

## INDIVIDUALIZAÇÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

### INDIVIDUALIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN RENAL TRANSPLANTATION

Roberto Ceratti Manfro, Luiz Felipe Santos Gonçalves

#### RESUMO

Atualmente, os avanços na terapia imunossupressora em transplantes renais permitem que se individualize o regime de imunossupressão de acordo com as características dos pacientes. A avaliação individualizada do risco leva em conta características do receptor, tais como idade, raça, compatibilidade HLA (antígenos leucocitários humanos), co-morbidades, risco imunológico (sensibilização para antígenos do sistema HLA e retransplantes) e transplantes de órgãos duplos. São também consideradas as características do doador, sendo as principais idade, função renal, co-morbidades e ser doador de critérios expandidos. De uma maneira geral, regimes imunossupressores mais potentes são utilizados em receptores de alto risco imunológico, e regimes menos nefrotóxicos, nos receptores de baixo risco imunológico ou nos que recebem rins de doadores não-ideais.

**Unitermos:** Imunossupressão, transplante, rins.

#### ABSTRACT

The advances in immunosuppressive therapy currently allow the individualization of immunosuppressive regimens according to the characteristics of kidney transplant recipients. Age, race, HLA (human leukocyte antigens) matching, comorbid conditions, immunological risk (HLA sensitization and retransplantation) and double organ transplants are the main recipient risk factors. Donor characteristics such as age, renal function, comorbid conditions and expanded criteria donors are also considered. More intensive immunosuppressive regimens are usually used for recipients with high immunological risk and less nephrotoxic regimens are offered to lower immunological risk patients and for expanded criteria donor recipients.

**Keywords:** Immunosuppression, transplantation, kidney.

---

Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Roberto C. Manfro, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Nefrologia, sala 2030, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Fax: (51) 2101.8121. E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br.

---

## INTRODUÇÃO

A terapia imunossupressora apresentou importantes avanços nas duas últimas décadas. Ao outrora chamado protocolo clássico com prednisona e azatioprina, acrescentou-se a ciclosporina no início dos anos 80 e, posteriormente, diversas drogas hoje incorporadas à prática clínica: o tacrolimus, os micofenolatos (mofetil e

sódico) e as rapamicinas (sirolimus e everolimus). Agentes biológicos foram aprimorados – globulina antitumoral – e outros, usando a tecnologia de produção de anticorpos monoclonais, foram criados: anticorpos monoclonais anti-CD3 (OKT3) e os anticorpos anti-receptores da interleucina-2 (basiliximab e daclizumab). Adicionalmente, com o belatacept, inaugurou-se a era do uso clínico das proteínas de fusão, neste

caso bloqueando sinais co-estimulatórios essenciais para a ativação das células T. Dessa forma, os imunossupressores podem ser combinados racionalmente, permitindo o uso de agentes que atuam em diferentes etapas da cascata de ativação imunológica que resulta nas reações de rejeição. Assim sendo, as associações produzem imunossupressão cumulativa e, portanto, mais eficiente. No entanto, o estado de imunossupressão não deve ser excessivo, devido à ocorrência de efeitos colaterais importantes, como o surgimento de infecções oportunistas e neoplasias.

Esse arsenal de drogas e agentes biológicos também proporcionou a possibilidade de terapias imunossupressoras mais adaptadas às características de determinados grupos de pacientes ou às suas necessidades individualmente. A premissa básica da individualização da imunossupressão é a de que os pacientes não são todos iguais em relação aos riscos de desenvolver rejeição ou de perder enxertos, assim como na sua susceptibilidade à ocorrência de efeitos colaterais das drogas imunossupressoras. Portanto, face à presente disponibilidade de múltiplos agentes, os protocolos de imunossupressão devem, necessariamente, considerar esses fatos (1,2).

Os objetivos da individualização da imunossupressão são:

- a) Maximizar os índices de sucesso: sobrevidas de pacientes e enxertos;
- b) Diminuir efeitos colaterais e toxicidades: imunodeficiências e toxicidades não-imunes;
- c) Adaptar a imunossupressão às co-morbidades particulares de cada paciente.

No entanto, esses objetivos devem, preferencialmente, ser alcançados de forma custo-efetiva. Assim, a individualização deve levar em conta:

- a) As características do doador: vivo ou falecido, idade, limites expandidos;
- b) As características do órgão: tempo de isquemia fria, função, histologia;
- c) As características do receptor: compatibilidade nos antígenos do sistema HLA (antígenos leucocitários humanos), raça, idade, ocorrência de função retardada;
- d) As características das drogas imunossupressoras a serem empregadas: efetividade, efeitos colaterais;
- e) As co-morbidades eventualmente presentes: obesidade, hepatopatias, infecções crônicas, obesidade;
- f) O risco imunológico.

