizados a mais tempo. Causam geralmente certos tipos de câncer: linfoma, câncer do colo do útero e sarcoma de Kaposi. O tratamento é semelhante ao dado aos indivíduos que não passaram por transplantes. Mas, durante o tratamento de câncer, os imunossupressores são interrompidos ou as doses são diminuídas (Hertl, 2023).

Portanto, uma das razões pelas quais a expectativa de vida dos pacientes transplantados ainda se apresenta significativamente inferior à da população em geral, se mostra em decorrência dos efeitos colaterais dos imunossupressores que podem ser graves: alto risco de desenvolver câncer e infecções. No entanto, há necessidade de drogas inovadoras que promovam tolerância do sistema imunológico sem os efeitos colaterais observados com os atuais agentes imunossupressores (Correa *et al.*, 2022)

14 ATUAÇÃO DO BIOMÉDICO

Segundo a resolução nº 078, de 29 de abril de 2002 que regulamenta os campos de atuação do Biomédico, versa que estes desempenham um papel crucial no processo de transplante renal nas seguintes áreas por exemplo: análises clínicas, onde realizam exames laboratoriais para avaliar marcadores da função renal, a compatibilidade entre o doador e o receptor e identificar possíveis infecções ou rejeições levando ao diagnóstico preciso. Na imagenologia, operam equipamentos para realizar os diagnósticos por imagem afim de visualizar os rins e sua vascularização (CFBM, 2002).

O transplante depende na maioria das vezes de acompanhamento pós-operatório. Através de exames laboratoriais, de imagem, exames físicos e eventuais queixas do paciente, pode ser analisada a situação do paciente e do órgão transplantado.

A grande maioria das doações de órgãos ocorre com doadores falecidos em morte encefálica e o laboratório fica responsável por realizar os testes imunogenéticos e verificar se as características são compatíveis com o órgão doado e o receptor. Desta maneira, a atuação do biomédico no transplante de órgãos é imprescindível, pois garante decisões informadas e a segurança dos pacientes durante todo o processo (CRBM – 5, [s.d]).

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K. **Imunologia básica**. Elsevier Brasil, 2007.
- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. Grupo GEN, 2023. *E-book*. ISBN 9788595158924. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158924/>. Acesso em: 18 jun. 2024.
- ALBINO, M. Complexo Principal de Histocompatibilidade | Colunistas. disponível em: <https://sanarmed.com/complexo-principal-de-histocompatibilidade-colunistas/>. Acesso em: 20 set. 2024.
- AQUINO, Maria Eduarda et al. Células e tecidos do sistema imune. 2021.
- BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da associação médica brasileira**, v. 56, p. 248-253, 2010.
- BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE – BVS -. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf. Acesso em: 29 set. 2024.
- BRAHM, Marise Marcia These. Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais. 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Legislação**. disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/legislacao>. Acesso em: 18 jul. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Leis**. disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19434.htm. Acesso em: 18 jul. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Morte encefálica**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/doacao-de-orgaos/morte-encefalica>. Acesso em: 19 jul. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Processo de doação e transplantes**. disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/doacao-de-orgaos/processo-de-doacao-e-transplantes>. Acesso em: 19 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **SNT**. disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Acesso em: 20 jul. 2024.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Compreendendo os rins**. disponível em: <https://sbn.org.br/publico/o-que-e-nefrologia/compreendendo-os-rins/>. Acesso em: 20 jul. 2024.

COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2010. *E-book*. ISBN 978-85-277-2341-1. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2341-1/>. Acesso em: 20 set. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA – CFBM -. Disponível em: <https://cfbm.gov.br/wp-content/uploads/2021/12/RESOLUCAO-CFBM-No-78-DE-29-DE-ABRIL-DE-2002.pdf>. Acesso em: 27 set. 2024.

