

## Diretrizes Assistenciais

# Diagnóstico e Tratamento da Rejeição Aguda

2011

## *Diagnóstico e Tratamento da Rejeição Aguda*

### Diagnóstico e Tratamento da Rejeição Aguda

#### 1. Introdução

A incidência de rejeição aguda (RA) no transplante renal tem sido reduzida ao longo das décadas, desde a introdução dos inibidores da calcineurina no esquema imunossupressor. Atualmente, com protocolos otimizados de imunossupressão, os índices de RA variam, nos melhores centros entre 10 e 15%, podendo chegar a 25% a depender das características da população em estudo. Por conta de ainda existir essa variação, as características individuais devem ser lavadas em consideração na hora de escolher o esquema imunossupressor de cada paciente, de acordo com as diversas variáveis relacionadas com o risco de RA e perda do enxerto em longo prazo. Apesar da redução na sua ocorrência, a RA ainda é a primeira causa de perda do enxerto renal censurado para o óbito no primeiro ano de evolução e a sua ocorrência, mesmo que devidamente tratada, reduz de forma significativa a sobrevida do enxerto em longo prazo.

Os mecanismos que levam a RA são variados e de fisiopatologia complexa. Sabe-se, atualmente, que não apenas a ativação de linfócitos T e a produção de anticorpos contra o HLA do doador estão relacionados com o desenvolvimento de RA, mas também a presença de plasmócitos, monócitos e a produção de anticorpos contra o endotélio e contra receptores da angiotensina. Esse aumento no número de informações e a disponibilidade de diversas drogas para imunossupressão convergem para a estratégia de escolha adequada entre receptores e doadores de rins, além de individualização de protocolos de imunossupressão, visando reduzir os riscos de RA e minimizar a suas consequências.

As principais características dos receptores de rim que se associam com o risco de RA são os extremos de idade, a afro-descendência, o tempo em diálise e o histórico de pré-sensibilização apesar de não haver uma forma objetiva de medir a sensibilização do sistema imunológico, os dados mais importantes que atestam para esse risco são o histórico de transfusões sanguíneas, gestações e transplante de órgão prévio. A medida mais objetiva de avaliar esse histórico e a quantificação da reação contra painel de antígenos (PRA), comumente utilizada para definir pacientes hipersensibilizados. Em relação aos doadores, deve-se considerar o risco maior conforme houver menor compatibilidade do

sistema HLA, bem como maior risco para os doadores falecidos, especialmente aqueles com critérios expandidos, sob risco de necrose tubular aguda. Em relação a imunossupressão, pacientes que foram submetidos a indução imunológica tem taxas de RA que chegam a menos do que 10% e deve-se levar em consideração que o uso de Azatioprina em lugar dos Micofenolatos aumenta o risco de RA em 20 a 50%. Por fim, deve-se considerar que a aderência ao uso dessas drogas, por parte do paciente, é fator definitivo na proteção ao enxerto contra eventos imunológicos agudos e crônicos e a não aderência tem sido apontada como a principal causa de RA após 1 ano de transplante.

## 2. Diagnóstico da RA

As RA podem ser classificadas de acordo com o mecanismo imunológico envolvido em celular (RAC) ou mediada por anticorpo (RMA). A RAC é o tipo que ocorre com maior frequência, respondendo por cerca de 80% de todos os episódios. Já a RMA, apesar de menos frequente, tem aumentado a sua incidência nos últimos anos e apresenta pior prognóstico. Essas entidades serão abordadas em separado, não apenas por apresentarem mecanismos fisiopatológicos diversos, mas por terem critérios diagnósticos e terapêuticos diferentes.