O risco imunológico tem sido, até o presente momento, o parâmetro mais contemplado nas estratégias de individualização. Aqui, os pacientes podem ser classificados, em relação a um risco padrão arbitrário, como tendo risco diminuído (por exemplo, receptores de rins de doadores HLA idênticos e pacientes idosos) ou au-

mentado (pacientes sensibilizados, retransplantes, com tempo de isquemia fria prolongado, presença de disfunção inicial do enxerto, raça negra, crianças e transplantes simultâneos de rim e pâncreas). De uma maneira geral, os pacientes de baixo risco não necessitam protocolos que produzam imunossupressão intensa, tanto em função de seu bom prognóstico imunológico quanto dos riscos inerentes aos protocolos mais eficientes, especialmente em pacientes idosos (3,4). Já os indivíduos com risco elevado devem ser manejados com protocolos mais potentes, adaptados a cada condição. Por exemplo, pacientes hipersensibilizados e pacientes retransplantados muito provavelmente se beneficiam de protocolos que incluem terapia de indução com anticorpos, preferencialmente policlonais ou monoclonais anti-CD3. Da mesma forma, pacientes que recebem órgãos submetidos a prolongados tempos de isquemia fria ou que desenvolvem disfunção inicial do enxerto possivelmente se beneficiam de protocolos nos quais os inibidores da calcineurina não sejam usados na fase inicial (5) ou o sejam em doses menores (6).

A individualização pode ter também como base o risco da ocorrência de efeitos colaterais das medicações em indivíduos ou órgãos com determinadas características. Entre estes, devem ser destacados o risco da ocorrência de diabetes melito, dislipidemias, hipertensão, nefropatia crônica do enxerto e outras alterações (hipertricrose, hirsutismo, alopecia, hiperplasia gengival, obesidade).

Em face da potência dos atuais medicamentos imunossupressores, novas abordagens têm sido propostas para a individualização da imunossupressão. São elas:

- a) Evitar determinadas drogas, especificamente os esteróides (7) e os inibidores da calcineurina (8);
- b) Minimizar o uso de determinadas drogas, novamente os esteróides (9) e os inibidores da calcineurina (10);
- c) Retirada de drogas baseada na ocorrência de parafeitos, como nefrotoxicidade, diabetes, dislipidemia, necrose asséptica, hirsutismo, hiperplasia gengival, neurotoxicidade, entre outros (11).

As perspectivas em relação à individualização da imunossupressão é que ela passe a ser progressivamente mais utilizada. O arsenal terapêutico atualmente disponível permite combinações racionais de drogas com elevada eficácia, que podem ser adaptadas às características individuais dos pacientes. O desenvolvimento de novos imunossupressores (leflunomide, ISATx 247, mizoribina, belatacept), alguns em fase de testagem clínica (12), com diferentes mecanismos de ação, eficácia e parafeitos, deverá ampliar adicionalmente as possibilidades de individualização.

Por fim, os avanços na identificação de novos genes envolvidos nas respostas celulares e humorais contra aloantígenos por técnicas de *microarrays* (13), na monitorização imunológica por métodos genômicos e proteômicos (14) e na determinação de risco – como, por exemplo, na avaliação dos polimorfismos dos genes de citocinas (15) – poderão produzir impacto significativo nas estratégias de individualização com potenciais efeitos benéficos nas sobrevidas de órgãos e pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Danovitch GM. Immunosuppressive medications for renal transplantation: a multiple choice question. *Kidney Int.* 2001;59(1):388-402.
2. First MR. Tailoring immunosuppressive therapy based on donor and recipient risk factors. *Transplant Proc.* 2001;33(3):2207-11.
3. de Mattos AM., Bennet WM, Barry JM, Norman DJ. HLA-identical sibling renal transplantation— a 21-yr single-center experience. *Clin Transplant.* 1999;13(2):158-67.
4. Land W, Schneeberger H, Weiss M, Ege T, Stumpfig L. Mycophenolate mofetil monotherapy: an optimal, safe, and efficacious immunosuppressive maintenance regimen in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2001;33(4 Suppl):29S-35S.
5. Abramowicz D, Norman DJ, Vereerstraeten P, et al. OKT3 prophylaxis in renal grafts with prolonged cold ischemia times: association with improvement in long-term survival. *Kidney Int.* 1996;49(3):768-72.
6. Rengel M, Fernandez Rodriguez A, Gomez Huertas E, et al. Immunoprophylaxis with Simulect (basiliximab) in kidney transplantation: results from routine clinical practice at 18 kidney transplant units. *Transplant Proc.* 2003;35(5):1691-3.
7. ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hene RJ, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2004;4(5):803-10.
8. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation.* 2002;74(8):1070-6.
9. Hricik DE. Steroid-free immunosuppression in kidney transplantation: an editorial review. *Am J Transplant.* 2002;2(1):19-24.
10. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant.* 2004;4(4):655-62.
11. Manfro RC. Protocolos de imunossupressão. In: Manfro RC, Noronha IL, Pacheco-Silva Filho A, editores. *Manual de transplante renal.* São Paulo: Manole; 2004.
12. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *New Engl J Med.* 2005;353(8):770-81.
13. Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med.* 2003;349(2):125-38.
14. Aquino-Dias EC, Câmara NOS, Pacheco-Silva A, Manfro RC. Monitorização imunológica molecular da rejeição de transplantes renais. *J Bras Nefrologia.* 2005;27(2):76-83.
15. Tinckam K, Rush D, Hutchinson I, et al. The relative importance of cytokine gene polymorphisms in the development of early and late acute rejection and six-month renal allograft pathology. *Transplantation.* 2005;79(7):836-41.