

# Lesão de isquemia e reperfusão no transplante renal: paradigmas hemodinâmico e imunológico

Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms

Lúcio Roberto Requião-Moura<sup>1</sup>, Marcelino de Souza Durão Junior<sup>1</sup>,  
Ana Cristina Carvalho de Matos<sup>1</sup>, Alvaro Pacheco-Silva<sup>2</sup>

## RESUMO

A lesão de isquemia e reperfusão é um evento inevitável no transplante de rim, tendo como consequências retardo na função do enxerto, aumento no tempo de hospitalização e dos custos, aumento no risco de rejeição aguda e potencial impacto negativo na evolução a longo prazo. Atualmente, vários fatores estão implicados na fisiopatologia da lesão de isquemia e reperfusão, podendo ser didaticamente divididos em dois paradigmas: hemodinâmico e imunológico. O paradigma hemodinâmico é classicamente descrito como a privação de oxigênio pela interrupção do fluxo sanguíneo, envolvendo diversos sistemas hormonais e pela produção de radicais livres de oxigênio após a reperfusão. O paradigma imunológico tem sido descrito mais recentemente e envolve as células do sistema imune, sobretudo as células T, como papel fundamental na lesão. De acordo com esses conceitos, novas estratégias de prevenção dos impactos da lesão de isquemia e reperfusão têm sido estudadas, especialmente formas mais fisiológicas de preservação do órgão, como a preservação em máquina de perfusão e o uso de anticorpos depletadores de linfócitos antes da reperfusão. A perfusão em máquina reduz a prevalência de retardo na função do enxerto e o tempo de hospitalização, além de melhorar a sobrevida do enxerto a longo prazo. Já o uso de anticorpos depletadores de linfócitos, como Timoglobulina®, antes da reperfusão, pode diminuir a prevalência de retardo na função do enxerto e a disfunção crônica do mesmo.

**Descritores:** Traumatismo por reperfusão; Isquemia; Função retardada do enxerto; Rejeição de enxerto; Perfusão/utilização

## ABSTRACT

Ischemia and reperfusion injury is an inevitable event in renal transplantation. The most important consequences are delayed graft function, longer length of stay, higher hospital costs, high risk of acute rejection, and negative impact of long-term follow-up. Currently, many

factors are involved in their pathophysiology and could be classified into two different paradigms for education purposes: hemodynamic and immune. The hemodynamic paradigm is described as the reduction of oxygen delivery due to blood flow interruption, involving many hormone systems, and oxygen-free radicals produced after reperfusion. The immune paradigm has been recently described and involves immune system cells, especially T cells, with a central role in this injury. According to these concepts, new strategies to prevent ischemia and reperfusion injury have been studied, particularly the more physiological forms of storing the kidney, such as the pump machine and the use of antilymphocyte antibody therapy before reperfusion. Pump machine perfusion reduces delayed graft function prevalence and length of stay at hospital, and increases long-term graft survival. The use of antilymphocyte antibody therapy before reperfusion, such as Thymoglobulin™, can reduce the prevalence of delayed graft function and chronic graft dysfunction.

**Keywords:** Reperfusion injury; Ischemia; Delayed graft function; Graft rejection; Perfusion/utilization

## INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) de etiologia isquêmica é a forma mais comum de doença renal intrínseca em adultos, estando associada a desfechos clínicos adversos e a altas taxas de mortalidade.<sup>(1)</sup> A incidência de LRA em pacientes internados varia entre 2 a 7%, podendo ser superior a 10% em pacientes internados em unidades de terapia intensiva.<sup>(2)</sup> A mortalidade dos pacientes com LRA em rins nativos, atualmente, é da ordem de 50%, variando de 30 a 70%.<sup>(3,4)</sup> Do ponto de vista fisiopatológico, a doença isquêmica do túbulo renal era consi-

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Lucio Roberto Requião Moura – Gestão de Transplantes, Hospital Israelita Albert Einstein – Rua Monsenhor Henrique Magalhães, 96, casa II laranja, 1ª andar – Morumbi CEP: 05653-110 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-0432 – E-mail: lrequiao@einstein.br