CONSELHO REGIONAL DE BIOMEDICINA 5º REGIÃO – CRBM5 -. Acesso em: <https://crbm5.gov.br/deu-match-biomedicos-avaliam-compatibilidade-de-orgaos-para-transplantes/>. Acesso em: 18 set. 2024.

CORREA, Aline Roepke Loss et al. O PACIENTE TRANSPLANTADO E A IMUNOSSUPRESSÃO: A IMPORTÂNCIA E O EFEITO DOS MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 4, n. 1, 2022.

COSTANZO, Linda. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. *E-book*. ISBN 9788595151642. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151642/>. Acesso em: 19 set. 2024.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 434-447, 2010.

DA SILVA, Mayra Santos et al. Citocinas. **ACTA MSM-Periódico da EMSM**, v. 6, n. 4, p. 205-217, 2019.

DANGELO J. G et al. Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar. 3.ed. São Paulo: Editors Atheneu, 2011.

DELVES, Peter J. **ROITT - Fundamentos de Imunologia, 13ª edição**. Grupo GEN, 2018. *E-book*. ISBN 9788527733885. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527733885/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

DOS SANTOS, Roberto Viana; MÁRCIO E JOSÉ QUINTANS JÚNIOR, Lucindo. Fisiologia do Sistema Urinário. https://www.cesadufs.com.br/ORBI/public/uploadCatalogo/15183416022012Fisiologia_Basica_aula_10.pdf. Acesso em, v. 10, n. 08, p. 2020, 2010.

FILHO, Geraldo B. **Bogliolo - Patologia Geral**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. *E-book*. ISBN 9788527733243. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527733243/>. Acesso em: 10 ago. 2024.

GARCIA, Clotilde Druck; PEREIRA, Japão Dröse; GARCIA, Valter Duro. Doação e transplante de órgãos e tecidos. **São Paulo: Segmento Farma**, 2015.

GARCIA, Sonia Maria Lauer de. Embriologia. 2.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

GARTINER, Leslie P.; HIATT, James L. Tratado de Histologia em cores. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

HERTL, M. Complicações após o transplante. Disponível em: https://www.msmanuals.com/ptbr/casa/doen%C3%A7asimunol%C3%B3gicas/transplante/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-transplantes#Supress%C3%A3o-do-sistema-imunol%C3%B3gico_v780761_pt. Acesso em: 21 set. 2024

JUNQUEIRA, Luiz C. Histologia Básica. 9.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1999.

KUMAR, Vinay. **Robbins Patologia Básica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. *E-book*. ISBN 9788595151895. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151895/>. Acesso em: 18 ago. 2024.

LEITE, Renata Fabiana et al. Mensuração da adesão aos medicamentos imunossupressores em receptores de transplante renal. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 31, p. 489-496, 2018.

LICHTMAN, Andrew HH; PILLAI, Shiv; ABBAS, Abul. **Imunologia Básica**. Elsevier Brasil, 2017.

MOORE, Keith L. *Embriologia Clínica*. 3.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2000.

PORTO, Janaína Rodrigues et al. Avaliação da função renal na doença renal crônica. **RBAC**, v. 49, n. 1, p. 26-35, 2017.

SCHMITZ, Paul G. **Rins**. AMGH Editora, 2009.

TEIXEIRA, D. A. *Patologia Geral. Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 12, n. 4, p. 177-87, 2003.

TIZO, JULIANA MOURA; MACEDO, LUCIANA CONCI. Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. **Uningá Review**, v. 24, n. 1, 2015.

TOALDO, Fernanda et al. Análise da segurança do uso de imunossuppressores por pacientes insuficientes renais. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 32, n. 4, p. 374-382, 2020.

