

Efeito da terapia de indução em pacientes sensibilizados: análise dos riscos e benefícios

Effect of induction therapy in kidney transplantation in sensitive patients: analysis of risks and benefits

Autores

Marcela Portugal de Alencar Ribeiro¹

Tainá Veras de Sandes-Freitas¹

Kelly Harada Sato¹

Marcio Assis Ribeiro Junior¹

Helio Tedesco Silva-Junior¹

Jose Osmar Medina-Pestana¹

¹ Hospital do Rim.

RESUMO

Introdução: A sensibilização está associada a piores desfechos clínicos após o transplante renal (TxR), incluindo maior incidência de função tardia, rejeição aguda e perda do enxerto. **Objetivos:** Avaliar os desfechos de eficácia e segurança de 1 ano de receptores de TxR com doador falecido sensibilizados induzidos com globulina antitimócito (ATG) e compará-las aos de pacientes não sensibilizados. **Métodos:** Receptores de TxR com doador falecido entre janeiro de 1998 e dezembro de 2009 foram divididos em 5 grupos: grupo controle 1 - n = 89, PRA negativo, sem indução; grupo controle 2 - n = 94, PRA negativo, indução com basiliximabe; grupo controle 3 - n = 81, PRA negativo, indução com ATG; grupo teste 4 - n = 64, PRA 1-49%, indução com ATG; grupo teste 5 - n = 118, PRA ≥ 50%, indução com ATG. **Resultados:** Não houve diferença na incidência de rejeição entre pacientes sensibilizados e não sensibilizados, exceto pelo grupo 1, que apresentou a maior incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia (20,2%, $p = 0,006$ vs. grupo 4 e $p = 0,001$ vs. grupo 5). Os pacientes sensibilizados induzidos com ATG apresentaram maior incidência de infecção por citomegalovírus quando comparados aos pacientes do grupo 2 (26,6% e 14,4% vs. 2,1%). Não houve diferença nas sobrevidas do enxerto e do paciente. Na análise multivariada, PRA > 50% e uso de ATG não foram associados à perda, perda com óbito censurado ou óbito. **Conclusão:** Os pacientes sensibilizados induzidos com ATG apresentaram incidência de rejeição semelhante ou inferior à de pacientes não sensibilizados não induzidos. Estes pacientes apresentaram sobrevidas do enxerto e do paciente semelhantes em 1 ano e comparável perfil de segurança.

Palavras-chave: quimioterapia de indução; rejeição de enxerto; sobrevivência; transplante de rim.

ABSTRACT

Introduction: Sensitization is associated with worse clinical outcomes after kidney transplantation (KT), including increased incidence of delayed graft function, acute rejection (AR) and graft loss. **Objectives:** To evaluate 1-year efficacy and safety outcomes in sensitized KT recipients receiving anti-thymocyte globulin (ATG) induction and compare them to non-sensitized patients. **Methods:** Deceased donors KT recipients transplanted between January 1998 and December 2009 were divided into 5 groups: control group 1 - n = 89, PRA negative, without induction therapy; control group 2 - n = 94, PRA negative, basiliximab induction; control group 3 - n = 81, PRA negative, ATG induction; test group 4 - n = 64, PRA 1-49%, ATG induction; test group 5 - n = 118, PRA ≥ 50%, ATG induction. **Results:** There was no difference in the incidence of AR among patients sensitized and non-sensitized, except for group 1, with highest incidence of AR (20.2%, $p = 0.006$ vs. Group 4 and $p = 0.001$ vs. group 5). Sensitized patients induced with ATG had higher incidence of cytomegalovirus infection when compared with group 2 (26.6% and 14.4% vs. 2.1%). There were no differences in graft and patient survivals. In multivariable analysis, PRA > 50% and ATG induction were not associated with graft loss, death or death-censored graft loss. **Conclusion:** Sensitized patients induced with ATG presented similar or lower incidence of AR when compared with non-sensitized patients not induced. Besides, these patients had similar safety profile and graft and patient survivals at 1 year.