Data de submissão: 5/5/2014 – Data de aceite: 8/2/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3161

derada como resultante da hipóxia tecidual.<sup>(5)</sup> Ao se observar que, com o restabelecimento do fornecimento de oxigênio ao tecido lesado, não ocorria o restabelecimento imediato da filtração glomerular, estudos passaram a demonstrar dois importantes conceitos: primeiro que a reperfusão após a isquemia fazia parte da fisiopatogenia da lesão, por meio da geração de espécies livres de oxigênio, com modificações no ambiente celular do túbulo renal; segundo que se fazia necessário um determinado tempo para recuperação da estrutura tubular.<sup>(1,5,6)</sup> Dessa forma, a lesão de isquemia e reperfusão (LIR) passou a ser o mecanismo fisiopatogênico central da LRA isquêmica, com a participação de diversos sistemas hormonais.<sup>(5,6)</sup>

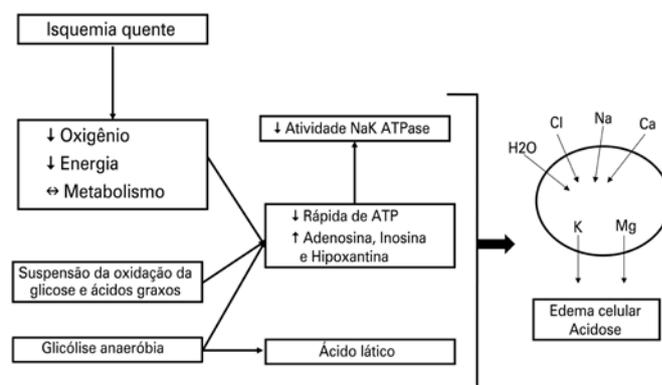
Na última década, porém, o conhecimento da fisiopatogenia da LIR foi ampliado, identificando componentes do sistema imunológico como mediador da lesão.<sup>(7-11)</sup> Assim, a hipóxia é o insulto inicial e desencadeador da LIR, mas a abordagem de um novo paradigma para essa lesão envolve células do sistema imune, principalmente células T e moléculas de ativação e adesão celular, o paradigma imunológico. Apesar de pouco frequente em rins nativos, a LIR é um evento inevitável em transplantes de órgãos sólidos. A relação entre mortalidade e LIR está bem estabelecida em rins nativos, porém não é tão clara no transplante de rim, e não é possível afirmar que a LIR seja um fator independente de mortalidade nessa modalidade de tratamento – apesar de haver relação com aumento no risco de rejeição aguda (RA) e de perda do enxerto renal a longo prazo. Dessa forma, apresentaremos aqui algumas considerações sobre a LIR no transplante renal.

## PARADIGMA HEMODINÂMICO

O paradigma hemodinâmico da LIR no transplante de órgãos parte do princípio de que os fatores centrais envolvidos na LIR são o desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio no enxerto, o que envolve o manejo do doador, sobretudo o doador em morte encefálica; as variáveis relacionadas à retirada do órgão; a forma de preservação; o tempo que o órgão permanece sem circulação sanguínea; e os efeitos da reperfusão. Resultados clínicos com transplante renal podem ser influenciados pelo tempo prolongado de armazenagem do órgão, o que se correlaciona com o atraso inicial na função do enxerto, complicações com o manejo da imunossupressão e tempo de hospitalização, entre outros desfechos.<sup>(6)</sup>

Entre a retirada do órgão do doador falecido até a reperfusão no receptor, o tecido renal é exposto a dois processos diferentes: isquemia quente e isquemia fria.

O tempo de isquemia quente é definido pelo período entre o clampeamento da artéria no doador até a perfusão com solução de preservação. Esse é o período em que o dano celular é mais evidente. Durante a isquemia quente, ocorre a interrupção abrupta da oferta de oxigênio para as células, com consequente redução do metabolismo aeróbico, suspensão da oxidação de glicose e ácidos graxos, e transferência da glicólise para a via anaeróbia, o que reduz, de forma significativa, a quantidade de trifosfato de adenosina (ATP) intracelular (Figura 1). Com pouco ATP disponível, ocorre redução da atividade da Na/K/ATPase, com desbalanço hidroeletrolítico entre o intra e o extracelular, favorecendo a formação de edema celular. Além disso, o metabolismo anaeróbio aumenta substancialmente a quantidade de ácido láctico, causando queda no pH intracelular. Estudos mostram que rins expostos a mais de 1 hora de isquemia quente tornam-se inviáveis e, quando por mais que 5 minutos, já estão associados com os desfechos desfavoráveis da LIR.<sup>(1,6)</sup> O período correspondente à perfusão do enxerto até o desclampeamento da anastomose no receptor é o tempo de isquemia fria (TIF).