ARTIGO REVISTA TERRA & CULTURA

O USO DE IMUNOSSUPRESSORES EM TRANSPLANTADOS RENAIIS E AS EXEQUIBILIDADES DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER

THE USE OF IMMUNOSUPPRESSANTS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS AND THE FEASIBILITY OF DEVELOPING CANCER

Leivid Luana Martins Giaquetto¹Luciano César Ferreira²

RESUMO

Os rins desempenham funções primordiais na manutenção da homeostase orgânica. Quando estas funções não são desempenhadas com sublimidade, observamos como um de seus desdobramentos deletérios a DRC que conseqüentemente a FG diminui e impacta de forma importante na governança da saúde pública causando complicações importantes nos pacientes acometidos, como anemia e desnutrição, e por vezes necessitando até mesmo de um novo rim. O transplante para ser realizado necessita do estabelecimento de um ponto muito importante para o seu sucesso do transplante: o diagnóstico de compatibilidade do HLA. Este permite avaliar a presença de anticorpos anti-HLA para evitar imprevistos e erros no transplante. A terapia imunossupressora é comumente utilizada de forma sinérgica nos pacientes que foram submetidos ao transplante renal a fim de evitar rejeição do órgão transplantado. Foi empreendida na construção do presente trabalho, uma pesquisa bibliográfica com o objetivo de elucidar diferentes fatores que estão relacionados ao desenvolvimento da DRC, assim como a terapia imunossupressora influência de forma robusta em um possível desenvolvimento de câncer. A metodologia utilizada foi a busca em bases bibliográficas no período de 1999 à 2024. De acordo com a leitura de livros e artigos que convergem suas reflexões em direção a temática abordada, foi possível observar que o uso reiterado de imunossupressores podem fomentar o paciente a desenvolver câncer.

Palavras-chave: imunossupressores em transplantados renais; transplante de rim; efeitos da imunossupressão; fisiologia dos rins.

ABSTRACT

The kidneys play a key role in maintaining organic homeostasis. When these functions are not performed with sublimity, one of the deleterious consequences is CKD, which

¹ Leivid Luana Martins Giaquetto

² Luciano César Ferreira

consequently reduces GF and has a significant impact on public health governance, causing major complications in affected patients, such as anemia and malnutrition, and sometimes even requiring a new kidney. In order for the transplant to be carried out, a very important point must be established for the transplant to be successful: the HLA compatibility diagnosis. This makes it possible to assess the presence of anti-HLA antibodies in order to avoid unforeseen events and errors during the transplant. Immunosuppressive therapy is commonly used synergistically in patients who have undergone kidney transplantation in order to avoid rejection of the transplanted organ. In order to construct this study, a bibliographical survey was carried out with the aim of elucidating the different factors that are related to the development of CKD, as well as how immunosuppressive therapy has a strong influence on the possible development of cancer. The methodology used was to search bibliographic databases from 1999 to 2024. By reading books and articles that converge their reflections towards the theme addressed, it was possible to observe that the repeated use of immunosuppressants can encourage the patient to develop cancer.

Keywords: immunosuppressants in kidney transplant patients; kidney transplantation; effects of immunosuppression; kidney physiology.

INTRODUÇÃO

O sistema urogenital é formado por dois rins, dois ureteres, bexiga urinária e uretra. Os rins são considerados órgãos excretores, reguladores e endócrinos que desempenham diversas funções com o objetivo de manter o organismo em homeostase. Excretores: eliminar através da urina em quantidades adequadas substâncias nocivas ou em excesso no organismo; Endócrinos: sintetizam e secretam os hormônios: renina, eritropoietina e 1,25-dihidroxicolecalciferol; Reguladores: regular a osmose das concentrações de soluto e água nos líquidos corporais (Márcio e José Quintans Júnior, 2010). Os néfrons é a unidade funcional dos rins, local onde ocorre o processo de absorção de metabólitos e eliminação de toxinas pela urina (Costanzo, 2018).

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), quando os rins não funcionam de maneira correta, surge a Doença Renal Crônica (DRC) decorrente do mau

funcionamento dos rins. É um grande problema de saúde pública, além de comprometer outros órgãos (Brahm, 2012).

