

Diretrizes Assistenciais

Indução Imunológica no Transplante Renal

2011

Indução Imunológica no Transplante Renal

Definição

Produz uma intensa e duradoura imunodepressão e os protocolos devem ser escolhidos de forma individualizada, utilizando princípios em comum para escolher os pacientes que melhor se beneficiam.

Objetivos

Redução do impactos dos dois eventos agudos pós-transplantes mais comuns, o atraso na função do enxerto (AFE-traduzido do inglês “delayed graft function”) e rejeição aguda (RA) na evolução do transplante, bem como possibilitar o uso de doses reduzidas ou retardar a introdução de drogas com potencial efeito nefrotóxico, como os inibidores da calcineurina e as rapamicinas.

Indicação

Deve ser considerada em pacientes de alto risco imunológico, definidos pelo estado de sensibilização prévio (PRA), re-transplantados e transplantes com doadores falecidos com tempo de isquemia fria (TIF) elevados. No caso dos transplantes com doadores falecidos e cada vez mais comum indicar-se a indução, mesmo quando os TIF não são extremos, por haver evidencias de que essa estratégia reduz os efeitos em curto e longo prazo do AFE, com possibilidades de reduzir também a sua ocorrência.

Agentes:

- Profissionais de saúde

Descrição dos procedimentos

No passado, indicava-se o uso de Ciclosporina em doses altas antes do transplante como forma de indução. Essa conduta deve ser evitada por aumentar os riscos de “primary non function”, bem como de AFE. Atualmente considera-se apenas o uso de anticorpos direcionados contra as células T. Esses anticorpos podem ter ação depletora ou não depletora, e de acordo com

a sua formulação, podem ser monoclonais ou policlonais. Os anticorpos depletors tem como característica a indução de uma intensa e prolongada linfopenia, o que não e observado com os não depletors. Os monoclonais são aqueles que tem em sua formulação anticorpos direcionados apenas contra uma molécula da superfície da célula, enquanto os policlonais contem anticorpos contra diversos antígenos.

a) Anticorpos Monoclonais (mAb): foram desenvolvidos contra alvos específicos, como antígenos de superfície ou moléculas da superfamilia das imunoglobulinas. Podem ser produzidos através de animais ou de cultura em células; e humanizados, através de diversos métodos. São classificados em depletors e não depletors de linfócitos. Entre os depletors estão o OKT3, não mais fabricado e o Alemtuzumab, enquanto os não depletors são o Daclizumab e o Basiliximab.

O Alemtuzumab e um anticorpo anti-CD52, molécula expressa em linfócitos T e B, NK-T, monócitos, macrofagos, e sua acao como droga imunomoduladora e atribuída a intensa e duradoura linfopenia. Esta aprovada pelo FDA, ate o momento, apenas para o tratamento da Leucemia Linfocitica de Celulas B, mas alguns centros o tem usado como terapia de indução no transplante renal. Especulou-se ha alguns anos que a indução com Alemtuzumab, acompanhada do uso de Cerúleo, poderia induzir tolerância, mas esse perfil não ficou comprovado. Não ha indicação, portanto, do uso de tais anticorpos como terapia de indução imunológica.

O outro grupo de mAb são aqueles não depletors de linfócitos. Os dois mAb com tal perfil atualmente aprovados para a indução são antagonistas do receptor da interleucina-2 (CD25). O Daclizumab foi o primeiro anti-CD25 introduzido na pratica clinica e uma IgG humanizada, com 90% da sua seqüência quimerizada de anticorpo humano. O Basiliximab e também quimerizado, mas possui mais proteínas murinas. O anti-CD25 tem atividade especifica contra celulas do sistema imune e essa especificidade e dada pois age na subunidade alfa do receptor, que e expresso somente quando o linfócito T esta ativado, impedindo sua proliferação. O Daclizumab (Zenapax) deve ser administrado na dose de 1mg/kg , IV, em 15 a 30 minutos, num total de 5 doses. A primeira dose deve ser dada ate 24 horas antes do transplante e as

doses seguintes são administradas a um intervalo de 14 dias. Os principais estudos com Daclizumab são baseados em imunossupressão com Ciclosporina e Corticóides. Estudos randomizados e controlados com placebo evidenciaram

que o seu uso é seguro e reduz rejeição aguda, quando utilizado ciclosporina, além de melhor sobrevida do enxerto, mas em pacientes de baixo e médio risco imunológico. O Basiliximab (Simulect) deve ser administrado na dose de 20 mg (pacientes com mais de 35 kg) 2 horas antes do transplante e outra dose após 4 dias. O uso de apenas duas doses é ainda enquanto o paciente está internado e a grande vantagem em relação ao Daclizumab. Quando comparado com placebo, em estudo controlado, reduziu a incidência de rejeição aguda, em esquema combinando Ciclosporina e Corticóide. Sua melhor indicação é para indução de pacientes de médio risco. Estudos com pacientes de alto risco demonstraram que o anticorpo anti-CD25 não é uma estratégia segura.