NaK ATPase: bomba de sódio e potássio ATP dependente; H<sub>2</sub>O: água; Cl: cloro; Na: sódio; Ca: cálcio; K: potássio; mg: magnésio; ATP: trifosfato de adenosina.

Figura 1. Impacto da isquemia quente no ambiente intracelular

## PARADIGMA IMUNOLÓGICO

Existem pelo menos cinco linhas de evidências demonstrando a participação dos linfócitos T e de suas moléculas de superfície na lesão: (1) linfócitos são encontrados nos tecidos após isquemia;<sup>(10,11)</sup> (2) citocinas classicamente produzidas por essas células estão amplamente expressadas no tecido (*upregulation*) após a lesão;<sup>(12,13)</sup> (3) moléculas como CD11/CD18 e ICAM-1, responsáveis pela adesão leucocitária, são mediadores de LIR experimental;<sup>(13-15)</sup> (4) o linfócito T é mediador de LIR em fígados murinos;<sup>(16)</sup> (5) o bloqueio de vias de coestimulação dos linfócitos, como a CD28-CD80, via

CTLA4, reduz significativamente os impactos da lesão em modelos experimentais.<sup>(17)</sup>

Corroborando essas evidências, um elegante experimento realizado em camundongos *knockout* para células T CD4+/CD8+ demonstrou que, na ausência do fenótipo CD4+, a LIR era dramaticamente atenuada.<sup>(18)</sup> Os mecanismos de ativação do linfócito T na LIR propostos seguem, por sua vez, três linhas de evidências: (1) ativação do linfócito T de forma aloantígeno independente; (2) mobilização do linfócito T da circulação para o local da lesão, por meio da migração transendotelial; e (3) agressão ao tecido-alvo do insulto inicial.

Especula-se que espécies reativas de oxigênio poderiam modificar a estrutura de moléculas próprias, tornando-as antigênicas.<sup>(19)</sup> Após alcançar o sítio da lesão, não se sabe qual o papel desempenhado pelo linfócito. Lai et al., entretanto, demonstraram que a infiltração de células T ocorre na primeira hora após o insulto, permanecendo no tecido por cerca de 4 horas e deixando o tecido livre após 24 horas, modelo que passou a ser chamado de *hit-and-run*.<sup>(11)</sup>

## ASPECTOS CLÍNICOS

Clinicamente, a LIR no transplante renal manifesta-se como o retardo na função do enxerto (RFE), apesar de não haver um consenso para sua definição clínica. Em um estudo que analisou 65 publicações, entre 1984 e 2004, que abordavam a definição de RFE, os autores identificaram 18 diferentes definições baseadas em dois critérios: necessidade de diálise após o transplante ou a não ocorrência de redução da creatinina, entretanto os parâmetros objetivos, como tempo de diálise após o transplante ou taxa de redução da creatinina, variaram enormemente (Tabela 1).<sup>(20)</sup> Essa ausência de padronização nos conceitos tem dificultado estabelecer dados precisos, como a prevalência e seu impacto em desfechos de curto e longo prazo.

O RFE é a complicação mais comum no período pós-transplante imediato com doador falecido, afetando de 8 a 50% desse tipo de transplante nos Estados Unidos, chegando a 80% no Brasil.<sup>(21,22)</sup> Em estudo realizado pelo nosso grupo com pacientes transplantados de rim de doador falecido entre 2000 a 2005 no Hospital Israelita Albert Einstein e na Universidade Federal de São Paulo, observamos prevalência de RFE de 58,6%. Quando comparamos esses pacientes àqueles que também receberam enxertos de doador falecido, mas que tiveram função imediata, observamos que pacientes com mais de 50 meses em diálise antes do transplante tiveram risco de RFE 42% maior do que aqueles com menor tempo em diálise, e que TIF superior a 24 horas

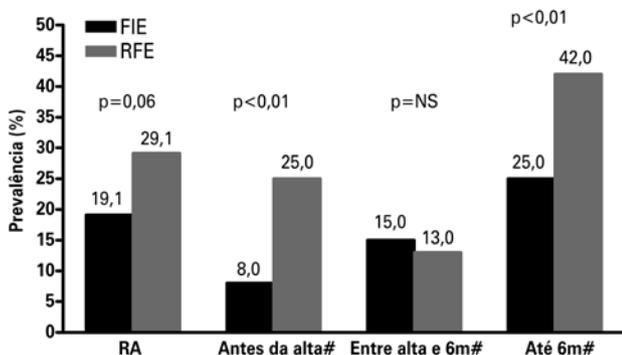
**Tabela 1.** Diferentes definições utilizadas para retardo na função do enxerto

