

Guia prático para usar Thymoglobuline® (globulina antitimócito) em transplante renal

Use of Thymoglobulin® (antithymocyte immunoglobulin) in renal transplantation: practical guide

Autores

Maria Cristina Ribeiro de Castro¹
 Luciane Deboni²
 Ronaldo de Matos Esmeraldo³
 Tereza Azevedo Matuk⁴
 Alvaro Pacheco⁵
 David Saitovitch⁶
 Abrahão Salomão⁷
 Helio Tedesco Silva Junior⁵
 Sandra Villaça⁸

¹ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

² Hospital Municipal São José (HMSJ).

³ Hospital Geral de Fortaleza.

⁴ Centro Estadual de Transplantes do Estado do Rio de Janeiro.

⁵ Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

⁶ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

⁷ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

⁸ Hospital Felício Rocho.

Data de submissão: 05/06/2014.

Data de aprovação: 12/01/2015.

Correspondência para:

Maria Cristina Ribeiro de Castro.
 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
 Rua Dr. Jose Rodrigues Alves Sobrinho, nº 150, ap 222, Edif. Miró.
 São Paulo, SP.
 CEP: 05466-040.
 E-mail: mcrc@usp.br
 Tel: (11) 3672-7628.
 Sanofi.

DOI: 10.5935/0101-2800.20150036

RESUMO

A combinação de imunossupressores faz parte do protocolo de tratamento de pacientes submetidos a um transplante renal (TR). A Thymoglobuline®, imunoglobulina policlonal de coelho dirigida contra timócitos humanos, é o agente mais usado como terapia de indução no TR nos Estados Unidos. No Brasil, a Thymoglobuline® está aprovada para uso em pacientes que foram submetidos a transplante e, apesar de ser amplamente utilizada, ainda existem controvérsias em relação ao seu modo de uso. Realizamos uma revisão sistemática da literatura avaliando os estudos que utilizaram a Thymoglobuline® na indução e no tratamento de rejeição em pacientes submetidos ao TR. A revisão utilizou os bancos de dados computadorizados da EMBASE, LILACS e MedLine e dos trabalhos selecionados foram extraídas informações sobre os dados gerais dos pacientes, as características metodológicas e as variáveis analisadas em cada estudo. Dos resultados obtidos, desenvolvemos um guia prático sobre o uso de Thymoglobuline® em pacientes transplantados renais.

Palavras-chave: imunoglobulinas intravenosas; soro antilinfocitário; transplante de rim.

ABSTRACT

The combination of immunosuppressive drugs is part of the treatment regimen of patients undergoing kidney transplantation (RT). Thymoglobulin®, a rabbit immunoglobulin directed against human thymocytes, is the most commonly agent used for induction therapy in RT in the US. In Brazil, Thymoglobulin® is approved by ANVISA for the use in patients who underwent kidney transplantation and despite being widely used, there are controversies regarding the drug administration. We prepared a systematic review of the literature, evaluating studies that used Thymoglobulin® for induction and for acute rejection treatment in patients undergoing RT. The review used the computerized databases of EMBASE, LILACS and MedLine. Data were extracted from the studies concerning general features, methodological characteristics and variables analyzed in each study. From the results, a practical guide was prepared analyzing various aspects on the use of Thymoglobulin® in patients submitted to RT.

Keywords: antilymphocyte serum; immunoglobulins, intravenous; kidney transplantation.

INTRODUÇÃO

A combinação de imunossupressores faz parte do protocolo de tratamento de pacientes submetidos a um transplante renal (TR).¹ O termo terapia de indução refere-se ao tratamento imunossupressor usado especificamente no período periorbitário, mas cujo efeito se prolonga no pós-transplante. Atualmente, as recomendações internacionais indicam o uso de agente biológico com anticorpos mono ou

policlonais dirigidos contra os linfócitos T, como indução no transplante renal.¹ A Thymoglobuline®, uma imunoglobulina policlonal de coelho antitimócitos humanos, é o agente mais comumente usado como terapia de indução no transplante renal nos Estados Unidos.² Os bloqueadores do receptor interleucina-2 (antiIL-2R), como o Basiliximabe, também são recomendados.¹

No Brasil, a Thymoglobuline® é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA) para o uso em pacientes que foram submetidos a transplante de órgãos tais como rins, pâncreas e fígado, na prevenção ou no tratamento da rejeição aguda. A Thymoglobuline® é também indicada no tratamento de anemia aplástica e nos casos de doença do enxerto contra hospedeiro.³

Apesar da Thymoglobuline® ser amplamente usada em pacientes que foram submetidos ao TR, existem controvérsias em relação ao seu modo de uso, principalmente à via de infusão mais apropriada, as doses recomendadas, o número de dias de aplicação e o momento ideal para se iniciar o tratamento.

O objetivo deste estudo é avaliar as principais evidências científicas do modo de uso, posologia, doses, tempo de tratamento e indicação de início da Thymoglobuline® em pacientes submetidos ao TR.

OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática da literatura avaliando os estudos que utilizaram a Thymoglobuline® na indução ou no tratamento de rejeição, em pacientes que foram submetidos ao TR, e fornecer recomendações para o uso de Thymoglobuline® em TR.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura e uma ampla pesquisa em bancos de dados computadorizados da EMBASE (Excerpta Medica Database), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MedLine (Medlars On Line) utilizando as palavras “Thymoglobuline”, “randomizado” e “renal”. A combinação desses termos forneceu um grupo de referências que foram consideradas para a análise.

Foram incluídos estudos randomizados que compararam a imunoglobulina antitimócito com outros medicamentos de indução e em diferentes períodos de administração.

Foram levantados todos os estudos no período de 30 anos, entre 1982 e 2012, em inglês, em adultos, que avaliaram a Thymoglobuline® nas suas duas indicações: para indução ou para o tratamento de rejeições. Sendo analisados os seguintes dados: via de administração, número de dias de administração, momento da primeira dose, dose total administrada, eventos adversos (leucopenia, taxa de função retardada do enxerto, de citomegalia e de tumores), taxa de rejeição do enxerto, sobrevida do enxerto e do paciente e taxa de reversibilidade das rejeições tratadas com Thymoglobuline®. Os estudos que não avaliaram

a Thymoglobuline® ou que não eram randomizados, ou que incluíram pacientes pós-transplante de fígado/pâncreas foram excluídos, conforme listado na Tabela 1. Todas as referências recuperadas tinham seu título e resumos lidos por dois revisores, que avaliaram se os mesmos atendiam aos critérios de inclusão, e extraíram os dados de cada estudo incluído, de modo independente. Dois revisores extraíram os dados de cada estudo incluído de modo independente. O nome do primeiro autor e o ano de publicação foram usados como identificação do estudo. De cada estudo, foram extraídos dados gerais, características metodológicas e variáveis do estudo. Os estudos avaliados foram de alocação aleatória; alguns estudos foram abertos, outros foram cegos; todos os estudos avaliados foram de intenção de tratar e a comparação entre os grupos ocorreu em relação a pelo menos um desfecho primário.