b) Anticorpos policlonais: são utilizados na prática clínica há mais de 30 anos. As indicações em transplante renal são como tratamento de rejeição aguda celular e indução imunológica em pacientes de alto risco. A Thymoglobulina é o anticorpo policlonal mais utilizado e com melhores resultados em comparação com outros preparados. É produzida através de coelhos imunizados com suspensão de timócitos humanos. O melhor perfil em relação aos outros anticorpos policlonais pode ser atribuído ao fato de coelhos produzirem uma IgG que tem alta afinidade contra o receptor Fc humano, diferente de quando produzida através de cavalos. A sua ação é rápida, antígeno específica e dependente da dose. A depleção linfocitária é o efeito clínico mais importante e ocorre tanto no compartimento circulante, quanto nos órgãos linfóides. É induzida por lise celular dependente de anticorpo e por apoptose. Outro mecanismo de ação que tem despertado maior interesse atualmente é a modulação dos antígenos de superfície. Após a ligação com as moléculas de superfície celular, essas são internalizadas e neutralizadas. Isso ocorre tanto com moléculas responsáveis pela ativação do linfócito, quanto com aqueles indispensáveis para a adesão ao endotélio vascular e migração para o sítio de lesão. A modulação de moléculas de adesão explica porque a Thymoglobulina reduz a incidência de AFE após a reperfusão quando utilizada uma dose antes da revascularização do enxerto renal. Por esse perfil é preferida para induzir pacientes que recebem enxertos de doadores falecidos com tempos de isquemia fria prolongados e é a droga de escolha para indução de pacientes de alto risco.

Escolha para o uso de indução: a opção de utilizar indução deve ser baseada em critérios clínicos que expõem o paciente a risco de RA ou AFE. Em casos de pacientes com doadores vivos, onde os efeitos da lesão de isquemia e reperfusão são mínimos, quando optado por indução, deve-se preferir o uso dos anticorpos anti-CD25. Nesse tipo de transplante é considerado de risco os

pacientes que tem PRA alto (acima de 30%), que irão receber o enxerto de doadores não relacionados, ou quando o filho e o doador para a mãe. A opção e o uso de Daclizumab ou Basiliximab.

Em transplantes com doadores falecidos o uso de Thymoglobulina é preferido ao uso de anti-CD25 por ter melhor efeito em reduzir RA, além de proteger o enxerto da lesão de isquemia e reperfusão. Alguns centros utilizam a indução com Thymoglobulina apenas quando o TIF é maior do que 24 horas. Naqueles com TIF menores, indica-se quando o paciente tem PRA maior do que 30%, ou quando trata-se de retransplante. Há uma tendência, atual, de indicar Thymoglobulina para todos os transplantes com doador falecido. Essa estratégia reduz os índices de RA para menos de 10%. Apesar de haver evidência da redução da incidência de AFE, em nosso meio, onde maior parte dos transplantes são realizados com TIF superiores a 20 horas, essa estratégia não reduziu a incidência, apesar de garantir menor tempo de internação, não aumentar o risco de infecções bacterianas e virais (outras que não o CMV) em 1 ano e reduzir os riscos de perda de função em longo prazo. Thymoglobulina é a melhor estratégia de indução imunológica, quando comparadas as sobrevidas do enxerto em 5 anos de evolução.

Protocolo de Indução com Thymoglobulina – Uma vez optado pela Thymoglobulina, deve-se utilizar uma dose intra-operatória, garantindo que seja iniciada pelo menos 2 horas antes da reperfusão. Existem vários protocolos que combinam diferentes doses com diferentes tempos de administração. O protocolo adotado aqui é com uma dose inicial de 1,5 mg/kg antes da revascularização, seguidas de doses sequenciais, de acordo com a contagem de linfócitos CD3+. As doses subsequentes de 1,0 mg/kg de peso 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/mm³ administrar dose de 1,0 mg/kg, sendo reduzida em 25 mg com linfócitos menor do que 150 células/mm³ e acrescida de 25 mg quando maior do que 300 células/mm³. O tempo total de doses varia de acordo com os estudos, mas há evidência em nosso meio que o uso de 4 a 5 doses é seguro quanto à redução de risco de RA, não havendo necessidade para o uso de mais doses. Havendo recuperação do AFE, a Thymoglobulina pode ser interrompida antes de alcançar o total de doses programado. O inibidor de calcineurina só deve ser introduzido quando a Thymoglobulina estiver interrompida. Caso o paciente ainda esteja em AFE quando alcançar o

numero total de doses, mesmo assim o anticorpo deve ser suspenso e o inibidor de calcineurina deve ser introduzido, caso a contagem de CD3+ esteja maior do que 20. Em relação aos Micofenolatos, deve-se iniciar com metade da dose e apos a suspensão do anticorpo, caso não haja leucopenia ou plaquetopenia significativas, deve-se utilizar a dose padrão. A administração da Thymoglobulina deve seguir alguns criterios para evitar os efeitos colaterais da sua infusão. A infusão deve ser feita em acesso central, ou na FAV, diluída em 500 ml de SF 0,9%, num período de 6 horas. Os cuidados prévios a administração são controle de hipervolemia, caso necessário indicar hemodiálise antes, pelo risco de edema agudo de pulmão, bem como a administração de antipirético (Paracetamol ou Dipirna EV), anithistaminico (Difenidramina) e Metilprednisolona, 30 minutos antes da infusão.

As principais complicações com o uso dessa droga são a febre, reação anafilática, hipotensão e edema agudo de pulmão, principalmente quanto administrado em pacientes em situação de hipervolemia. O principal efeito colateral, entretanto, e a trombocitopenia, que pode ocorrer em ate 50% dos pacientes. Esta fortemente relacionada com viremia para o CMV, mas não parece aumentar o risco de PTLD. Em relação ao CMV, a viremia pode ser tão frequente quanto 60%. Por esse motivo, pacientes que utilizam Thymoglobulina devem ser seguidos com uma das estratégias de redução do risco de doença pelo CMV: profilaxia ou tratamento preemptivo.

A profilaxia pode ser feita com aciclovir, valaciclovir, valganciclovir ou ganciclovir e o tratamento preemptivo com ganciclovir ou valganciclovir. Nesses casos, deve-se seguir os pacientes com antigenemia para CMV seriada.