Clinicamente, ambas as formas de RA são definidas por uma piora aguda na função do enxerto, mas o diagnóstico deve ser sempre feito por análise histológica do tecido renal. Os sintomas e sinais que caracterizaram a sua ocorrência no passado, como redução do fluxo urinário, dor no enxerto, febre e hipertensão, após os novos esquemas imunossupressores tornaram-se pouco frequentes. A monitorização da função do enxerto, através da dosagem sérica de creatinina (SCr), é o principal parâmetro utilizado para indicação de biópsia renal. A monitorização da SCr está indicada durante todo o tempo de vida do transplante, devendo ser intenso nos primeiros meses, por ser o período de maior risco. Dessa forma, indica-se a sua avaliação da seguinte forma:

- Primeiro mês: duas vezes por semana
- Segundo mês: uma vez por semana
- Terceiro mês: 1 vez a cada 2 semanas
- Quarto e quinto mês: 1 vez a cada 3 semanas

- A partir do sexto mês e até 1 ano: mensalmente
- Até o segundo ano: bimensalmente
- A partir do segundo ano: trimensalmente.

A limitação para o uso de SCr para screening de RA e que a sua alteração pode se correlacionar com scores de lesões já avançadas, mas até o presente momento não se definiu um benefício claro da indicação de biopsia renal protocolar. O uso de marcadores urinários através de técnicas de biologia molecular para o diagnóstico de RA, apesar de demonstrarem índices elevados de sensibilidade e especificidades, ainda estão restrito para o uso clínico devido a dificuldade de acesso a tais técnicas, bem como pelo custo. Dado a facilidade de se obter resultado rapidamente, associado com baixos índices de complicações, a biopsia renal é o padrão ouro para o diagnóstico de RA. A biopsia deve ser indicada quando houver aumento da creatinina basal levando-se em conta o quadro clínico, o nível sérico dos imunossupressores e os fatores de risco imunológicos relacionados ao paciente.

### 3. Rejeição aguda celular (RAC)

Normalmente mediadas por células T, ocorre quando peptídeos antigênicos são apresentados aos receptores dessas células. Sua ativação decorre da sinalização de moléculas co-estimulatórias na membrana da célula, que são alvo de drogas imunossupressoras, bem como da ação da IL-2, principal citocina envolvida nesse processo. Para fins clínicos, deve ser dividida em dois tipos, de acordo com o tempo de ocorrência: precoce e tardia. A RAC precoce é aquela que ocorre nos primeiros 60 dias após o transplante, sendo considerada acelerada quando acontece nas primeiras semanas e a tardia quando ocorre após os primeiros 2 meses de transplante, podendo se correlacionar com imunossupressão inadequada ou má aderência.

#### 3.1 Diagnóstico da RAC

As alterações patológicas características da RAC são o infiltrado mononuclear, comprometendo interstício e túbulos e ruptura da membrana basal tubular. A classificação histológica deve seguir as orientações da revisão dos critérios de Banff em 2007. Sendo assim, a RAC enquadra-se na categoria 4, sendo classificada pela intensidade e localização do infiltrado celular. A

gradação tem implicações na escolha terapêutica e na definição de prognóstico.

- Tipo I: infiltrado intersticial em mais do que 25% da amostra, com focos de tubulite moderados (Banff IA) ou com tubulite grave (Banff IB).
- Tipo II: envolvimento de arteríolas, podendo ser arterite leve ou moderado (Banff IIA) ou grave, quando associada a um comprometimento maior do que 25% do lúmen vascular (banff IIB).
- Tipo III: arterite transmural, com ou sem necrose fibrinóide.

A presença de tubulite, sem o infiltrado intersticial não completa critérios de Banff para RAC, sendo chamada de RAC borderline, devendo ser tratada como RAC.

### 3.2. Tratamento da RAC

Diante da suspeita clínica de RA, mesmo antes do diagnóstico histológico, deve-se considerar a indicação de tratamento empírico.

Quando optado pelo tratamento empírico, a opção deve ser sempre pulsoterapia de Metilprednisolona, na dose 15 mg/kg de peso, por 3 a 5 dias.