Foram preparadas oito perguntas relacionadas com o uso da Thymoglobuline® em pacientes que foram submetidos ao TR, conforme abaixo. Os principais aspectos avaliados foram:

- Tempo de infusão;
- Dose total infundida;
- Via de administração;
- Prevenção e tratamento da rejeição aguda. Neste estudo, as rejeições agudas foram confirmadas por biópsia;
- Função retardada do enxerto (do inglês DGF, *delayed graft function*): definida como a necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante;
- Sobrevida do enxerto e paciente;
- Controle da leucopenia;
- Prevalência e prevenção de infecções pelo citomegalovírus. A infecção citomegálica foi definida como viremia positiva pelos autores, detectada por aumento dos títulos de IgG, e/ou positividade da IgM e/ou detecção do citomegalovírus por reação de polimerase em cadeia;

RESULTADOS

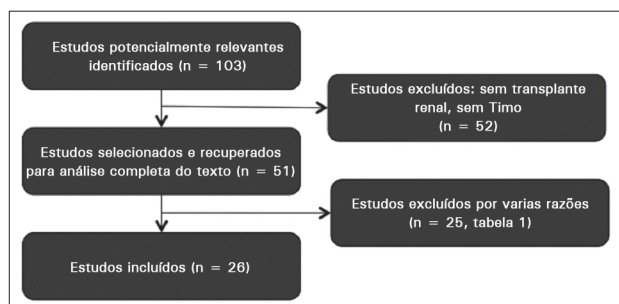
O fluxograma utilizado na identificação dos estudos incluídos, conforme recomendado pela PRISMA (Itens Preferidos de Relato de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises)⁴ está representado na Figura 1.

Na primeira pesquisa foram obtidos 103 estudos. Desses, 26 atenderam aos critérios de inclusão para essa análise (estudos randomizados avaliando a

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS REVISADOS E EXCLUÍDOS

Estudo	Razões para exclusão
Chaparro <i>et al.</i> 2009 ³⁹	Não randomizado
Díaz <i>et al.</i> 2008 ⁴⁰	Não randomizado
Kuypers <i>et al.</i> 2005 ⁴¹	Transplante rim/pâncreas
Mehrabi <i>et al.</i> 2007 ⁴²	Não randomizado
Agha <i>et al.</i> 2002 ⁴³	Não randomizado
Moura <i>et al.</i> 2006 ⁴⁴	Não randomizado
Nicoluzzi <i>et al.</i> 2010 ⁴⁵	Transplante pâncreas
Sampaio <i>et al.</i> 2010 ⁴⁶	Não randomizado
Sancho <i>et al.</i> 2006 ⁴⁷	Não randomizado
Laftavi <i>et al.</i> 2011 ⁴⁸	Não randomizado
Anil Kumar <i>et al.</i> 2008 ⁴⁹	Não avaliou Imunoglobulina antitimócito
Ciancio <i>et al.</i> 2008 ⁵⁰	Não avaliou Imunoglobulina antitimócito
Buchler <i>et al.</i> 2007 ⁵¹	Não avaliou Imunoglobulina antitimócito
Aoun <i>et al.</i> 2007 ⁵²	Transplante rim/pâncreas
Bogetti <i>et al.</i> 2005 ⁵³	Transplante hepático
Hardinger <i>et al.</i> 2005 ⁵⁴	Não avaliou Imunoglobulina antitimócito
Lo <i>et al.</i> 2004 ⁵⁵	Não avaliou Imunoglobulina antitimócito
Stegall <i>et al.</i> 2003 ⁵⁶	Não avaliou Imunoglobulina antitimócito
Kim <i>et al.</i> 2012 ⁵⁷	Não randomizado
LaMattina <i>et al.</i> 2012 ⁵⁸	Não randomizado
Ciancio <i>et al.</i> 2011 ⁵⁹	Não avaliou Imunoglobulina antitimócito
Hourmant <i>et al.</i> 1994 ⁶⁰	Não randomizado
Martin <i>et al.</i> 2011 ⁶¹	Não randomizado
Thielke <i>et al.</i> 2005 ⁶²	Não randomizado
Ulrich <i>et al.</i> 2011 ⁶³	Não randomizado

Figura 1. Fluxo para identificar os diferentes estudos.



Thymoglobuline®), sendo que 19 estudos foram selecionados para avaliar o uso na fase de indução (Tabela 2) e sete no tratamento da rejeição grave (Tabelas 3 e 4).

Os detalhes sobre os estudos incluídos como tamanho da amostra, comparação entre os grupos, tipo de transplante (doador vivo ou falecido) e os desfechos clínicos foram resumidos na Tabela 2.

As recomendações para uso de Thymoglobuline® em transplante renal destacam-se no texto a seguir, sob a forma de perguntas mais frequentemente realizadas na prática clínica, segundo os expertos.

PERGUNTA 1A

Qual a via de administração, do tratamento com Thymoglobuline® em pacientes submetidos ao TR?

RESPOSTA:

Via de administração: Não há estudos comparando diretamente as diferentes formas de infusão. Quando analisamos os estudos randomizados incluídos nesta revisão, apenas cinco estudos⁵⁻⁹ avaliando o uso da Thymoglobuline® na indução de pacientes submetidos a um TR, relataram a via de infusão do fármaco. Foram 562 pacientes avaliados nestes estudos. A via periférica foi utilizada em apenas um estudo⁶ com 58 pacientes, enquanto os demais utilizaram cateter central ou fístula arteriovenosa. No estudo que utilizou acesso periférico, a Thymoglobuline® foi administrada no intraoperatório ou no pós-operatório e, não foram relatados efeitos adversos em decorrência do uso em acesso periférico.

PERGUNTA 1B

Quais os eventos adversos relatados na administração periférica da Thymoglobuline® em pacientes submetidos ao TR?

RESPOSTA

Um estudo retrospectivo¹⁰ reportou os dados de 244 aplicações periféricas de globulina antitimócito ou Basiliximabe. Foram 152 infusões periféricas de Thymoglobuline®, sendo que nenhum paciente recebeu heparina ou hidrocortisona concomitantemente. Os eventos adversos observados foram raros e considerados leves. A dor local ocorreu em quatro pacientes (2,6%), eritema em dois pacientes (1,3%) e edema em um paciente (0,7%). Não foram observadas trombozes ou tromboflebitis. Nos pacientes que apresentaram reações adversas, as infusões subsequentes também foram administradas por acesso periférico. O estudo concluiu que esta via é segura.

TABELA 2 ESTUDOS RANDOMIZADOS QUE AVALIARAM IMUNOGLOBULINA ANTITIMÓCITO NA INDUÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL

	Tipo de estudo	Comparação	N	Taxa de rejeição aguda	Taxa de lesão crônica	Função retardada do enxerto	Sobrevida (+ 6-12 meses)	Sobrevida do enxerto (+ 6-12 meses)	Taxa de perda do enxerto
Ciancio <i>et al.</i> 2010 ⁶⁴	RCT, doadores vivos	Imunoglobulina antitímócito vs. Alemtuzumabe vs. Daclizumabe	13	0 (0%)	0 (0%)	2 (15,3%)	NR	NR	0 (0%)
			13	1 (7,69%)	3 (23,%)	0 (0%)			0 (0%)
			12	1 (8,33%)	0 (0%)	0 (0%)			0 (0%)
				$p = 0,01$					
Brennan <i>et al.</i> 1999 ²¹	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito vs. Atgam	48	2 (4,2%)	NR	1/72 (1%)	47 (98%)	47 (98%)	0 (0%)
			24	6 (25%)			$p = 0,606$	$p = 0,020$	3 (13%)
				$p = 0,014$					
Brennan <i>et al.</i> 2006 ¹³	RCT, doadores falecido	Imunoglobulina antitímócito vs. Basiliximabe	141	22 (15,6%)	NR	57 (40,4%)	135 (95,7%)	128 (90,8%)	13 (9,2%)
			137	35 (25,5%)	NR	61 (45,5%)	131 (95,6%)	123 (89,8%)	14 (10,2%)
				$p = 0,02$		$p = 0,54$	$p = 0,90$	$p = 0,68$	
Noël <i>et al.</i> 2009 ⁸	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito vs. Daclizumabe	113	17 (15%)	NR	35 (31,5%)	108 (95,6%)	93 (82,3%)	20 (17,7%)
			114	31 (27,2%)		50 (44,6%)	110 (96,5%)	98 (86,0%)	16 (14%)
				$p = 0,016$		$p = 0,044$	$p = 0,75$	$p = 0,47$	
Mourad <i>et al.</i> 2004 ²³	RCT, doadores falecidos ou vivos	Imunoglobulina antitímócito vs. Basiliximabe	53	5 (9,4%)	NR	16 (30%)	51 (98,1%)	50 (96,2%)	2 (3,8%)
			52	5 (9,6%)		15 (28%)	52 (98,1%)	50 (94,2%)	2 (3,9%)
			55	8 (14,5%)	NR	20 (36%)	54 (98%)	52 (95%)	NR
Abou-Ayache <i>et al.</i> 2008 ²⁶	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito vs. Daclizumabe	54	9 (16,7%)		17 (32%)	53 (98%)	51 (94%)	
			30	6 (17%)	5 (14%)	4 (13,3%)	25 (85%)	24 (81%)	1 (3,33%)
				$p = NS$					
Ciancio <i>et al.</i> 2005/2008 ^{27,65}	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito vs. Alemtuzumabe vs. Daclizumabe	30	7 (24%)	11 (37%)	2 (6,7%)	25 (85%)	24 (82%)	1 (3,33%)
			30	7 (25%)	3 (11%)	2 (6,7%)	26 (88%)	22 (74%)	6 (20%)
			30	7 (25%)	3 (11%)	2 (6,7%)	25 (85%)	24 (82%)	1 (3,33%)
				$p = 0,02$	$p = 0,58$	$p = 0,89$	$p = 0,66$		
Khosroshahi <i>et al.</i> 2008 ¹¹	RCT, doadores vivos	Imunossupressão # vs. Imunossupressão # + Imunoglobulina antitímócito	37	12 (32,4%)	NR	NR	NR	NR	0 (0%)
			31	4 (12,9%)					1 (3,22%)
				$p = 0,05$					
Farney <i>et al.</i> 2008 ⁵	RCT, doadores falecidos ou vivos	Imunoglobulina antitímócito vs. Alemtuzumabe	45	9 (20%)	NR	8 (18%)	NR	43 (96%)	NR
			32	0 (0%)		5 (16%)		30 (94%)	
				$p = 0,007$		$p = NS$	$p = NS$		
Hernandez <i>et al.</i> 2007 ¹⁸	RCT, doadores falecidos	Ciclosporina + Azatioprina vs. Basiliximabe + Ciclosporina + MMF vs. Basiliximabe + Tacrolimus + MMF	80	12 (15%)	NR	22 (27,5%)	80 (100%)	73 (91%)	NR
			80	11 (13,8%)		26 (32,5%)	79 (98,7%)	72 (90%)	
			80	13 (16,3%)		32 (40%)	78 (97,5%)	65 (82%)	
				$p = NS$					

CONTINUAÇÃO TABELA 2.

Thomas <i>et al.</i> 2007 ¹⁶	RCT, doadores falecidos	Alemtuzumabe + Tacrolimus vs. Imunoglobulina	11	2 (18,2%)	NR	NR	11 (100%)	9 (85,7%)	1 (9%)
		antitímócito + Tacrolimus + MMF + corticoide	10	3 (37,5%)			7 (87,5%)	7 (87,5%)	2 (25%)
Goggins <i>et al.</i> 2003 ⁶	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito IO vs.	27	1 (3,6%)	NR	4 (14,8%)	27 (100%)	27 (100%)	NR
		Imunoglobulina antitímócito PO	31	5 (16%)		11 (35,5%)	31 (100%)	31 (100%)	
Lebranchu <i>et al.</i> 2002 ⁷	RCT, doadores falecidos	Basiliximabe + ciclosporina vs. Imunoglobulina	50	4 (8%)	NR	9 (18%)	49 (98%)	47 (94%)	2 (4%)
		antitímócito + ciclosporina	50	4 (8%)		11 (22%)	50 (100%)	48 (96%)	0
Charpentier <i>et al.</i> 2003 ¹⁴	RCT doadores falecidos	Tacrolimus vs. Imunoglobulina	185	47 (25,4%)	NR	NR	180 (97%)	172 (93,2%)	10 (5,4%)
		antitímócito + Tacrolimus vs. Imunoglobulina	28	15 (15,1%)			183 (98,4%)	177 (95,2%)	7 (3,76%)
		antitímócito + ciclosporina	186	39 (21,2%)			179 (97%)	167 (90,8%)	16 (8,69%)
Thibaudin <i>et al.</i> 1998 ¹⁵	RCT, doadores falecidos ou vivos	Imunossupressão* vs. Imunossupressão *	42	27 (64%)	NR	14 (33%)	NR	32 (76%)	12 (28,5%)
		+ Imunoglobulina antitímócito	47	18 (38%)		13 (28%)		42 (89%)	5 (10,63%)
Kyllonen <i>et al.</i> 2007 ¹²	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito vs.	53	6 (11,3%)	NR	3 (5,7%)	53 (100%)	52 (98,1%)	1 (1,88%)
		Basiliximabe vs. Imunossupressão*	58	0 (0%)			58 (100%)	56 (96,6%)	1 (1,72%)
			44	NR		14 (24,1%)	42 (95,4%)	41 (93,2%)	4 (9,09%)
			44		7 (15,9%)				
Soulillou <i>et al.</i> 1990 ⁹	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito vs. 3B3.1	50	5 (10%)	15 (30%)	NR	48 (96%)	42 (85%)	8 (16%)
			50	7 (14,5%)			48 (96%)	42 (85%)	7 (14%)
			50	$p = NS$	16 (32%)				
Shidban <i>et al.</i> 2003 ¹⁷	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito vs. Basiliximabe	50	4 (8%)	NR	22 (44%)	NR	NR	NR
			25	3 (12%)			19 (76%)		
Tullius <i>et al.</i> 2003 ⁶⁶	RCT, doadores falecidos	Imunoglobulina antitímócito vs.	62	22 (35%)	NR	NR	62 (100%)	NR	2 (3,22%)
		Basiliximabe	62	20 (32%)			58 (93,5%)		6 (9,6%)
			62	$p = NS$					

Atgam (globulina antitímócito equina); MMF: mofetil micofenolato; IO: intraoperatória; PO: pós-operatória. # Ciclosporina + micofenolato de mofetil ou azatioprina e prednisona; * Ciclosporina + azatioprina e esteroides. No estudo do Farney *et al.* 2008⁵ foram avaliados os dados de transplante renal apenas.

RECOMENDAÇÃO

Apesar de alguns resultados sugerirem segurança para a infusão periférica, a infusão deve ser feita preferencialmente em veia central. No impedimento desta, pode-se usar uma veia periférica de grande calibre.