Keywords: graft rejection; immunosuppression; kidney transplantation; survival.

Data de submissão: 07/04/2015.

Data de aprovação: 03/10/2015.

Correspondência para:

Marcela Portugal de Alencar Ribeiro.
Hospital do Rim.
Rua Borges Lagoa, nº 960, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04038-002.
E-mail: mrpalencar@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20160013

INTRODUÇÃO

O termo sensibilização se refere ao desenvolvimento de anticorpos IgG específicos contra o HLA (*human leukocyte antigens*), geralmente relacionados a gestações prévias, transfusões ou transplante anterior.¹ Os anticorpos anti-HLA podem exercer impacto negativo sobre o enxerto renal por propiciar o desenvolvimento de rejeição hiperaguda, aguda e crônica.^{1,2} Apesar de ser um fenômeno bem conhecido, não há consenso sobre a definição de sensibilização, sobre qual a melhor forma de monitoramento e sobre o manejo ideal dos pacientes sensibilizados em lista de espera.

No contexto do transplante, o painel de reatividade de anticorpos (PRA) é a ferramenta utilizada para investigar a presença de anticorpos anti-HLA no soro do receptor. Independentemente da técnica utilizada, não há consenso sobre qual o ponto de corte ideal de PRA para definição de risco. Evidências apontam que a presença de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador (D.S.A.) tem impacto mais claro que o valor do PRA nos desfechos do transplante e idealmente estes devem ser identificados na presença de um PRA positivo.³ Além disso, é possível que a sensibilização *per se*, independentemente da presença de D.S.A, esteja associada a pior sobrevida em longo prazo.^{4,5}

Em virtude do maior risco de rejeição aguda, regimes de elevada eficácia são geralmente utilizados em pacientes sensibilizados, incluindo a terapia de indução com globulina antitimócito (ATG).^{6,7}

Apesar de o transplante renal ser o tratamento de escolha para o paciente com doença renal crônica terminal, nós nos questionamos sobre o benefício desta modalidade de tratamento em pacientes sensibilizados sem a utilização de metodologias sofisticadas para a detecção de anticorpos. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os desfechos do transplante renal com doador falecido em receptores sensibilizados sem a prévia identificação da presença de D.S.A., e compará-los com os desfechos de pacientes não sensibilizados.

MÉTODO

POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO

Este estudo de coorte retrospectiva incluiu os pacientes adultos submetidos a transplante renal com doador falecido entre janeiro de 1998 a dezembro de 2009 em um centro único. A inclusão dos casos teve início pela seleção de pacientes com PRA acima de 50% no período descrito acima, os quais receberam terapia de

indução com ATG (grupo 5, n = 118). A seguir, foram selecionados os pacientes com PRA entre 1 e 49% que receberam terapia de indução com ATG (grupo 4, n = 64); Os demais grupos foram selecionados a partir do pareamento por idade e regime imunossupressor de manutenção, como segue: grupo 1: pacientes com PRA negativo e que não receberam terapia de indução (n = 89); grupo 2: pacientes com PRA negativo e que receberam terapia de indução com basiliximabe (n = 94); grupo 3: pacientes com PRA negativo e que receberam terapia de indução com ATG (n = 81). Assim, a amostra foi composta por 446 pacientes, estratificados em dois grupos teste (grupos 4 e 5) e 3 grupos controle (grupos 1, 2, e 3) que foram seguidos por 1 ano.

Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos; os que receberam outros agentes para terapia de indução que não os especificados acima; receptores de transplante com doador vivo; e receptores de transplante de múltiplos órgãos e pacientes com DSA com intensidade de fluorescência (MFI) acima de 1500.