Definições	Estudos	Pacientes
Definições baseadas em diálise		
Necessidade de diálise na primeira semana após o transplante	41	259.251
Necessidade de diálise na primeira semana após o transplante, desde que rejeição hiperaguda e complicações vasculares ou urológicas sejam afastadas	2	760
Necessidade de diálise após o transplante	2	737
Necessidade de diálise nos primeiros 10 dias após o transplante	1	41
Ausência de qualquer tipo de função renal que imponha necessidade de 2 ou mais diálises na primeira semana após o transplante	1	547
Necessidade de diálise na primeira semana após o transplante, tendo-se excluído uma única diálise imediatamente após o transplante, caso tenha sido indicada por hipercalemia	1	319
Retorno à diálise de manutenção nos primeiros 4 dias após o transplante	1	263
Definições baseadas na creatinina		
Aumento na creatinina ou redução <10% nos 3 dias consecutivos após o transplante	5	1471
Redução da creatinina <30% e/ou creatinina urinária <1.000mg no segundo dia de transplante	2	401
Creatinina >2,5mg/dL no sétimo dia após o transplante	1	99
Tempo necessário para o <i>clearance</i> de creatinina ser >10mL/min superior a 1 semana	1	843
Não redução da creatinina nas primeiras 48 horas, na ausência de rejeição	1	291
Combinação		
Não redução da creatinina sérica a níveis inferiores aos do pré-transplante, mesmo com volume urinário adequado	1	158
Aumento da creatinina nas primeiras 6-8 horas após o transplante ou volume urinário <300mL, a despeito de volemia adequada e uso de diuréticos	1	143
Diálise após o transplante ou creatinina >150mcml/L 8 dias após o transplante	1	112
Volume urinário <1,0L em 24 horas e <25% de redução na creatinina nas primeiras 24 horas após o transplante	1	244
Volume urinário <75mL/hora nas primeiras 48 horas ou não redução na creatinina >10% nas primeiras 48 horas	1	66
Necessidade de diálise na primeira semana após o transplante ou não redução na creatinina nas primeiras 24 horas após o transplante	1	104

aumentou em 57% esse risco.<sup>(23)</sup> Apesar do tempo de isquemia quente ser mais lesivo ao órgão, com equipes capacitadas, hoje em dia, raramente esse tempo ultrapassa 5 minutos, sendo o TIF uma das principais variáveis relacionadas com o RFE.<sup>(21-24)</sup> Há aumento na incidência de RFE da ordem de 8% para cada aumento de 6 horas no TIF.<sup>(23)</sup> Outros fatores, como compatibilidade do sistema de HLA (sigla do inglês *human leukocyte antigen*), doador de critério expandido (ou idade do doador isoladamente), raça e sexo do receptor,

também têm sido implicados na associação com intensidade da LIR após o transplante renal.<sup>(21,23-25)</sup>

O RFE ocasiona hospitalização prolongada, aumento dos custos e maior complexidade no manejo de drogas imunossupressoras.<sup>(26-29)</sup> O aumento no tempo de hospitalização causado adiciona cerca de US\$ 25.000 por paciente no custo do transplante.<sup>(29)</sup> Outra consequência imediata é a dificuldade no manejo inicial dos imunossupressores, especialmente os inibidores da calcineurina e os inibidores da mTOR (*mammalian target of rapamycin*).<sup>(30)</sup> Especula-se ainda que o RFE esteja associado ao risco de RA, bem como a disfunção crônica do enxerto (DCE). Alguns estudos têm observado correlação de prevalências entre RFE e RA, sendo que o risco de RA pode ser duplicado em pacientes que apresentam RFE.<sup>(21-23,24)</sup> Na figura 2, estão apresentadas as associações entre RFE e RA, de acordo com o tempo de transplante. Na barra da esquerda estão apresentadas as incidências de RA de acordo com RFE ou função imediata do enxerto entre 628 pacientes transplantados na cidade de São Paulo (SP).<sup>(23)</sup> Nas demais barras (demonstradas com o símbolo # na figura 2) estão demonstradas as incidências de RA entre o transplante e a alta hospitalar, entre a alta e 6 meses após o transplante, e os episódios de RA ocorridos após a alta hospitalar e até 6 meses de transplante.<sup>(21)</sup>



FIE: função imediata do enxerto; RFE: retardo na função do enxerto; RA: rejeição aguda; m: meses; NS: não significativo.