PERGUNTA 2A

Qual é a dosagem da Thymoglobuline® no tratamento de indução?

RESPOSTA

Não encontramos estudos randomizados comparando diretamente as diferentes doses de Imunoglobulina antitímócito. Nos estudos avaliados, a dose usada de Thymoglobuline® variou de 1-1,5 mg/kg/dia (no máximo de 2,5 mg/kg/dia). A indução iniciou-se em geral no D0 (ou seja, no dia do TR) e ocorreu até o D10. O tempo de infusão da droga foi de, no mínimo, 4 horas na maioria dos estudos. Não encontramos estudos randomizados

TABELA 3 ESTUDOS RANDOMIZADOS QUE AVALIARAM IMUNOGLOBULINA ANTITIMÓCITO NO TRATAMENTO DA REJEIÇÃO AGUDA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL

	Comparação	N	Taxa de reversão da rejeição
Hoitsma <i>et al.</i> 1982 ³¹	Imunoglobulina antitimócito (4 mg/kg por dia e doses adicionais 2-7 mg/kg)** vs. Esteroides	20	18 (90%)
		20	15 (75%)
Hilbrands <i>et al.</i> 1996 ³³	Imunoglobulina antitimócito (200 mg em dias alternados por 10 dias) vs. Metilprednisolona	19	16 (84%)
		17	9 (53%)
Theodorakis <i>et al.</i> 1998 ³²	Imunoglobulina antitimócito (4 mg/kg por dia por 7 dias) vs. metilprednisolona	25	NR*
		25	
Baldi <i>et al.</i> 2000 ²²	Imunoglobulina antitimócito (4 mg/kg por dia por 10 dias) vs. OKT3	28	21 (75%)
		28	14 (50%)

p = 0,05

NR: Não reportado. * Não houve diferença na severidade da disfunção renal aguda entre os grupos na 1ª rejeição aguda. Houve redução na ocorrência de 2a e 3a rejeições favorável a Imunoglobulina antitimócito. ** Dose ajustada conforme células T (50-150/mm³).

TABELA 4 ESTUDOS RANDOMIZADOS QUE AVALIARAM IMUNOGLOBULINA ANTITIMÓCITO NO TRATAMENTO DA REJEIÇÃO RESISTENTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL

	Comparação	N	Taxa de reversão da rejeição	Taxa de sobrevida do enxerto (30-90 dias)	Taxa de rejeição recorrente (90 dias)
Gaber <i>et al.</i> 1998/ Tesi <i>et al.</i> 1997/ Schroeder <i>et al.</i> 1999 ³⁴⁻³⁶	Imunoglobulina antitimócito 7-14 dias (1,5 mg/kg/dia) vs. Atgam	82	72 (88%)	77 (94%)	14 (17%)
		81	61 (76%)	73 (90%)	29 (36%)
			<i>p</i> = 0,027	<i>p</i> = 0,17	<i>p</i> = 0,011
Mariat <i>et al.</i> 1998 ³⁷	Imunoglobulina antitimócito < 40 kg = 25 mg/dia 40 - 75Kg = 50 mg/dia > 75 kg = 75 mg/dia vs. OKT3	31	97%	1 (3%)	28%
		29	87%	3 (10%)	38%
			<i>p</i> = NS	<i>p</i> = NS	<i>p</i> = NS
Midtvedt <i>et al.</i> 2003 ³⁸	Imunoglobulina antitimócito D1 (2 mg/kg) readministrada na dose de 1 mg/kg se necessário vs. OKT3	27	20 (74%)	26 (96,2%)	12 (44%)
		28	22 (78,5%)	26 (92,8%)	14 (50%)
			<i>p</i> = NS	<i>p</i> = NS	<i>p</i> = NS

NR: Não reportado; NS: Não significativo; Atgam (globulina antitimócito equina (eATG)).

comparando diferentes números de dias de uso e diferentes tempos de infusão da droga. Dois estudos randomizados utilizaram a Imunoglobulina antitimócito em dose única.^{11,12} Em um estudo,¹¹ a Thymoglobuline® foi administrada no pré-operatório na dose de 4-5 mg/kg e em outro estudo¹² foi usada em dose única de 9 mg/kg no intraoperatório. Os principais eventos adversos desses estudos estão relatados na Tabela 5.

RECOMENDAÇÃO

Os autores sugerem o uso de 1 mg a 1,5 mg de Thymoglobuline® de 4 e 6 dias, numa dose total acumulada variando de 4 a 8 mg/kg, conforme o risco imunológico do paciente.

PERGUNTA 2B

Qual é o momento do início do tratamento de indução?

RESPOSTA

O momento de início da Thymoglobuline® variou muito entre os estudos (Tabela 6). Apenas 1 estudo randomizado⁶ comparou a infusão intraoperatória (antes da reperusão do enxerto) *versus* pós-operatória. Neste estudo, os pacientes que receberam Imunoglobulina antitimócito no intraoperatório tiveram melhores resultados em relação à taxa de função retardada do enxerto (Tabela 2).

RECOMENDAÇÃO

Os autores sugerem iniciar a administração da primeira dose antes da reperusão do enxerto.

PERGUNTA 3A

Thymoglobuline® diminui a taxa de rejeição aguda e de função retardada do enxerto em pacientes com TR?

TABELA 5 TAXA DOS PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

	N	Tratamento	Leucopenia (aprox. 1 mês)	Citomegalovírus (infecção)	Neoplasias
	13	Imunoglobulina antitimócito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ciancio	13	Alemtuzumabe	6 (46,2%)	0 (0%)	1 (7,69%)
<i>et al.</i> 2010 ⁶⁴	12	Daclizumabe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
			($p = 0,0002$)		
Brennan	48	Imunoglobulina antitimócito	27 (56%)	6 (12,5%)	0 (0%)
<i>et al.</i> 1999 ²¹	24	Atgam	1 (4%)	8 (33%)	1 (4%)
			$p = NS$	$p = 0,056$	
Brennan	141	Imunoglobulina antitimócito	47 (33,3%)	11 (7,8%)	5 (3,5%)
<i>et al.</i> 2006 ¹³	137	Basiliximabe	20 (14,6%)	24 (17,5%)	1 (0,7%)
			$p < 0,001$	$p = 0,02$	$p = 0,21$
Noël	113	Imunoglobulina antitimócito	9 (7,96%)	21 (18,6%)	1 (0,9%)
<i>et al.</i> 2009 ⁸	114	Daclizumabe	5 (4,38%)	12 (10,5%)	0 (0%)
			$p = 0,36$	$p = 0,093$	$p = NS$
Mourad	53	Imunoglobulina antitimócito	27 (51%)	22 (41,5%)	NR
<i>et al.</i> 2004 ²³	52	Basiliximabe	10 (19,2%)	11 (21,2%)	
			$p = 0,0007$	$p = 0,025$	
Abou-Ayache	55	Imunoglobulina antitimócito	NR	19 (68%)	0 (0%)
<i>et al.</i> 2008 ²⁶	54	Daclizumabe		18 (83%)	0 (0%)
Ciancio <i>et al.</i> 2005/2008 ^{27,65}	30	Imunoglobulina antitimócito	NR	1 (3,33%)	0 (0%)
	30	Alemtuzumabe		2 (6,66%)	0 (0%)
	30	Daclizumabe		0 (0%)	1 (3,33%)
Khosroshahi	37	Imunossupressão #	NS	NR	NR
<i>et al.</i> 2008 ¹¹	31	Imunossupressão # + Imunoglobulina antitimócito			
Farney	45	Imunoglobulina antitimócito	NR	2 (4,44%)	NR
<i>et al.</i> 2008 ⁵	32	Alemtuzumabe		1 (3,12%)	
				$p = NS$	
Hernandez	80	Imunoglobulina antitimócito + Ciclosporina + Azatioprina	NR	33 (41%)	3 (3,75%)
<i>et al.</i> 2007 ¹⁸	80	Basiliximabe + Ciclosporina + MMF		16 (20%)	2 (2,5%)
	80	Basiliximabe + Tacrolimus + MMF		20 (25%)	2 (2,5%)
				$p = 0,008$	
Thomas	11	Alemtuzumabe + Tacrolimus	$p < 0,05$ a favor do Alemtuzumabe	NR	0 (0%)
<i>et al.</i> 2007 ¹⁶	10	Imunoglobulina antitimócito + Tacrolimus + MMF + corticoide			0 (0%)
Goggins	27	Imunoglobulina antitimócito IO	NR	1 (3,7%)	NR
<i>et al.</i> 2003 ⁶	31	Imunoglobulina antitimócito PO		2 (6,5%)	
				$p = NS$	
Lebranchu	50	Basiliximabe + ciclosporina	0 (0%)	6 (12%)	0 (0%)
<i>et al.</i> 2002 ⁷	50	Imunoglobulina antitimócito + ciclosporina	5 (10%)	19 (38%)	0 (0%)
			$p < 0,03$	$p = 0,005$	