Estabelecido o diagnóstico histológico de RAC, três parâmetros principais devem nortear o tratamento: a resposta a pulsoterapia inicial (coritco-sensível ou resistente), o tempo de transplante (precoce ou tardia) e o grau de envolvimento histológico (Banff). RAC tardia ou precoce Banff IA ou IB devem ser tratadas com pulsos de solumedrol na dose de 15 mg/kg de peso, não ultrapassando 1,0 g por dose, durante 3 a 5 dias. No caso de RAC precoce deve-se preconizar 5 dias de tratamento, associada a intensificação da imunossupressão, ou seja, uso de Tacrolimo (0,3 mg/kg/dia) associado a Micofenolato Sódico (1440 mg/dia), caso já não estejam sendo utilizados. Em caso de RAC tardia, deve-se preconizar 3 dias de tratamento, podendo ser estendido a 5 dias, a depender da resposta inicial, devendo-se sempre levar em consideração a não aderência ou a imunossupressão ineficiente. Em RAC tardia, a modificação da imunossupressão de manutenção deve ser individualizada, pelo risco de infecção e neoplasia. Nas RAC tardias, após a pulsoterapia, a dose de corticosteróide oral deve ser aumentada para 0,5 mg/kg de prednisona e reduzida rapidamente até a dose de manutenção (5 mg), obedecendo a uma redução não maior do que 5 mg por semana.

Em RAC com componente vascular (Banf II ou III) o tratamento deve ser mais agressivo. Rejeição tardia com Banff IIA, deve ser tratada inicialmente com altas doses de corticosteróides, como descrito acima. Em todos os casos de RAC tardia, com scores de lesão mais avançados, deve-se considerar o grau de cronicidade e prognóstico renal para intensificar ou não o tratamento. Em RAC precoce IIB ou III deve-se indicar anticorpo depletor de linfócitos. Essa estratégia deve ser também adotada em casos de RAC com scores de lesão menos intenso, mas que não responderam a pulsoterapia. Duas opções de anticorpos anti-linfócitos podem ser consideradas: OKT3 e Thymoglobulina. O OKT3 é um anticorpo monoclonal produzido a partir de imunização de ratos e especificamente dirigido contra a molécula CD3, que está ligada ao receptor da célula T ativada. Deve ser utilizada na dose de 5,0 mg IV, por 10 a 14 dias. O uso de OKT3 está associado a muitos efeitos colaterais, como reação da primeira dose, que pode cursar com febre, hipotensão, edema agudo de pulmão e meningite asséptica. Está associado com o aumento do risco de infecção, especialmente infecções virais como CMV e doença linfoproliferativas relacionadas ao EBV. Dessa forma, considera-se droga de segunda linha e a sua escolha como anticorpo anti-linfócito deve ser restringido à pacientes com RAC grave resistente a Thymoglobulina ou aqueles que receberam o anticorpo policlonal recentemente (para indução imunológica), por conta da produção de anticorpos contra Thymoglobulina.

A Thymoglobulina é um anticorpo policlonal obtido através da imunização de coelhos por timócitos humanos. Quando comparado com outro anticorpo policlonal, o ATGAM-Fresenius, a Thymoglobulina está relacionada com maiores índices de reversão de RAC, bem como menores taxas de recidivas.

Deve ser administrada na dose de 1,0 a 1,5 mg/kg, num total de 10 a 14 dias.

As principais complicações febre, reação anafilática, hipotensão e edema agudo de pulmão, principalmente quando administrado em pacientes em situação de hipervolemia. O principal efeito colateral, entretanto, é a trombocitopenia, que pode ocorrer em até 50% dos pacientes. Está fortemente relacionada com viremia para o CMV, mas não parece aumentar o risco de PTLD. O uso do anticorpo depletor de linfócito deve ser monitorizado com a contagem de células CD3+. As doses devem ser administradas quando essa contagem for maior do que 20 células. Na impossibilidade de medir a contagem de CD3+, pode-se utilizar a contagem de linfócitos totais. A primeira estratégia está relacionada com maior efetividade e menor custo. Quando utilizada a contagem de linfócitos totais, as doses subsequentes devem ser ajustadas da seguinte forma: contagem de linfócitos entre 150 e 300 células/mm<sup>3</sup> administrar dose de 1,0 mg/kg, sendo reduzida em 25 mg com linfócitos menor

do que 150 células/mm<sup>3</sup> e acrescida de 25 mg quando maior do que 300 células/mm<sup>3</sup>.