**Figura 2.** Correlação de prevalências entre retardo na função do enxerto e rejeição aguda

Quando se avaliam desfechos de longo prazo, como DCE ou sobrevida do enxerto, é discutível se o RFE, isoladamente, teria impacto negativo ou se o impacto seria causado pelo efeito da RA ou das duas variáveis superajuntadas. Nós avaliamos a influência do RFE na função renal de pacientes transplantados com doador falecido e observamos pior função, por meio das medidas dos *clearance* de creatinina, em até 2 anos de seguimento.<sup>(23)</sup> Ainda não foi totalmente esclarecido se essa

diferença de função, entretanto, pode comprometer a sobrevida do enxerto. Troppman et al.<sup>(31)</sup> observaram que RFE, na ausência de RA, não teve influência nos desfechos clínicos. Ojo et al.,<sup>(21)</sup> entretanto, observaram uma redução de 14% na sobrevida do enxerto após 1 ano de transplante de pacientes com RFE que não tiveram RA.

## ESTRATÉGIAS PARA ATENUAR OS EFEITOS DA LESÃO DE ISQUEMIA E REPERFUSÃO

Do ponto de vista hemodinâmico, cuidado adequado com o doador, sobretudo para evitar instabilidade hemodinâmica e necessidade de grandes quantidades de drogas vasoativas, evitar grandes variações eletrolíticas e reduzir o TIF, são estratégias eficazes em reduzir a prevalência de LIR. Ainda como estratégias de melhora hemodinâmica, a preservação adequada do órgão também tem impacto positivo. Com o objetivo de atenuar o impacto negativo dos efeitos celulares da privação de oxigênio (Figura 1), são utilizadas soluções de preservação e resfriamento do órgão. As soluções de preservação tentam mimetizar o ambiente eletrolítico e osmótico intracelular, com o objetivo de estabilizar a membrana plasmática, evitar o edema e reduzir ao mínimo possível o dano celular ocasionado pela isquemia e pela acidose.<sup>(32)</sup> Além disso, os rins a serem implantados são preservados à temperaturas tão baixas quanto 4°C, o que reduz as taxas de metabolismo em 90 a 95% e, com isso, diminui o consumo de ATP e o desvio do metabolismo para as vias anaeróbias.<sup>(1,24,32)</sup>

Duas estratégias de perfusão de solução de preservação podem ser utilizadas: a estática, na qual o rim é preservado com solução hipotérmica e acondicionado em recipientes termoprotetores, ou a perfusão mecânica contínua, que, além de utilizar a solução hipotérmica de preservação, mantém fluxo pulsátil dessa solução circulando no enxerto, mimetizando a circulação de fluxo sanguíneo.<sup>(33,34)</sup> A perfusão mecânica parece estar associada à redução dos impactos negativos da LIR. Em um estudo conduzido por Moers et al., 672 rins de 336 doadores falecidos foram pareados 1:1 para os dois tipos diferentes de perfusão.<sup>(33)</sup> Houve redução na prevalência de RFE (30,1% para 22,9%; p=0,03), de ausência primária da função do enxerto (4,8% para 2,1%; p=0,08) e do tempo em RFE (13 para 10 dias; p=0,04), ou seja, os resultados foram favoráveis à perfusão mecânica. Em análise multivariada, o uso dessa estratégia reduziu em 43% o risco de RFE. Ao final de um ano de seguimento (94% x 90%; p=0,04) e de 3 anos (91% x 87%; p=0,04), a sobrevida do enxerto foi significativamente melhor nos pacientes que receberam rins de perfusão mecânica.<sup>(33,34)</sup>