CONTINUAÇÃO TABELA 5.

	185	Tacrolimus	16 (8,6%)	29 (15,7%)	1 (0,54%)
Charpentier <i>et al.</i> 2003 ¹⁴	186	Imunoglobulina antitimócito + Tacrolimus	72 (38,7%)	45 (24,2%)	2 (1,07%)
	184	Tacrolimus	64 (34,8%)	52 (28,3%)	4 (2,17%)
		Imunoglobulina antitimócito + ciclosporina	$p < 0,001$	$p = 0,012$	
Thibaudin <i>et al.</i> 1998 ¹⁵	42	Imunossupressão*	7 (17%)	17 (40%)	NR
	47	Imunossupressão* + Imunoglobulina antitimócito	20 (43%)	28 (59%)	
			$p = 0,007$	$p = NS$	
Kyllonen <i>et al.</i> 2007 ¹²	53	Imunoglobulina antitimócito vs. Basiliximabe vs. Imunossupressão*	NR	9 (17%)	2 (3,77%)
	58			9 (16%)	0 (0%)
	44			5 (11%)	1 (2,27%)
			$p = NS$	$p = NS$	
Souillou <i>et al.</i> 1990 ⁹	50	Imunoglobulina antitimócito vs. 33B3.1	> no braço de Imunoglobulina antitimócito	9 (18%)	NR
	50			10 (20%)	
			$p < 0,005$		
Theodorakis <i>et al.</i> 1998 ³²	25	Imunoglobulina antitimócito vs. metilprednisolone	NR	NS	NR
	25				
Baldi <i>et al.</i> 2000 ²²	28	Imunoglobulina antitimócito vs. OKT3	4 (14,2%)	2 (7,1%)	2 (7,14%)
	28		3 (10,7%)	3 (10,7%)	0 (0%)
			$p = NS$	$p = NS$	
Mariat <i>et al.</i> 1998 ³⁷	31	Imunoglobulina antitimócito vs. OKT3	NR	12 (39%)	0 (0%)
	29			13 (45%)	2 (7%)
Midtvedt <i>et al.</i> 2003 ³⁸	27	Imunoglobulina antitimócito vs. OKT3	NR	14 (51,8%)	NR
	28			11 (39,2%)	
				$p = NS$	
Hoitsma <i>et al.</i> 1982 ³¹	20	Imunoglobulina antitimócito vs. esteroides	NR	NS	NR
	20				
Tullius <i>et al.</i> 2003 ⁶⁶	62	Imunoglobulina antitimócito vs. Basiliximabe	NR	7 (11,3%)	NR
	62			2 (3,22%)	
				$p = NS$	

NR: Não reportado; NS: Não significativo; Atgam (globulina antitimócito equina (eATG)); MMF: Mofetil micofenolato; IO: Intraoperatória; PO: Pós-operatória; * Ciclosporina + micofenolato de mofetil ou azatioprina e prednisona; * Ciclosporina + azatioprina e esteroides.

RESPOSTA

O uso da globulina antitimócito cursou com taxas de rejeição aguda baixas na grande maioria dos estudos avaliados (Tabela 2).^{6,8,13,14} A Thymoglobuline® foi estatisticamente superior aos inibidores de IL-2R em dois estudos.^{8,13} Em três estudos,^{11,14,15} a globulina antitimócito, associada a outros imunossupressores (inclusive inibidores de calcineurina), foi comparada com grupos controles (sem Thymoglobuline®). Também houve diminuição

significativa na taxa de rejeição aguda no grupo Imunoglobulina antitimócito nestes estudos. A análise de eficácia da I Thymoglobuline® de acordo com o risco imunológico deve ser avaliada com cuidado, já que não houve uniformidade na definição de alto risco nos estudos avaliados. Alguns estudos consideraram os pacientes como risco imunológico alto quando o painel de anticorpos reativos (PRA) era $\geq 30\%$,^{8,13} enquanto outros consideraram níveis $\geq 20\%$ ou $> 25\%$.^{7,16} Brennan *et al.*¹³ evidenciaram