Caso não haja melhora da RAC com Thymoglobulina, pode-se tentar um resgate com OKT3. Em casos de RAC esteróide e Thymoglobulina resistente, deve-se afastar a possibilidade de rejeição mediada por anticorpo. As indicações de interrupção da terapia são: 1. desenvolvimento de processo infeccioso no curso do tratamento; 2. ausência de resposta com tratamento anti-linfocitário e sem evidências de rejeição mediada por anticorpo e 3. biopsia renal evidenciando rim inviável. Nessas situações, deve-se considerar a transplantectomia.

#### 4. Rejeição Aguda Mediada por Anticorpo (RMA)

Quando comparada com RAC ha diferenças cruciais em mecanismos fisiopatológicos, nos critérios diagnósticos e na abordagem terapêutica. Do ponto de vista patológico, por exemplo, enquanto células inflamatórias agridem preferencialmente o túbulo e o interstício, as lesões mediadas por aloanticorpos atacam os capilares peritubulares e glomerulares. Do ponto de vista clinico, a RMA e muito menos freqüente do que a RAC, apesar da possibilidade dessas estatísticas estarem subestimadas, pelas dificuldades diagnosticas. Estima-se que em transplantes com doadores falecidos, a sua incidência seja de menos de 7% do total de RA. A RMA esta relacionada com pacientes que tinham PRA históricos mais elevados, re-transplante, maior proporção de doadores falecidos e com mais freqüência apresentaram NTA apos o transplante. O principal fator de risco para RMA, portanto, e a sensibilização previa a antígenos HLA do doador. Cross-match negativo pela técnica de linfocitotoxicidade pode ocorrer mesmo na presença de baixos títulos de anticorpos. Nessas situações, apos o transplante ocorre uma rápida produção anticorpos, ou ate uma produção de novo, apos o contato com antígenos HLA. Do ponto de vista de evolução, a sobrevida do enxerto em um ano apos um episódio de RMA tratada e em media 20% menor do que na RAC, e entre os paciente que mantém o rim funcionando, a SCr e em media 50% maior.

##### 4.1. Diagnóstico da RMA – e baseado em 4 critérios:

1. Disfunção do enxerto
2. Alterações histológicas típicas: NTA, neutrófilos em capilares peritubulares (CPT) ou glomerulares e necrose fibrinóide.

3. Imunofluorescência para C4d positiva em mais do que 50% dos CPT
4. Demonstração da presença do anticorpo anti-HLA do doador circulante. A disfunção do enxerto e a primeira manifestação da RMA e costuma ser extremamente precoce (média de 10 dias de transplante) e esta freqüentemente associada com NTA em transplantes com doador falecido, podendo ser erroneamente diagnosticada como delayed graft function (DGF). Em transplantes com doador falecido, a incidência de DGF é 70% entre aqueles com RMA, enquanto em apenas 30% naqueles com RAC. Todo paciente com doador falecido que não iniciar a recuperação da função renal 2 ou 3 dias após o transplante, deve ser investigado com biópsia renal. Do ponto de vista histológico, a alteração que caracteriza a maior intensidade da lesão é a necrose fibrinóide, mas esta presente em apenas 10% dos casos. Em geral, a microscopia óptica demonstra apenas NTA focais, algumas vezes com neutrófilos permeando CPT, o que pode ser compatível com a lesão de isquemia e reperfusão. Infiltrados mais intensos de neutrófilos em CPT são característicos, podendo ser encontrados também em capilares glomerulares.

Pela classificação de Banff 2007, a RMA é a categoria 2 de alteração e esta dividida em três tipos histológicos:

- Tipo I: NTA com inflamação mínima
- Tipo II: Capilarite ou glomerulite, com marginação ou trombose
- Tipo III: Necrose fibrinóide ou arterite transmural.

O critério histológico mais importante para o diagnóstico de RMA é a imunofluorescência (IF) para C4d positiva. Dessa forma, todas as disfunções precoces, bem como DGF prolongada, devem ser investigadas com IF para C4d. O C4d é uma fração da clivagem do C4b, que por sua vez é originado da clivagem do C4 em C4a e C4b, elementos da via clássica do complemento. A cascata de reações enzimáticas chamada de via clássica do complemento é desencadeada pelo reconhecimento antígeno-anticorpo na superfície celular, tendo como via comum a produção do complexo de ataque à membrana, que causa a lesão celular. Uma característica importante do C4d é que ele reage covalentemente com o endotélio e com o colágeno da membrana basal.