Os dados foram coletados retrospectivamente por meio da análise dos prontuários multiprofissionais. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

DEFINIÇÕES

Foram consideradas rejeições agudas aquelas comprovadas por biópsia (RACB), de acordo com a classificação de Banff 1997, incluindo os infiltrados *borderline*.⁸ Foram consideradas como infecções aquelas que levaram à necessidade de reinternação hospitalar, independentemente do tempo após o transplante. A função renal foi medida pela depuração de creatinina calculada por meio da fórmula de Cockcroft-Gault.

Para a realização do PRA, foram utilizadas as técnicas de citotoxicidade dependente do complemento (CDC) de 1998 a julho de 2001; *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) de julho de 2001 a março de 2006; e o PRA calculado pela metodologia Luminex® a partir de março de 2006. O valor de PRA utilizado foi o maior valor identificado no histórico de soros dos pacientes analisados (PRA pico).

DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

O objetivo primário do estudo foi avaliar as sobrevidas do paciente e do enxerto em 1 ano em pacientes sensibilizados induzidos com ATG em comparação aos pacientes não sensibilizados. Os objetivos secundários

foram avaliar a incidência de rejeição aguda, a incidência de infecções virais e bacterianas e a função renal nestes grupos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e proporções e comparadas por meio do teste Chi-quadrado ou Fisher. As variáveis numéricas paramétricas foram apresentadas como média e desvio padrão e os grupos foram comparados por meio do teste ANOVA, com teste de Tukey para análise *post hoc*. Os dados não paramétricos foram apresentados como mediana e intervalo interquartil e os grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis. A sobrevida cumulativa foi avaliada por meio do método de Kaplan-Meier e os grupos foram comparados utilizando o teste Log-rank. Para avaliação de risco de perda do enxerto, óbito e perda do enxerto com óbito censurado, foram realizadas as análises univariadas e as variáveis com $p < 0,05$ foram selecionadas para análise de risco proporcional de Cox. A análise estatística foi realizada com o programa *Statistic Package for Social Science* v. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e assumiu-se significância estatística quando o valor de p foi menor que 0,05.

RESULTADOS

DEMOGRAFIA

A população foi composta predominantemente por adultos ($46,4 \pm 11,2$ anos), mulheres (52,9%), de raça branca (53,4%), portadores de doença renal crônica de etiologia indeterminada (39%), com mediana de tempo em diálise de 60 meses, e 11,5% eram retransplantes. Os doadores eram predominantemente adultos jovens (mediana de idade de 45 anos), os quais foram a óbito por doença cerebrovascular (63,5%), sendo 11,7% doadores de critério expandido (DCE). O tempo médio de isquemia fria foi de $24,2 \pm 7,4$ horas. A maioria dos receptores (86,8%) recebeu como regime imunossupressor inicial a combinação de tacrolimo, prednisona e micofenolato. Os grupos formados pelos pacientes sensibilizados (grupos 4 e 5) apresentaram maior percentual de mulheres e retransplantes. Informação detalhada sobre a demografia da população avaliada está disponível na Tabela 1.

EFICÁCIA

A incidência de função tardia do enxerto (FTE) da amostra foi de 67% e, exceto por maior incidência no

grupo 3 (80,2%), não houve diferença entre os demais grupos. A incidência de RACB foi de 8,1% e não houve diferença entre os grupos teste 4 e 5 e os grupos controles 2 e 3. No entanto, o grupo 1 apresentou maior incidência de RACB quando comparado aos grupos teste (20,2%). Quando considerados todos os episódios de rejeição dentro do período de um ano, não houve diferença entre os grupos, exceto por rejeições mais graves no grupo 1 quando comparado ao grupo 5 ($p = 0,032$). Quando comparado ao grupo 4, os pacientes do grupo 1 apresentaram função renal superior ao final de 1 ano de acompanhamento ($58,8 \pm 21,8$ vs. $44,9 \pm 19,1$ mL/min, $p = 0,028$) (Tabela 2).