TABELA 6 DETALHES DA ADMINISTRAÇÃO DA IMUNOGLOBULINA ANTITIMÓCITO NA INDUÇÃO NOS ESTUDOS AVALIADOS

	Acesso de administração	Dias de aplicação	Momento da 1ª aplicação de Imunoglobulina antitimócito	Dose mg/kg/dia (dose total de Imunoglobulina antitimócito)
Ciancio <i>et al.</i> 2010 ⁶⁴	NR	D0 a D7	pós-operatório	1 mg/kg/dia (7 doses)
Brennan <i>et al.</i> 1999 ²¹	NR	D0 a D6	intraoperatório (antes da reperfusão do enxerto)	1,5 mg/kg/dia (6 doses)
Brennan <i>et al.</i> 2006 ¹³	NR	D0 a D4	intraoperatório (antes da reperfusão do enxerto)	1,5 mg/kg/dia (7,5mg/kg)
Noël <i>et al.</i> 2009 ⁸	cateter central	D0 a D7	intraoperatório (antes da reperfusão do enxerto)	1,25 mg/kg/dia
Mourad <i>et al.</i> 2004 ²³	NR	NR	NR	1 mg/kg/dia D0 e D1 e ajustada conforme CD3+ (média de 5,4 infusões)
Abou-Ayache <i>et al.</i> 2008 ²⁶	NR	D0 a D9	pós-operatória	1-1,5mg/kg/dia (< 9 doses, média de 6,5 dias)
Ciancio <i>et al.</i> 2005/2008 ^{27,65}	NR	7 dias	pós-operatória	1 mg/kg/dia (x 7 doses)
Khosroshahi <i>et al.</i> 2008 ¹¹	NR	D0	pré-operatória (12h antes da cirurgia)	4-5 mg/kg
Farney <i>et al.</i> 2008 ⁵	cateter central	D0, D2, D4, D6, etc.	intraoperatória	1,5 mg/kg/dia (< 7 doses + 5 mg/kg)
Hernandez <i>et al.</i> 2007 ¹⁸	NR	7 dias	NR	1-1,5 mg/kg/dia (7 dias)
Thomas <i>et al.</i> 2007 ¹⁶	NR	D0 a D4	pré-operatória	1,5 mg/kg/dia (x4)
Goggins <i>et al.</i> 2003 ⁶	maioria por cateter periférico	D0 a D6	intraoperatório ou no pós-operatório	1 mg/kg (≤ 6 doses)
Lebranchu <i>et al.</i> 2002 ⁷	Fístula AV ou cateter central	D1 a D10	pós-operatória (24 horas após transplante)	1-1,5 mg/kg/dia (media de 6-10 dias e máximo de 10 dias)
Charpentier <i>et al.</i> 2003 ¹⁴	NR	D1 a D10	pós-operatória (< 12 horas após transplante)	1,25 mg/kg e ajustada conforme condições clínicas
Thibaudin <i>et al.</i> 1998 ¹⁵	NR	D0 a D10	intraoperatória (antes da reperfusão do enxerto)	1,25 mg/kg/dia D0 e ajustada conforme CD 2+ e CD3+
Kyllonen <i>et al.</i> 2007 ¹²	NR	D0	intraoperatória (antes da reperfusão do enxerto)	9 mg/kg dose única
Souillou <i>et al.</i> 1990 ⁹	Fístula AV ou cateter central	D0 a D14	pós-operatória	1,5 mg/kg/dia (máximo de 2,5 mg/kg)
Shidban <i>et al.</i> 2003 ¹⁷	NR	D0 a D5	NR	1,5 mg/kg/dia por 5 dias não ultrapassando 100 mg/dia;
Tullius <i>et al.</i> 2003 ⁶⁶	NR	NR	NR	9 mg/kg perioperatório

NR: Não reportado.

que a Thymoglobuline® foi mais eficaz em diminuir a taxa de rejeição aguda do que os anticorpos antiIL-2R em pacientes considerados de alto risco. Neste estudo, alto risco referiu-se a pacientes com risco aumentado de rejeição e de DGF. De maneira geral, a maioria dos estudos incluíram pacientes pouco ou não sensibilizados. A taxa de função retardada do enxerto foi semelhante na maioria

dos estudos que avaliaram Thymoglobuline® (Tabela 2). Em três estudos, a Thymoglobuline® foi estatisticamente superior aos inibidores de IL-2R nessa indicação.^{8,12,17}

PERGUNTA 4A

Imunoglobulina antitimócito melhora a sobrevida do enxerto e a do paciente pós-TR?

RESPOSTA

A Thymoglobuline® não alterou a sobrevida do paciente no primeiro ano pós-TR (Tabela 2) e em 24 meses^{8,13,18} independente do risco imunológico. Com relação à sobrevida do enxerto, um estudo¹⁵ demonstrou benefícios da adição de Thymoglobuline® ao esquema imunossupressor. Neste estudo, foram incluídos pacientes com baixo e alto risco (qualquer nível de sensibilização antiHLA foi considerado alto risco imunológico) e este desfecho não foi avaliado separadamente para cada risco imunológico.

PERGUNTA 5

Como deve ser feito o manejo dos demais imunossupressores quando se utiliza Imunoglobulina antitimócito na indução?

RESPOSTA

O esquema imunossupressor “triplo” (ciclosporina, micofenolato mofetil/sódico e esteroides) foi utilizado na maioria dos estudos que avaliaram Thymoglobuline®. Uma meta-análise demonstrou que a diminuição ou a interrupção dos esteroides não estão associadas com aumento de mortalidade ou perda do enxerto quando a Thymoglobuline® foi utilizada.¹⁹

Não existem estudos que definam a dose ideal dos outros imunossupressores utilizados juntamente com a Imunoglobulina antitimócito. O uso de Imunoglobulina antitimócito permite que se retarde a introdução dos inibidores de calcineurina, sem prejuízo dos resultados, em relação às taxas de rejeição.²⁰ A maioria dos estudos de minimização de imunossupressão (esteroides e inibidores de calcineurina) utilizou Thymoglobuline® como indução, sem mostrar prejuízo dos resultados.

RECOMENDAÇÃO

Os esquemas de modificação da imunossupressão com indução utilizados são variáveis conforme os centros e não há uma recomendação padrão.

PERGUNTA 6

Como deve ser monitorado o tratamento com Imunoglobulina antitimócito e como as doses devem ser ajustadas?

RESPOSTA

A dose de Thymoglobuline®, na maioria dos estudos iniciais, foi ajustada para manter uma contagem

de CD3+ abaixo de 20 células/mm³. Outra forma utilizada de monitoramento foi a contagem de linfócitos periféricos, com manutenção entre 50-150 cel/mm³. A Thymoglobuline® foi reduzida ou suspensa temporariamente em caso de leucopenia ou trombocitopenia.^{21,22}

RECOMENDAÇÃO

Sugere-se a monitorização dos linfócitos considerando a suspensão/redução da droga quando a contagem for inferior a 100 cel/mm³.

PERGUNTA 7

Quanto ao citomegalovírus, qual a recomendação de monitoramento-tratamento profilático ou preemptivo?

RESPOSTA

O uso da Thymoglobuline® aumentou a taxa de infecções por CMV em 4 estudos^{7,14,18,23} (Tabela 5). Na maioria dos estudos, a profilaxia foi utilizada para os casos considerados de “alto risco” para infecção com CMV (ex.: quando os pacientes antes do TR tinham alguma evidência sorológica de exposição prévia ao CMV²¹ ou quando o doador era soropositivo e receptor soronegativo para CMV¹³). A infecção citomegálica foi definida como viremia positiva pelos autores, detectada por aumento dos títulos de IgG, positividade da IgM ou detecção do CMV por reação de polimerase em cadeia.

A diretriz da Sociedade Internacional de Transplantes²⁴ considera válida a profilaxia do CMV quando do uso de globulina antitimócito e sugere que ganciclovir ou valganciclovir devam ser administrados por um período de 3 meses pós-TR em pacientes considerados de “alto risco” de infecção.

Entre os medicamentos utilizados na profilaxia do CMV, o ganciclovir foi superior ao aciclovir na prevenção infecções por CMV¹. O ganciclovir oral ou intravenoso foram igualmente eficazes.²⁵

A dose utilizada na maioria dos estudos de ganciclovir oral foi de 3 g/dia (1g em três tomadas) e de valganciclovir foi de 450-900 mg/dia por um período de até 90 dias pós-transplante.^{1,13,26,27} Estudos randomizados^{28,29} e uma revisão sistemática da literatura com meta-análise²⁵ demonstraram que a incidência da doença por CMV é diminuída tanto com o uso profilático ou preemptivo destes medicamentos antivirais. Esta diminuição está relacionada com melhores resultados em relação à sobrevida do enxerto.¹

RECOMENDAÇÃO

Deve-se avaliar o paciente para prevenção de doença citomegálica quando se usa Thymoglobuline®, seja ela profilática ou preemptiva.

PERGUNTA 8

Qual o papel da Imunoglobulina antitimócito no tratamento da rejeição aguda do enxerto, a dose recomendada e a duração do tratamento? E no caso das rejeições mais graves (vasculares e mediadas por anticorpos)?