A avaliação da função renal é avaliada pela Filtração Glomerular (FG). Algumas complicações surgem no paciente que tem a DRC, como: anemia, acidose metabólica, alteração do metabolismo mineral e desnutrição, óbito consequentes de causas cardiovascular (DCV) e falência função renal (FFR). O diagnóstico para a DRC é a avaliação da filtração glomerular que é dosada a creatinina sérica e depuração da creatinina (BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni, 2010).

Com o aumento das DRC, os transplantes tem sido uma alternativa eficaz em relação à diálise, garantindo melhor qualidade de vida para o paciente. Para que o transplante aconteça sem nenhum erro, é imprescindível realizar os testes de compatibilidade de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) entre o doador e o receptor para a realização do transplante.

HLA: Os Antígenos Leucocitários Humanos estão presentes nos tecidos geneticamente diferentes, o qual é chamado de antígenos de histocompatibilidade (Garcia, 2015).

MHC: O complexo principal de histocompatibilidade, expressam proteínas para apresentar antígenos aos linfócitos T com a função de produzir respostas imune própria (Albino, 2021).

Após o transplante renal, os pacientes são submetidos aos tratamentos com imunossupressão, além de ter uma rotina de cuidados para maior sobrevida do enxerto. Os imunossupressores são medicamentos aplicados em pacientes transplantados, prevenindo a rejeição do órgão, ou seja, inibindo o sistema imune para não reconhecer o que não é próprio (Brahm, 2012).

Os imunossupressores quando utilizados há mais tempo, pode causar diversas complicações, como alterações no organismo levando o paciente a ter a chance de desenvolver câncer (Hertl, 2023).

METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido através de uma revisão bibliográfica qualitativa em artigos científicos e livros na base de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Sendo utilizadas as seguintes buscas: transplante renal, adesão aos imunossupressores em transplantados renais, fisiologia dos rins, câncer pós transplante renal, transplante de rim e câncer. Foram utilizados artigos no período de 1999 à 2024. Foram excluídos trabalhos que não sejam escritos em português, fora do período estipulado e que não eram relevantes ao tema abordado. No total foram encontrados 73 artigos que foram lidos e analisados, mas efetivamente foram utilizados apenas 7 artigos que abordavam o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bastos, Bregman e Kirsztajn (2010) em seu estudo “Doença renal crônica” abordou que a DRC é um problema de saúde pública global, com alta incidência e prevalência no Brasil. O paciente portador da DRC pode ter algumas complicações, sendo elas: anemia, acidose metabólica, desnutrição e alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, além de óbito, principalmente por causas cardiovasculares.

Brahm (2012) apontou em seu artigo “adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais” que a adesão aos imunossupressores é imprescindível para a obtenção do sucesso no transplante renal, pois evita e previne a rejeição do órgão. O não uso desses medicamentos implica em um desfecho clínico indesejável resultando em complicações graves, perda do enxerto e até mesmo levar o paciente a óbito.

O Conselho Regional de Biomedicina da 5ª – CRBM5 abordou que o trabalho do biomédico habilitado em análises clínicas é vital para o sucesso de um transplante, por exemplo, na avaliação imunológica: tipagem do HLA entre o receptor e o doador, buscando sempre maior semelhança genética, pois consequentemente, melhor será o prognóstico do paciente, evitando assim a rejeição.

O Ministério da Saúde abordou o “processo de doação e transplantes” que pessoas que possuem doenças crônicas ou agudas irreversíveis, podem se beneficiar do transplante, sendo uma possível terapêutica vantajosa.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia em “compreendendo os rins” trouxe que os rins são órgãos pares, que possui a função de eliminar toxinas através da filtração, regular a pressão arterial (PA) e controlar a osmolaridade. Esses órgãos são vitais para manter a homeostase do organismo para o bom funcionamento.