No Brasil, a estratégia de preservação utilizada em larga escala é a perfusão estática. Recentemente, nosso grupo começou a utilizar uma estratégia mista: recebemos os rins em perfusão estática, que é a forma distribuída pela central de transplante, e mantemos o rim em preservação mecânica pulsátil até o momento da cirurgia. O racional para colocar o rim na máquina mesmo após o perfusão estática é de que, dentro do paradigma hemodinâmico, observam-se alterações regionais no fluxo sanguíneo, o que pode ser comprovado pelo aumento da resistência vascular intrarrenal, com consequente redução do fluxo plasmático.<sup>(35)</sup> A análise dos primeiros transplantes realizados com essa estratégia mista (colocar o rim na máquina, após a perfusão estática) demonstrou redução significativa na resistência intrarrenal nas primeiras 6 horas de perfusão mecânica (Figura 3A), tendo como consequência aumento significativo no fluxo intrarrenal (Figura 3B). Em ambas as figuras, T0 foi o momento em que o rim iniciou a perfusão em máquina, ou seja, final do TIF em perfusão estática e Tf o tempo final de perfusão em máquina. O tempo entre T0 e Tf entre esses pacientes foi 9,3 horas. Não observamos redução na prevalência de RFE, entretanto nesses primeiros casos avaliados houve redução significativa no tempo em diálise após o transplante, com

consequente redução no tempo de internação hospitalar (Figura 4). Observamos redução no tempo de internação de  $21,4 \pm 12,6$  dias para  $12,8 \pm 6,0$  dias ( $p=0,03$ ), bem como tendência à redução do tempo em diálise de  $8,0 \pm 7,8$  dias para  $4,4 \pm 6,1$  dias ( $p=0,20$ ).

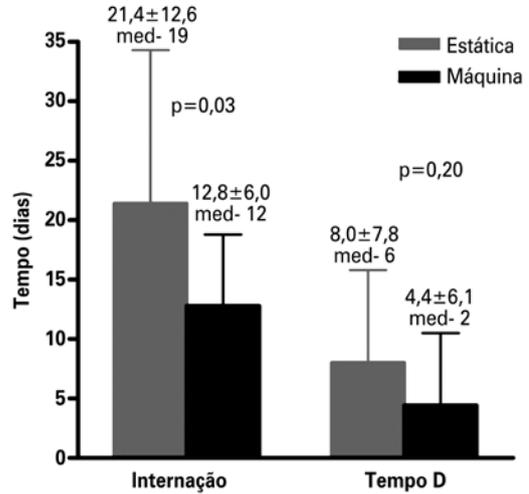
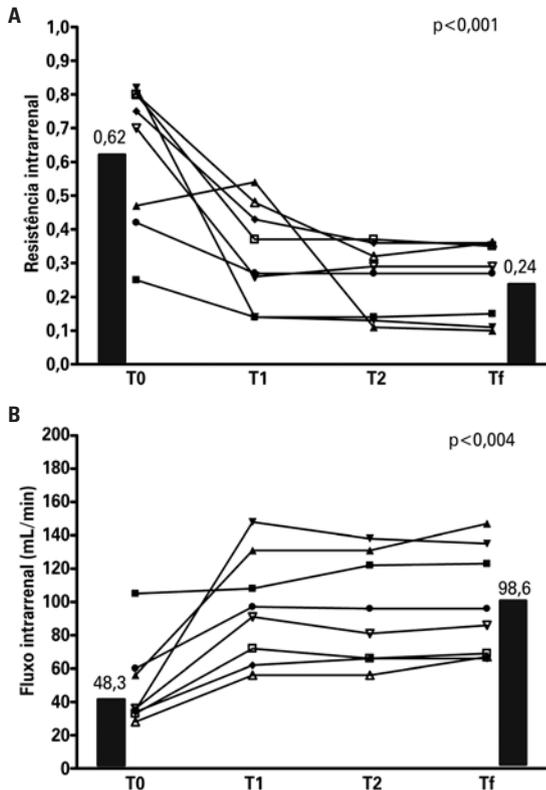


Figura 4. Tempo de internação e tempo em diálise (tempo D) após o transplante com a máquina de perfusão



T0: momento em que o rim iniciou a perfusão em máquina; Tf: tempo final de perfusão em máquina.

