

Tratamento de indução no transplante renal

Induction treatment in renal transplantation

Autor

Nelson Zocoler Galante¹

¹ Universidade de São Paulo (USP).

Imunossupressão de indução no transplante renal diz respeito à administração de doses elevadas de tratamentos imunossupressores no período imediatamente antes e/ou após o transplante. Embora conceitualmente a irradiação corporal total, a utilização de doses elevadas de corticosteroides e até mesmo a plasmáfese realizada no momento do transplante caracterizem tratamentos de indução no transplante renal, o termo é mais empregado para indicar a utilização de imunossupressores biológicos, representados pelos anticorpos monoclonais ou policlonais, em transplantes considerados de maior risco imunológico.

Entre os imunossupressores biológicos utilizados como tratamento de indução no transplante renal de elevado risco imunológico, a globulina antitimocítica ou timoglobulina, produzida a partir da imunização de coelhos com timócitos humanos (rATG), tem sido o agente de escolha atualmente utilizado pela maioria dos centros, devido a seu favorável perfil de segurança e eficácia.¹ A rATG é uma preparação de anticorpos policlonais com grande número de especificidades antigênicas que incluem antígenos de superfície de linfócitos T e B, células NK, plasmócitos, moléculas relacionada à adesão celular e receptores de quimiocinas. Essas características determinam um amplo espectro de efeitos biológicos, muitos dos quais secundários a mecanismos de ação ainda não completamente conhecidos.² O principal efeito biológico observado após a administração de rATG é uma rápida, intensa e prolongada depleção de linfócitos T do sangue periférico.³

A magnitude e também a duração da depleção de linfócitos T é utilizada para monitorar a administração e as doses da rATG. Outros efeitos biológicos incluem modulação da resposta proliferativa de linfócitos T, redução da quimiotaxia linfocitária, interferência com a maturação de células dendríticas favorecendo a geração de um fenótipo facilitador da tolerância imunológica e indução de células T reguladoras.^{4,5}

Embora a rATG seja considerada um imunossupressor seguro, reações adversas agudas, tais como, síndrome de liberação aguda de citocinas, e até mesmo severas com risco à vida, como reações anafiláticas, são descritas⁶ e ocorrem com frequência inferior a 1% dos casos. A doença do soro induzida pela rATG, caracterizada por febre e poliartralgias, incide entre 7 a 27% dos casos, tipicamente após a primeira semana da administração da rATG.⁷ Os mecanismos envolvidos nestas reações adversas não são completamente conhecidos, mas podem estar relacionados ao fato de a rATG ser constituída por um conjunto de proteínas heterólogas (de coelhos) e de que também uma pequena fração dos anticorpos encontrados na preparação possui capacidade de desencadear proliferação celular, com consequente liberação de mediadores inflamatórios.⁴ São observados, também, aumentos nas incidências de infecções⁸ e de neoplasias.⁹

A seleção de pacientes para uso de tratamento de indução com rATG é baseada na estratificação do risco imunológico para rejeição. Nesta estratificação são considerados mais frequentemente o número de incompatibilidades HLA, a

Data de submissão: 18/03/2015.

Data de aprovação: 05/05/2015.

Correspondência para:

Nelson Zocoler Galante.
Serviço de Transplante Renal
do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da USP.
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar,
nº 255, 7º andar, sala 7117.
São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 05403-000.
E-mail: nelson.galante@hc.fm.usp.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20150025

porcentagem de reatividade do painel, a presença de anticorpos anti-HLA doador específicos e o tempo prolongado de isquemia fria. As definições e a importância relativa atribuída a cada um destes fatores de risco pelos centros de transplantes têm sido variáveis, o que é determinante em parte da considerável não uniformidade ainda existente quanto à indicação de tratamento de indução com rATG ou com outros imunossuppressores biológicos, às doses e às durações dos tratamentos, entre os receptores de transplantes renais.¹⁰