Garcia, Pereira e Garcia (2015) aponta em “doação e transplante de órgãos e tecidos” que o processo de doação e transplante de órgãos, é realizado através de várias etapas. A doação de órgãos pode ser de doador vivo, doador falecido em morte encefálica e doador falecido em morte circulatória. Para que tenha sucesso o transplante, é imprescindível realizar a compatibilidade HLA entre o receptor e o doador para que o órgão a ser transplantado não venha sofrer rejeição. Pois quanto menor incompatibilidade, menor chance o órgão terá de ser rejeitado.

Hertl (2023) em seu estudo “complicações após o transplante” aborda que após o transplante de órgãos, os pacientes estão suscetíveis a desenvolverem algumas complicações, uma delas é o câncer. Alguns tipos de cânceres que podem ser desenvolvidos são eles: câncer de pele, linfoma, câncer do colo do útero e sarcoma de Kaposi. Isso deve-se ao fato pelo uso prolongado dos imunossupressores.

Leite *et al.* (2018) aponta em seu artigo “mensuração da adesão aos medicamentos imunossupressores em receptores de transplante renal” que os resultados do transplante renal dependem da adesão dos receptores aos imunossupressores prescritos. A não adesão pode acarretar em sérias consequências clínicas negativas, como a rejeição do órgão ou falha no transplante, podendo levar o paciente à óbito.

Porto *et al.* (2017) em seu artigo: “avaliação da função renal na doença renal crônica” aponta que a DRC é caracterizada pela perda da função. Para avaliar a função renal, são utilizados biomarcadores: creatinina, a proteinúria, a albuminúria, a cistatina C, ritmo de filtração glomerular (RFG) e através de exames de imagem.

Tizo e Macedo (2015) em seu estudo “principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal” aborda que a insuficiência renal crônica é descrita pela perda da função renal irreversível. O transplante renal é a terapia substitutiva que garante melhor sobrevida para o paciente transplantado, porém, pode apresentar diversas complicações, sendo uma delas a rejeição do órgão transplantado e infecções através da adesão aos imunossupressores, pois este imunomodulador inibe a ação do sistema imunológico para

não haver rejeição e por outro lado, o organismo não reage contra infecções oportunistas levando a complicações do órgão transplantado.

Toaldo *et al.* (2020) aborda no artigo “análise da segurança do uso de imunossupressores por pacientes insuficientes renais” que a IRA é a perda da função renal é caracterizada pela redução da função dos rins. Já a IRC é a perda da capacidade dos rins em realizar suas devidas funções. A terapia utilizada no pós- transplante é a imunossupressão que tem como principal objetivo evitar a rejeição. Porém, além destes fármacos serem benéficos, são maléficis, pois pode ocorrer reações adversas entre elas: nefrotoxicidade, distúrbios gastrintestinais e metabólicos, anemia, leucopenia, erupções cutâneas, complicações infecciosas, entre outros.

A Biblioteca Virtual em Saúde – BVS aborda que os exames de imagem, como a ultrassonografia dos rins e vias urinárias são realizados geralmente em casos de indivíduos que possui histórico familiar de DRC, infecção urinária por várias vezes e doenças urológicas.

Correa *et al.* (2022) aborda em sua revista que “o paciente transplantado e a imunossupressão: importância e o efeito dos medicamentos imunossupressores” a imunossupressão no transplante renal é imprescindível para que não haja rejeição do órgão. Os imunossupressores não medicamentos que bloqueiam a atividade do sistema imunológico de reconhecer o que não é próprio para garantir sucesso no transplante. O uso prolongado destes fármacos pode acarretar em diversos efeitos colaterais que levam o paciente a ter menor expectativa de vida em relação a população em geral. Um dos efeitos que podem ser causados é o desenvolvimento de câncer e infecções.