RESPOSTA

Uma revisão sistemática da literatura³⁰ avaliou Thymoglobuline® *versus* corticosteroides no tratamento do primeiro episódio de rejeição aguda pós-TR. Houve uma tendência favorável à diminuição das perdas de enxertos com o uso de Thymoglobuline®. Desde 2009, a recomendação para os pacientes que não respondem inicialmente ao corticoide é que deva ser iniciado um agente depletor de linfócitos (ex. Thymoglobuline®).¹ A dose utilizada da Imunoglobulina antitimócito nos estudos iniciais para o tratamento da rejeição aguda foi em média de 4 mg/kg/dia por 7 a 10 dias.^{22,31,32} Apenas um estudo³³ utilizou a dose fixa de 200 mg/dia em dias alternados por 10 dias e o resultado favoreceu a Thymoglobuline® quando comparada ao grupo tratado apenas com Metilprednisolona. A dose mais utilizada nos pacientes com rejeição aguda resistente ao corticoide foi de 1,5 a 2 mg/kg/dia.³⁴⁻³⁸

RECOMENDAÇÃO

Não existem estudos randomizados sobre o uso de Thymoglobuline® no tratamento de rejeições graves. Porém, há consenso de que as rejeições mais graves (vasculares e mediadas por anticorpos) devem receber tratamento com drogas depletoras de linfócitos.³⁰ A dose utilizada e a via de administração são as mesmas da indução. O tempo de tratamento, porém, pode ser prolongado por até 7 a 10 dias.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado com apoio da Sanofi. Os autores gostariam de agradecer a empresa Evidências que auxiliou na revisão bibliográfica e metodológica.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S1-155.
2. Gaber AO, Knight RJ, Patel S, Gaber LW. A review of the evidence for use of thymoglobulin induction in renal transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:1395-400. PMID: 20620442 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.04.019>
3. Thymoglobuline. São Paulo, 2014. Bula do remédio [Acesso 20 Mar 2015]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
4. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94. PMID: 19622512 DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
5. Farney A, Sundberg A, Moore P, Hartmann E, Rogers J, Doares W, et al. A randomized trial of alemtuzumab vs. anti-thymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Clin Transplant* 2008;22:41-9.
6. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolckoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:798-802. PMID: 14501856 DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000081042.67285.91>
7. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2002;2:48-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.020109.x>
8. Noël C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1385-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008101037>
9. Soullou JP, Cantarovich D, Le Mauff B, Giral M, Robillard N, Hourmant M, et al. Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (3B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 1990;322:1175-82. PMID: 2157982 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199004263221702>
10. Erickson AL, Roberts K, Malek SK, Chandraker AK, Tullius SG, Gabardi S. Analysis of infusion-site reactions in renal transplant recipients receiving peripherally administered rabbit antithymocyte globulin as compared with basiliximab. *Transpl Int* 2010;23:636-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.01042.x>
11. Khosroshahi HT, Tubbs RS, Shoja MM, Ghafari A, Noshad H, Ardalan MR. Effect of prophylaxis with low-dose anti-thymocyte globulin on prevention of acute kidney allograft rejection. *Transplant Proc* 2008;40:137-9. PMID: 18261569 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.12.016>
12. Kyllonen LE, Eklund BH, Pesonen EJ, Salmela KT. Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: efficacy and safety. *Transplantation* 2007;84:75-82. PMID: 17627241 DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000268084.64888.f3>
13. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060068>
14. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;75:844-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000056635.59888.EF>

15. Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP, Diab N, Laurent B, Berthoux F. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:711-5. PMID:9550651
16. Thomas PG, Woodside KJ, Lappin JA, Vaidya S, Rajaraman S, Gugliuzza KK. Alemtuzumab (Campath 1H) induction with tacrolimus monotherapy is safe for high immunological risk renal transplantation. *Transplantation* 2007;83:1509-12. PMID: 17565326 DOI:http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000263344.53000.a1
17. Shidban H, Sabawi M, Puhawan M, Aswad S, Mendez RG, Mendez R. A prospective, randomized, phase IV comparative trial of Thymoglobulin® versus Simulect® for the prevention of delayed graft function and acute allograft rejection in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003;3:352.
18. Hernández D, Miquel R, Porrini E, Fernández A, González-Posada JM, Hortal L, et al. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation* 2007;84:706-14. PMID: 17893603 DOI:http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000282872.17024.b7
19. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD005632. PMID: 19160257
20. Naujokat C, Berges C, Fuchs D, Sadeghi M, Opelz G, Daniel V. Antithymocyte globulins suppress dendritic cell function by multiple mechanisms. *Transplantation* 2007;83:485-97. PMID: 17318082 DOI: http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000251975.81281.22
21. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:1011-8. PMID: 10221486 DOI:http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199904150-00013
22. Baldi A, Malaise J, Mourad M, Squifflet JP. A prospective randomized study comparing poly-ATG to mono-OKT3 clonal antibodies for the first rejection therapy after kidney transplantation: long-term results. *Transplant Proc* 2000;32:429-31. PMID: 10715467 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(00)00838-1
23. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2004;78:584-90. PMID: 15446319 DOI:http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000129812.68794.CC
24. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al.; Transplantation Society International CMV Consensus Group. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779-95. PMID:20224515 DOI: http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181cee42f
25. Hodson EM, Barclay PG, Craig JC, Jones C, Kable K, Strippoli GF, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD003774. PMID: 16235341
26. Abou-Ayache R, Büchler M, Lepogamp P, Westeel PF, Le Meur Y, Etienne I, et al. CMV infections after two doses of daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil, steroids and delayed cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2024-32. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm873
27. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Carreno MR, Cirocco RE, Mathew JM, et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring. *Transplantation* 2005;80:457-65. PMID: 16123718 DOI: http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000165847.05787.08
28. Kudlacz E, Perry B, Sawyer P, Conklyn M, McCurdy S, Bristette W, et al. The novel JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent immunosuppressive agent in various murine models. *Am J Transplant* 2004;4:51-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00281.x
29. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:139-45. PMID: 16436954 DOI: http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000183970.71366.da
30. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation* 2006;81:953-65. PMID: 16612264 DOI:http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000215178.72344.9d
31. Hoitsma AJ, Reekers P, Kreeftenberg JG, van Lier HJ, Capel PJ, Koene RA. Treatment of acute rejection of cadaveric renal allografts with rabbit antithymocyte globulin. *Transplantation* 1982;33:12-6. PMID: 7039017 DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00007890-19821000-00003
32. Theodorakis J, Schneeberger H, Illner WD, Stangl M, Zanker B, Land W. Aggressive treatment of the first acute rejection episode using first-line anti-lymphocytic preparation reduces further acute rejection episodes after human kidney transplantation. *Transpl Int* 1998;11:S86-9. DOI:http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.1998.tb01203.x
33. Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RA. Methylprednisolone versus ATG as initial treatment for acute rejections after renal transplantation [abstract of European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association (ERA-EDTA)]. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1675.
34. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:29-37. PMID:9679818 DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199807150-00005
35. Tesi RJ, Kano JM, Horn HR, Schroeder T. Thymoglobulin reverses acute renal allograft rejection better than ATGAM--a double-blinded randomized clinical trial. *Transplant Proc* 1997;29:21S-23S. PMID: 9366922 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(97)80005-X
36. Schroeder TJ, Moore LW, Gaber LW, Gaber AO, First MR. The US multicenter double-blind, randomized, phase III trial of thymoglobulin versus atgam in the treatment of acute graft rejection episodes following renal transplantation: rationale for study design. *Transplant Proc* 1999;31:1S-6S. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(99)00092-5
37. Mariat C, Alamartine E, Diab N, de Filippis JP, Laurent B, Berthoux F. A randomized prospective study comparing low-dose OKT3 to low-dose ATG for the treatment of acute steroid-resistant rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 1998;11:231-6.
38. Midtvedt K, Fauchald P, Lien B, Hartmann A, Albrechtsen D, Bjerkely BL, et al. Individualized T cell monitored administration of ATG versus OKT3 in steroid-resistant kidney graft rejection. *Clin Transplant* 2003;17:69-74. DOI: http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0012.2003.02105.x
39. Chaparro A, Monteverde M, Ibañez J, Adragna M, Lopez L, Briones L, et al. Trasplante renal 1988 - 2008. *Med Infant* 2009;16:118-25.
40. Díaz JM, Cabera C, Facundo C, Guirado L, Maderuelo A, Silva I, et al. Evolución de los pacientes trasplantados con riñones procedentes de donantes en asistolia. *Actas Fund Puigvert* 2008;27:127-30.
41. Kuypers DR, Malaise J, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, et al.; Euro-SPK Study Group. Secondary effects of immunosuppressive drugs after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:33-9.