A sobrevida do enxerto nos grupos 4 e 5 foi de 82,8% e 81,3%, respectivamente. A sobrevida do enxerto com óbito censurado foi de 88,8% e 90,5% nos grupos 4 e 5 e a sobrevida do paciente foi de 92% no grupo 4 e 90,9% no grupo 5. Não houve diferença entre os grupos teste 4 e 5 quando estes foram comparados aos demais grupos (Figuras 1, 2 e 3). A principal causa de perda do enxerto em 1 ano foi rejeição aguda (57,6%) e a principal causa de óbito foi infecção (58,9%) e não houve diferença entre os grupos.

SEGURANÇA

A principal causa infecciosa de re-hospitalização foi a infecção por citomegalovírus (CMV) (16,1%), seguida de infecção urinária (11,7%). Os pacientes do grupo 4 apresentaram maior incidência de infecção por CMV quando comparados aos pacientes do grupo 5 (26,6% vs. 14,4%, $p = 0,045$). Os pacientes do grupo 2 apresentaram menor incidência de infecção por CMV (2,1%) quando comparados aos grupos 4 ($p < 0,001$) e 5 ($p = 0,002$). Não houve diferença entre os grupos 1 e 3 em relação aos grupos teste. Não houve diferença na incidência de infecção urinária entre os grupos 4 e 5 (15,6% no grupo 4 e 10,2% no grupo 5, $p = 0,28$), porém foi menor no grupo 2 (4,3%), quando comparado ao grupo 4 (15,6%, $p = 0,014$). Os grupos 1 e 3 não mostraram diferenças em relação aos grupos teste. Também houve diferença na incidência de broncopneumonia com necessidade de re-hospitalização entre os pacientes dos grupos 4 e 5, com maior incidência no primeiro (7,8% vs. 1,7%, $p = 0,040$). O grupo 1 teve, ainda, maior proporção de episódios de broncopneumonia que o grupo 5 (11,2% vs. 1,7%, $p = 0,004$). Nos demais grupos não se observaram

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO AVALIADA

	Total (n = 446)	Grupo 1 (n = 89)	Grupo 2 (n = 94)	Grupo 3 (n = 81)	Grupo 4 (n = 64)	Grupo 5 (n = 118)	p valor
Idade, média ± DP (anos)	46,4 ± 11,2	46,0 ± 10,1	48,4 ± 10,5	46,7 ± 13,1	47,9 ± 10,9	44,1 ± 11,1	0,059