O Conselho Federal de Biomedicina – CFBM aborda que diante de tantas áreas de atuação do profissional biomédico, o CFBM regulamenta que o biomédico habilitado em análises clínicas pode realizar exames que avaliam a função dos rins para posterior diagnóstico e na imagenologia operando as máquinas e visualizar os rins.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão bibliográfica consoma que os rins por se apresentarem como órgãos com importante função na manutenção da homeostase orgânica, quando

comprometidos, em diferentes intensidades e graus de sua função, podem desenvolver DRC e esta quebra de equilíbrio podem estar relacionadas há diversos fatores; como a hipertensão, pacientes com doença cardiovascular, diabetes, idosos e pacientes que fazem uso de medicamentos nefrotóxicos. O transplante renal se apresenta em diferentes casos como uma importante opção para solução da patologia, e este procedimento é então realizado quando a DRC é irreversível. No pós- transplante, o paciente começa a terapia imunossupressora para que o órgão não sofra rejeição e conseqüentemente o uso de imunossupressores por tempo prolongado, pode levar o paciente a desenvolver alguns tipos de câncer.

REFERÊNCIAS

ALBINO, M. Complexo Principal de Histocompatibilidade | Colunistas. disponível em: <https://sanarmed.com/complexo-principal-de-histocompatibilidade-colunistas/>. Acesso em: 20 set. 2024

BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Revista da associação médica brasileira, v. 56, p. 248-253, 2010.

BRAHM, Marise Marcia These. Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais. 2012.

COSTANZO, Linda. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. *E-book*. ISBN 9788595151642. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151642/>. Acesso em: 19 set. 2024.

DOS SANTOS, Roberto Viana; MÁRCIO E JOSÉ QUINTANS JÚNIOR, Lucindo. Fisiologia do Sistema Urinário. https://www.cesadufs.com.br/ORBI/public/uploadCatalago/15183416022012Fisiologia_Basica_aula_10.pdf>. Acesso em, v. 10, n. 08, p. 2020, 2010.

GARCIA, Clotilde Druck; PEREIRA, Japão Dröse; GARCIA, Valter Duro. Doação e transplante de órgãos e tecidos. São Paulo: Segmento Farma, 2015.

HERTL, M. Complicações após o transplante. Disponível em: https://www.msmanuals.com/ptbr/casa/doen%C3%A7asimunol%C3%B3gicas/transplante/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-transplantes#Supress%C3%A3o-do-sistema-imunol%C3%B3gico_v780761_pt. Acesso em: 21 set. 2024

NORMAS DA REVISTA TERRA & CULTURA (UNIFIL)

APÊNDICE – Título do Apêndice

1. Utilizar o editor de texto Word, em formato A4 (21 x 29,7 cm). O texto deve ser formatado em fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5 e justificado. O artigo deve ser inserido no Template da revista Terra & Cultura para submissão. Depois que abrir o Template, faça o download em Word.
2. O texto deve conter até 25 páginas.
3. Resumo é elemento obrigatório, não ultrapassar 250 palavras, escrito em português e deve conter os seguintes itens: introdução, objetivo, metodologia, resultados e considerações finais.
4. Indicar até cinco palavras-chave em português. As palavras-chave devem constar logo após o resumo separadas por ponto e vírgula final (;).
5. Ilustrações como quadros, tabelas, fotografias e gráficos (incluir se estritamente necessários), devem ser indicados no texto, com seu número de ordem e o mais próximo do texto onde a imagem foi citada e indicar a fonte.
6. As notas explicativas devem vir no rodapé do texto e devem ser indicadas com número sobrescrito, imediatamente após a frase à qual fez menção;
7. Os agradecimentos, se houver, devem figurar após o texto.
8. Anexos/apêndices devem ser utilizados quando estritamente necessários.
9. As citações no texto devem seguir a norma NBR 10520/2002 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), utilizando-se o sistema autor-data. As referências bibliográficas (NBR 6023/2018) devem aparecer em lista única no final do artigo e em ordem alfabética, sendo de inteira responsabilidade dos autores a indicação e adequação das referências aos trabalhos consultados.
10. É de responsabilidade dos autores a revisão dos artigos de acordo com a norma culta da língua portuguesa.