Portanto o encontro do C4d em endotélio é um indicativo de atividade mediada por anticorpo, via ativação do complemento. Existe uma estreita correlação entre C4d na IF e a presença de anticorpos anti-HLA do doador circulante. Estima-se que 1/3 das rejeições agudas precoces tenham C4d positivo, que tem uma sensibilidade de 95% e especificidade de 96% para a

presença dos anticorpos. Quando comparados com os outros parâmetros histológicos, tem melhor desempenho do que neutrófilos em CPT (S-76% e E-86%) e necrose fibrinóide (S-100% e E-75%). Para critério de diagnóstico, considera-se o C4d positivo quando presente em mais do que 50% dos CPT da amostra. A pesquisa de anticorpos contra o HLA do doador pode ser realizada de forma qualitativa ou quantitativa. A presença de anticorpos é detectada quando o

cross-match por linfocitotoxicidade é repetido e apresenta-se positivo. Resultados falsos positivos podem ocorrer caso o paciente tenha utilizado Thymoglobulina previamente. A pesquisa por Elisa é mais sensível e tem maior especificidade do que o citado acima. A citometria de fluxo, utilizando a técnica de Luminex tem demonstrado ser o melhor método para pesquisa de anticorpo anti-HLA, tendo como vantagens a titulação, que pode ser utilizado como parâmetro para o tratamento com plasmaferese, além de ser possível detectar os especificados de contra cada antígeno HLA.

## 4.2 – Tratamento da RMA

Baseado em 3 princípios: 1. redução do infiltrado inflamatório no tecido renal, 2. redução dos anticorpos circulantes e 3.

redução da produção de anticorpos. Antes da confirmação do diagnóstico, o paciente já deve ter iniciado o tratamento com pulsos de Metilprednisolona, conforme descrito anteriormente. Essa estratégia tanto reduz o infiltrado inflamatório, como contribui para reduzir a formação de anticorpos. Em 10 a 30% dos casos pode co-existir com RAC e caso o Banff seja maior ou igual IIA, deve-se indicar Thymoglobulina, da mesma forma como descrito para RAC. Deve-se proceder a intensificação da imunossupressão com Tacrolimo e Micofenolato Sódico, caso já não esteja em uso, o que pode contribuir para reduzir a formação de novos anticorpos. Confirmado os critérios para RMA (C4d positivo e presença de anticorpos contra o doador), deve-se proceder a remoção dos anticorpos circulante com Plasmaferese. Deve-se indicar não menos do que 4 sessões em dias alternados e dependendo da resposta clínica, pode-se estender esse número. Caso seja possível a titulação do anticorpo através de citometria de fluxo, esse parâmetro pode ser utilizado ao final das primeiras sessões para indicar a continuidade do tratamento. A dose da plasmaferese deve ser de 1,0 a 1,5 volume de plasma, com reposição de albumina a 5%. O uso associado de imunoglobulina humana IV (IgIV) é questionável, mas contribui para a redução dos anticorpos circulantes, bem



como para inativação de frações do complemento, além de repor imunoglobulinas perdidas nas PFE. A IgIV pode ser feita em dias alternados, nos dias em que a PFE não são realizadas, ou em dose única, após a última PFE, na dose de 400 mg/kg. Caso não haja melhora com a combinação de Tacrolimo, Micofenolato, pulso de Metilprednisolona, PFE e IgIV, pode-se considerar o uso de Rituximab, porém não há trabalhos randomizados e os dados iniciais demonstram altas taxas de infecção, o que não autoriza o seu uso rotineiramente.

Velocidade de infusão da IgIV= 0,5 ml/kg/h na primeira hora, acrescentando + 0,5 ml/kg para cada hora, não ultrapassando a velocidade máxima de 250 ml/h.