Masculino, n (%)	210 (47,1)	47 (52,8)	66 (70,2)	44 (54,3)	25 (39,1)	28 (23,7)	< 0,001
Etnia branca, n (%)	238 (53,4)	49 (55,1)	46 (48,9)	54 (66,7)	26 (40,6)	63 (53,4)	0,009
Causa da DRC, n (%)							
Indeterminada	117 (39,0)	37 (41,6)	40 (42,6)	34 (42,0)	20 (31,2)	43 (36,4)	0,214
HAS	68 (15,2)	12 (13,5)	10 (10,6)	12 (14,8)	13 (20,3)	21 (17,8)	
GNC	63 (14,1)	16 (18,0)	13 (13,8)	10 (12,3)	5 (7,8)	19 (16,1)	
Diabetes	59 (13,2)	11 (12,4)	19 (20,2)	12 (14,8)	9 (14,1)	8 (6,8)	
Outros	82 (18,4)	6 (6,7)	7 (7,4)	5 (6,2)	5 (7,8)	9 (7,6)	
Tempo em diálise, mediana (intervalo interquartil) (meses)	60 (32-88)	72 (39-84)	54 (28-84)	48 (31-85)	60 (37-84)	60 (36-107)	0,213
Retransplante, n(%)	17 (11,5)	0 (0,0)	1 (1,1)	2 (2,5)	3 (4,7)	11 (9,3)	0,003
Idade do doador, mediana (intervalo interquartil) (anos)	45 (34-54)	37,0 (24,5-44,5)	49,5 (39,2- 55,0)	52,0 (41,5-59,0)	46 (32,2-54,0)	43,5 (34,0- 52,0)	< 0,001
Doador com morte cerebrovascular, n(%)	283 (63,5)	41 (46,1)	65 (69,1)	59 (72,8)	42 (65,6)	76 (64,4)	0,016
DCE, n (%)	52 (11,7)	3 (3,4)	0 (0,0)	36 (38,3)	2 (3,1)	11 (9,3)	< 0,001
Sorologia CMV							
D+/R+	220 (49,3)	33 (37,1)	53 (56,4)	34 (42)	36 (56,3)	64 (54,2)	0,004
D+/R-	12 (2,7)	2 (2,2)	5 (5,3)	2 (2,5)	2 (3,1)	1 (0,8)	
D-/R+	39 (9)	5 (5,6)	14 (14,9)	5 (6,2)	5 (7,8)	10 (8,5)	
Ddes/R+	167 (37)	45 (50,6)	22 (23,4)	39 (48,1)	19 (29,7)	42 (35,6)	
Ddes/R-	8 (1,7)	4 (4,5)	0 (0)	1 (1,2)	2 (3,1)	1 (0,8)	
TIF, mean ± SD (hours)	24,2 ± 7,48	18,9 ± 7,3	26 ± 6,8	28,5 ± 8,6	26,9 ± 7,6	23,5 ± 6,0	< 0,001
ISS de manutenção, n (%)							
CSA/AZA/PRED	26 (5,8)	23 (25,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	1 (0,8)	< 0,001
CSA/MPA/PRED	9 (2,0)	2 (2,2)	0 (0,0)	7 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
TAC/AZA/PRED	15 (3,4)	3 (3,4)	1 (1,1)	6 (7,4)	2 (3,1)	3 (2,4)	
TAC/MPA/PRED	387 (86,8)	61 (68,6)	93 (98,9)	65 (80,2)	57 (89,1)	111 (94)	
OUTROS	9 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (3,1)	2 (1,7)	