42. Mehrabi A, Mood Zha, Sadeghi M, Schmied BM, Müller SA, Welsch T, et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:viii54-viii60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm651>
43. Agha IA, Rueda J, Alvarez A, Singer GG, Miller BW, Flavin K, et al. Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;73:473-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200202150-00025>
44. Moura LRR, Pereira MG, Durão M, Tomato EJ, Matos ACC, Wroclawski ER, et al. Imunoglobulina antitimócito como terapia de indução: proteção contra a lesão de isquemia e reperfusão. *Einstein (São Paulo)* 2006;4:315-20.
45. Nicoluzzi JE, Silveira F, Silveira FP, Macri M. Experience with 100 pancreas transplants. *Rev Col Bras Cir* 2010;37:102-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912010000200006>
46. Sampaio ELM, Freitas TVD, Galante NZ, Park SI, Harada KM, Haolla FAB, et al. Terapia de indução com alemtuzumabe em receptores de transplante renal. *J Bras Nefrol* 2010;32:91-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000100015>
47. Sancho A, Gavela E, Crespo JF, Górriz JL, Ávila A, Núñez A, et al. Renal transplantation with positive cross-matching test. *Nefrologia* 2006;26:261-6.
48. Laftavi MR, Patel S, Soliman MR, Alnirri M, Kohli R, Said M, et al. Low-dose thymoglobulin use in elderly renal transplant recipients is safe and effective induction therapy. *Transplant Proc* 2011;43:466-8. PMID: 21440735 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.039>
49. Anil Kumar MS, Irfan Saeed M, Ranganna K, Malat G, Sustento-Reodica N, Kumar AM, et al. Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five-year outcomes. *Transpl Immunol* 2008;20:32-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trim.2008.08.005>
50. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Roth D, Sageshima J, Kupin W, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumab/thymoglobulin: one year follow-up. *Transplantation* 2008;86:67-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181734b4a>
51. Büchler M, Caillard S, Barbier S, Therivet E, Toupance O, Mazouz H, et al.; SPIESSER Group. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am J Transplant* 2007;7:2522-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01976.x>
52. Aoun M, Eschewege P, Hamoudi Y, Beaudreuil S, Duranteau J, Cheisson G, et al. Very early steroid withdrawal in simultaneous pancreas-kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:899-905. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl660>
53. Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, Manzelli A, Knight PS, Thielke J, et al. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clin Transplant* 2005;19:507-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00375.x>
54. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80:41-6. PMID: 16003231 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000162980.68628.5A>
55. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Shokouh-Amiri MH, Nazakatgoo N, Fisher JS, et al. Observations regarding the use of sirolimus and tacrolimus in high-risk cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:53-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2004.00116.x>
56. Stegall MD, Larson TS, Prieto M, Gloor J, Textor S, Nyberg S, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitors using sirolimus. *Transplant Proc* 2003;35:125S-7S. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(03\)00226-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(03)00226-4)
57. Kim JM, Jang HR, Ko JS, Kwon CH, Kwak MS, Hur WS, et al. Comparison between thymoglobulin and ATGAM as an induction agent in adult kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2012;44:171-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.11.061>
58. LaMattina JC, Mezrich JD, Hofmann RM, Foley DP, D'Alessandro AM, Sollinger HW, et al. Alemtuzumab as compared to alternative contemporary induction regimens. *Transpl Int* 2012;25:518-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01448.x>
59. Ciancio G, Gaynor JJ, Sageshima J, Guerra G, Zarak A, Roth D, et al. Randomized trial of dual antibody induction therapy with steroid avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2011;92:1348-57. PMID: 22027927 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3182384b21>
60. Hourmant M, Le Mauff B, Cantarovich D, Dantal J, Baatard R, Denis M, et al. Prevention of acute rejection episodes with an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody. II. Results after a second kidney transplantation. *Transplantation* 1994;57:204-7. PMID: 8310508 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199401001-00008>
61. Martin ST, Roberts KL, Malek SK, Tullius SG, Vadivel N, De Serres S, et al. Induction treatment with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplant recipients with planned early steroid withdrawal. *Pharmacotherapy* 2011;31:566-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.6.566>
62. Thielke J, DeChristopher PJ, Sankary H, Oberholzer J, Testa G, Benedetti E. Highly successful living donor kidney transplantation after conversion to negative of a previously positive flow-cytometry cross-match by pretransplant plasmapheresis. *Transplant Proc* 2005;37:643-4. PMID: 15848486 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.12.063>
63. Ulrich F, Niedzwiecki S, Pascher A, Kohler S, Weiss S, Fikatas P, et al. Long-term outcome of ATG vs. Basiliximab induction. *Eur J Clin Invest* 2011;41:971-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02490.x>
64. Ciancio G, Gaynor JJ, Roth D, Kupin W, Hanson L, Tueros L, et al. Randomized trial of thymoglobulin versus alemtuzumab (with lower dose maintenance immunosuppression) versus daclizumab in living donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:3503-6. PMID: 21094804 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.08.045>
65. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Roth D, Kupin W, Rosen A, et al. A randomized trial of thymoglobulin vs. alemtuzumab (with lower dose maintenance immunosuppression) vs. daclizumab in renal transplantation at 24 months of follow-up. *Clin Transplant* 2008;22:200-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00774.x>
66. Tullius SG, Pratschke J, Strobelt V, Kahl A, Reinke P, May G, et al. ATG versus basiliximab induction therapy in renal allograft recipients receiving a dual immunosuppressive regimen: one-year results. *Transplant Proc* 2003;35:2100-1. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(03\)00679-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(03)00679-1)

Errata

O artigo "Guia prático para usar Thymoglobuline® (globulina antitimócito) em transplante renal", publicado na edição de abril de 2015 do *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [J Bras Nefrol. 2015; 37: 228-240], sofreu alteração onde a afiliação da autora Luciane Deboni, estava citado incorretamente, sendo o correto Hospital Municipal São José.