O trabalho apresentado por Ribeiro de Castro *et al.*¹¹ nesta edição do JBN traz contribuições significativas sobre diversos aspectos da utilização da rATG ainda considerados amplamente controversos. Por meio de criteriosa e abrangente revisão sistemática da literatura médica, pontua claramente o atual estado da arte em relação ao uso da rATG, não só como tratamento de indução, mas também como tratamento de rejeições agudas, em receptores de transplantes renais. Indica, por exemplo, que o intervalo de dose considerado apropriado está entre 1 a 1,5 mg por kg por dia, administradas por 4 a 6 dias (doses totais de 4 a 8 mg/kg) para a maioria das situações clínicas; esclarece que, apesar de pouco utilizada, a infusão em veia periférica é uma alternativa viável à administração por acesso venoso central e que o momento mais apropriado de administração da rATG é anterior à reperfusão do enxerto. Os autores também sugerem que a melhor forma de monitoramento de administração da dose programada é a contagem de linfócitos do sangue periférico. A administração da rATG deve ser suspensa quando o número de linfócitos for inferior a 100/mm³. A revisão indicou ainda que a rATG reduz a incidência de rejeição do enxerto tanto em comparação aos anticorpos anti-IL-2R quanto a grupos controles.

Os resultados da pesquisa aqui apresentados surpreendem também ao alertar para a relativa carência de estudos randomizados adequadamente desenhados para responder a diversos questionamentos ainda existentes nesta área. No período de 30 anos abrangido pela revisão, apenas um número relativamente pequeno de 26 estudos avaliando o uso de rATG em receptores de transplante renal foram randomizados e, portanto, passíveis de inclusão na análise em referência. Disso, resultou o fato de que algumas recomendações receberam embasamento de

número reduzido de artigos e, portanto, apresentadas com baixo nível de evidência científica.

Apesar de não haver consenso sobre qual o melhor tratamento de indução no transplante renal, um grande número de estudos indica que a utilização de tratamento de indução com um imunossupressor biológico associado à imunossupressão de manutenção convencional é superior ao uso de imunossupressão de manutenção isoladamente em receptores de transplante renal com elevado risco imunológico.¹² A rATG tem sido o agente biológico de escolha para o tratamento de indução no transplante renal.

REFERÊNCIAS

1. 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>
2. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 2007;21:1387-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404683>
3. Longuet H, Sautenet B, Gatault P, Thibault G, Barbet C, Marliere JF, et al. Risk factors for impaired CD4+ T-cell reconstitution following rabbit antithymocyte globulin treatment in kidney transplantation. *Transpl Int* 2014;27:271-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12249>
4. Hale DA. Biological effects of induction immunosuppression. *Curr Opin Immunol* 2004;16:565-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2004.07.005>
5. Krystufkova E, Sekerkova A, Striz I, Brabcova I, Girmanova E, Viklicky O. Regulatory T cells in kidney transplant recipients: the effect of induction immunosuppression therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2576-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr693>
6. Genzyme Corporation. Thymoglobulin®, antithymocyte globulin (rabbit); United States Prescribing Information [online] [Accessed Apr 07, 2015]. Available at: http://www.thymoglobulin.com/media/pdf/thymo_pdf_pi.pdf
7. Tanriover B, Chuang P, Fishbach B, Helderman JH, Kizilisk T, Nylander W, et al. Polyclonal antibody-induced serum sickness in renal transplant recipients: treatment with therapeutic plasma exchange. *Transplantation* 2005;80:279-81. PMID: 16041276 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000165093.13046.B3>
8. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003897
9. Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation* 2015;99:1051-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000449>
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9Suppl 3:S1-155.
11. Ribeiro de Castro MC, Deboni L, de Matos Esmeraldo R, Azevedo Matuk T, Pacheco A, Saitovitch D, et al. Guia prático para usar Thymoglobuline® (globulina antitímocito) em transplante renal. *J Bras Nefrol* 2015;37:228-40.
12. Patolla V, Zhong X, Reed GW, Mandelbrot DA. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1832-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01860.x>