DP: Desvio padrão; DRC: Doença renal crônica; HAS: Hipertensão arterial; GNC: Glomerulonefrite crônica; D: Doador; R: Receptor; Ddes: Doador com sorologia desconhecida; CMV: Citomegalovírus; ISS: Imunossupressão; CSA: Ciclosporina; AZA: Azatioprina; PRED: Prednisona; TAC: Tacrolimo; MPA: Micofenolato; DCE: Doador de critério expandido; TIF: Tempo de isquemia fria

diferenças em relação aos grupos 4 e 5. Não houve diferença entre os grupos teste em relação a outras infecções (10,9% no grupo 4 e 4,2% no grupo 5, $p = 0,08$) e quando estes foram comparados ao grupo 3 (7,4%). No entanto, o grupo 1 teve mais episódios (14,6%) quando comparado ao grupo 5 (4,2%), $p = 0,009$. O grupo 2 teve menor incidência de outras infecções (2,1%) quando comparado ao grupo 4 (10,9%, $p = 0,019$) (Tabela 3).

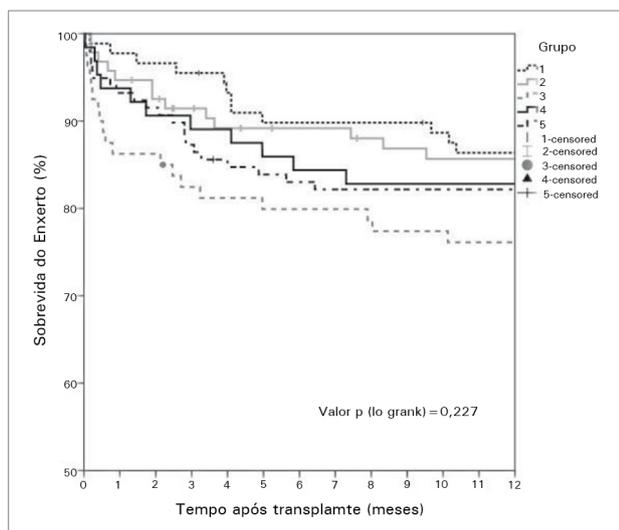
ANÁLISE MULTIVARIADA

Na análise de múltiplas variáveis, nem o PRA, nem a terapia de indução com ATG se associaram com risco de perda, perda do enxerto com óbito censurado e óbito. Nenhuma variável foi estatisticamente significativa na identificação de risco para perda do enxerto. Tempo de internação do transplante acima de 14 dias (HR 2,03 IC 95% 1,10 - 3,74, $p = 0,023$) e rejeição aguda (HR 2,27 IC 95% 1,18 - 4,38, $p = 0,014$) foram fatores de

TABELA 2 PRINCIPAIS DESFECHOS CLÍNICOS APÓS O TRANSPLANTE

	Total (n = 446)	Grupo 1 (n = 89)	Grupo 2 (n = 94)	Grupo 3 (n = 81)	Grupo 4 (n = 64)	Grupo 5 (n = 118)
Incidência FTE, n (%)	299 (67,0)	48 (53,9)	69 (73,4)	65 (80,2)	42 (65,6)	75 (63,5)
P valor vs. grupo 4		0,147	0,294	0,047	referência	0,781
P valor vs. grupo 5		0,163	0,127	0,011	0,781	referência
Incidência do primeiro episódio RACB, n (%)	36 (8,1)	18 (20,2)	7 (7,4)	2 (2,5)	3 (4,7)	6 (5,1)
P valor vs. grupo 4		0,006	0,484	0,467	referência	0,906
P valor vs. grupo 5		0,001	0,476	0,356	0,906	referência
Nº de episódios de RACB	49	23	10	4	5	7
Classificação de Banff n (%)						
Borderline	10 (20)	2 (9)	1 (10)	1 (25)	1 (20)	5 (72)
IA	13 (26,5)	6 (26)	4 (40)	2 (50)	0 (0)	1 (14)
IB	8 (16,3)	3 (13)	1 (10)	1 (25)	3 (60)	0 (0)
IIA	13 (26,5)	9 (39)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	1 (14)
IIB	4 (8,1)	2 (9)	1 (10)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
III	1 (2,0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Depuração de creatinina em 1 ano (ml/min), média ± DP	55,4 ± 20,0	58,8 ± 21,8	57,3 ± 18,7	53,9 ± 14,9	44,9 ± 19,1	57,2 ± 20,2
P valor vs. grupo 4		0,028	0,208	0,424	referência	0,145
P valor vs. grupo 5		0,997	1,000	0,964	0,145	referência

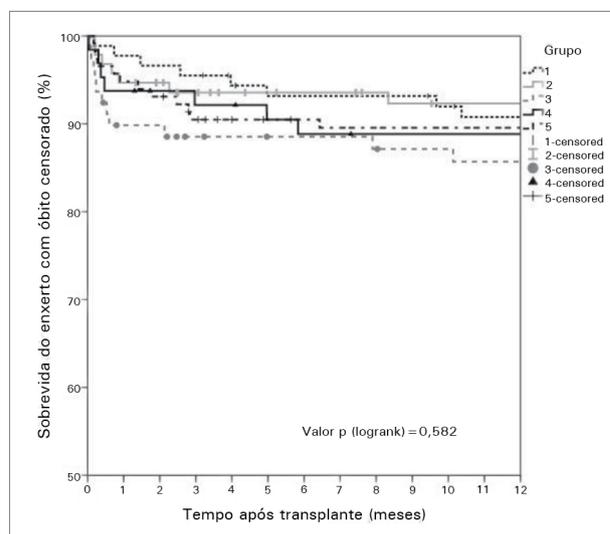
FTE: Função tardia do enxerto; RACB: rejeição aguda celular comprovada por biópsia; DP: Desvio padrão

Figura 1. Curva de sobrevida Kaplan-Meier do enxerto em 1 ano.