Figura 3. Hemodinâmica intrarrenal após o uso da máquina de perfusão

No contexto do paradigma imunológico, uma série de trabalhos, tanto experimentais quanto clínicos, demonstraram o benefício do uso de drogas depletoras de leucócitos ou de anticorpos dirigidos contra moléculas de adesão, atenuando os efeitos da LIR. Com base nesses conceitos, Yokota et al., em estudo experimental, demonstraram que o uso de anticorpos depletoras de células T CD4+ em camundongos atenuou a LIR, e que esse efeito foi potencializado pela realização de timectomia prévia à lesão.<sup>(36)</sup> Tendo evoluído o conhecimento dos principais mecanismos de ação dos anticorpos antilinfocitários ALA, principalmente na depleção linfocitária e como moduladores das células T, em paralelo com o crescente conhecimento do papel das células T na LIR, houve um interesse em avaliar o benefício desses anticorpos. O anticorpo policlonal direcionado contra timócitos de humanos (ATG) é o anticorpo policlonal mais estudado e tem como características uma ação rápida, antígeno-específica, com consequente depleção e modulação da resposta imune. Os benefícios do uso de ATG na LIR estariam suportados pela redução da massa de linfócitos circulantes e pelo bloqueio do maquinário necessário para a migração do linfócito para o sítio da lesão.<sup>(37)</sup>

Beiras-Fernandez et al., utilizando um modelo de LIR em primatas não humanos, demonstraram que o uso de ATG reduziu significativamente a infiltração de

leucócitos no tecido conectivo, vaso, tecido perivascular e no próprio músculo.<sup>(38)</sup> Esses achados traduziram-se em menores escores de lesão, com menor índice de necrose, áreas de hemorragia e áreas de infiltração difusa, tanto no tecido muscular quanto no tecido conectivo dos animais que utilizaram a droga. Todos esses conceitos deram suporte para o uso de ATG com o objetivo de reduzir os efeitos da LIR. Goggins et al. confirmaram essa hipótese, demonstrando que o uso da dose anterior ao desclameamento da anastomose vascular reduziu significativamente a ocorrência de RFE (14,8% x 35,5%), entretanto esses resultados não foram reproduzidos em outros estudos.<sup>(39)</sup> Comparamos duas coortes de pacientes pareadas, sendo que uma utilizou indução com Timoglobulina® e outra não, e não observamos redução na prevalência de RFE.<sup>(40)</sup>

## CONCLUSÃO

A lesão de isquemia e reperfusão no transplante renal, hoje em dia, é entendida à luz de dois diferentes paradigmas: hemodinâmico e imunológico. Além da clássica privação da circulação, com redução da atividade aeróbica e da lesão causada pelos radicais livres de oxigênio na reperfusão e o envolvimento dos sistemas hormonais, tem-se discutido o envolvimento do sistema imune na gênese da lesão de isquemia e reperfusão, sobretudo o papel central das células T e suas moléculas de superfície. O manejo adequado de doadores, a redução nos tempos de isquemia quente e fria, e as estratégias mais fisiológicas de armazenagem dos rins estão relacionados com redução do impacto da lesão de isquemia e reperfusão na evolução do transplante renal. De igual modo, o bloqueio do sistema imune por meio da depleção das células T ativadas, bem como a neutralização das moléculas de superfície dessas células, com o uso de anticorpos policlonais depletadores de linfócitos, pode ter um papel protetor dos enxertos e este ainda é um campo de exploração para melhorar os desfechos em curto e longo prazo, sobretudo no transplante renal de doador falecido.

## REFERÊNCIAS

- Molitoris BA. Ischemic acute renal failure: exciting times at our fingertips. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7(4):405-6.
- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):844-61.
- Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):891-98.
- Coca SG, Yusuf B, Shlipakmg, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):961-73. Review.
- Brady H, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet*. 1995;346(8989):1533-40. Review.
- Tilney NL, Guttman RD. Effects of initial ischemia/reperfusion injury on the transplanted kidney. *Transplantation*. 1997;64(7):945-7.
- Lucinskas FW, Ma S, Nusrat A, Parkos CA, Shaw SK. Leukocyte transendothelial migration: a junctional affaire. *Semin Immunol*. 2002;14(2):105-13. Review.
- Rabb H, O'Maera YM, Maderna P, Coleman P, Brady HR. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 1997;51(5):1463-8. Review.
- Molitoris BA, Marss J. The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am J Med*. 1999;106(5):583-92. Review.
- Pinheiro HS, Camara NOS, Noronha IL, Maugeri IL, Franco MF, Medina JO, et al. Contribution of CD4+ T cells to the early mechanisms of ischemia-reperfusion injury in a mouse model of acute renal failure. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(4):557-68.
- Lai LW, Yong KC, Igarashi S, Lien YHH. A Sphingosine-1-phosphate type 1 receptor agonist inhibits the early T-Cell transient following renal ischemia-reperfusion injury. *Kid Int*. 2007;71(12):1223-31.
- Bacon KB, Permack BA, Gardner P, Schall TJ. Activation of dual T cell signaling pathways by the chemokine RANTES. *Science*. 1995;269(5231):1727-30.
- Takada M, Nadeu KC, Shaw GD, Marquette KA, Tilney NL. The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia-reperfusion injury of the rat kidney. Inhibition by a soluble P-selectin ligand. *J Clin Invest*. 1997;99(11):2682-90. Review.
- Rabb H, Mendiola CC, Saba SR, Dietz JR, Smith CW, Bonventre JV, et al. Antibodies to ICAM-1 protect kidneys in severe ischemic reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;211(1):67-73.
- Kelly KJ, Williams WW, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest*. 1996;97(4):1056-63.
- Zwacka RM, Zhang Y, Halldorson J, Schlossberg H, Dudus L, Engelhardt JF. CD4+ T-lymphocytes mediate ischemia/reperfusion-induced inflammatory responses in mouse liver. *J Clin Invest*. 1997;100(2):279-89.
- Takada M, Chandraker A, Nadeu KC, Sayeh MH, Tilney NL. The role of B7 costimulatory pathway in experimental cold ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*. 1997;100(5):1199-203.
- Burne MJ, Daniels F, Ghandour A, Mauyyedi S, Colvin RB, O'Donnell MP. Identification of the CD4+ T Cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure. *J Clin Invest*. 2001;108(9):1283-90.
- Land WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation*. 2005;79(5):505-14. Review.
- Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2995-3003.
- Ojo AO, Wolf RA, Held PJ, Prot FK, Schrouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997;63(7):968-74.
- Azevedo LS, Castro MC, Carvalho DB. Incidência de função retardada do enxerto em transplantes renais no Brasil. *J Bras Transp*. 2004;7:82-5.
- Requião-Moura LR, Durão Mde S, Tonato EJ, Matos AC, Ozaki KS, Câmara NO, et al. Effects of ischemia and reperfusion injury on long-term graft function. *Transplantation Proceedings*. 2011;43(1):70-3.
- Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, Adams VR, Rosen CB, Reed AI. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65(2):219-23.
- Shoskes DA, Halloran PF. Ischemic injury induces altered MHC gene expression in kidney by an interferon-gamma-dependent pathway. *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 1):599-601.
- Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation*. 1998;66(12):1697-701.
- Almond PS, Troppmann C, Escobar F, Frey DJ, Matas AJ. Economic impact of delayed graft function. *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 2):1304.
- Yokoyama I, Uchida K, Kobayashi T, Tominaga Y, Orihara A, Takagi H. Effect

- of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1994;8(2 Pt 1):101-6.
29. Freedland SJ, Shokes DA. Economic impact of delayed graft function and suboptimal kidneys. *Transplantation Rev*. 1999;13(1):23-30.
  30. Cravedi AU, Codreanu I, Satta A, Turturro M, Sghirlanzoni M, Remuzi G, et al. Cyclosporine prolongs delayed graft function in kidney transplantation: are rabbit anti-human thymocyte globulin the answer? *Nephron Clin Pract*. 2005;101(2):c65-71.
  31. Troppman C, Gillingham KJ, Gruessner RW, Dunn DL, Payne WD, Najarian JS, et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation*. 1996;61(9):1331-7
  32. Ploeg RJ. Kidney transplantation with the UW and Euro-Collins solutions. A preliminary report of a clinical comparison. *Transplantation*. 1990;49(2):281-4.
  33. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Eng J Med*. 2009;360(1):7-19.
  34. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ; Machine Preservation Trial Study Group. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Eng J Med*. 2012;366(8):770-1.
  35. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4210-21. Review.
  36. Yokota N, Daniles F, Crosson J, Rabb H. Protective effect of T cell depletion in murine renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*. 2002;74(6):759-63.
  37. Mueller TF. Thymoglobulin: an immunologic overview. *Curr Opin Organ Transplant*. 2003;8(4):305-12.
  38. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Thein E. Influence of polyclonal anti-thymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transplant Immunology*. 2006;15(4):273-9.
  39. Goggins W, Pascual M, Powelson J, Magee C, Tolckoff-Rubin N, FarrellmL, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(5):798-802.
  40. Requião-Moura LR, Ferraz E, Matos AC, Tonato EJ, Ozaki KS, Durão MS, et al. Comparison of long-term effect of thymoglobulin treatment in patients with a high risk of delayed graft function. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2428-33.