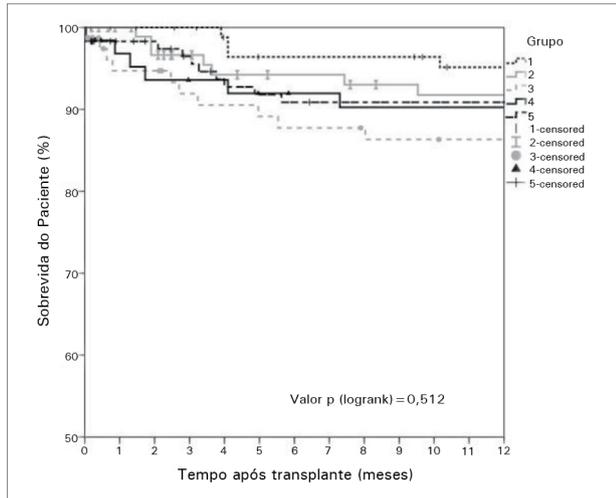
risco independentes para perda do enxerto com óbito censored. Idade acima de 47 anos (HR 2,09 IC 95% 1,17 - 3,72, $p = 0,012$) e tempo em diálise acima de 60 meses (HR 1,81 IC 95% 1,05 - 3,13, $p = 0,032$) foram fatores de risco para óbito.

DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte retrospectiva, as sobrevidas do paciente e do enxerto de receptores de transplante

Figura 2. Curva de sobrevida Kaplan-Meier do enxerto com óbito censored.

renal sensibilizados induzidos com ATG foram semelhantes às de pacientes não sensibilizados ao final de 1 ano de seguimento. A incidência de rejeição aguda nestes pacientes foi semelhante à de pacientes de baixo risco imunológico induzidos com ATG ou basiliximabe e inferior à de pacientes de baixo risco imunológico que não receberam terapia de indução. Além disso, não houve diferença na função renal

Figura 3. Curva de sobrevida Kaplan-Meier do paciente em 1 ano.

ao final de 1 ano e a terapia de indução não esteve associada a maior incidência de infecções.

Evidências prévias demonstraram a superioridade do ATG como terapia de indução em pacientes de alto risco imunológico, quando comparada à terapia de indução com anticorpos antirreceptor de interleucina 2 (anti-IL2R) ou a não utilização desta terapia.⁷ No entanto, poucos estudos exploraram a eficácia da terapia de indução com ATG em pacientes de alto risco, em comparação com pacientes de baixo risco não induzidos. Taber *et al.*⁹ demonstraram resultados semelhantes aos encontrados em nossa coorte em um estudo retrospectivo incluindo 311 receptores de transplante renal de um centro único norte-americano. Neste estudo, os pacientes induzidos com ATG, predominantemente receptores de transplante com doador falecido, sensibilizados, retransplantes, e com maior incidência de FTE, apresentaram menor incidência

de rejeição aguda. A sobrevida do enxerto em 3 anos foi semelhante à de pacientes induzidos com anticorpos anti-IL2R ou daqueles que não receberam indução. Essa população era formada, predominantemente, por receptores de transplante com doador vivo, não sensibilizados, receptores de primeiro transplante, e com reduzida incidência de FTE. Na análise de múltiplas variáveis, receber indução com ATG esteve independentemente associado a menor risco de rejeição aguda (RR 0,302, IC 95% 0,15 - 0,61, $p < 0,001$).

Estudos prévios demonstram que a população que mais se beneficia da terapia de indução com ATG são os pacientes sensibilizados.¹⁰ No entanto, na nossa coorte, o benefício da terapia de indução na redução da incidência de rejeição aguda também foi percebido nos pacientes de baixo risco imunológico, boa parte deles receptores de transplante com alto risco para FTE. O benefício da terapia de indução com ATG nesta situação já foi explorado em estudos prévios.¹¹

Importante ressaltar que a caracterização do risco imunológico é um tema bastante controverso na literatura. Estudos clínicos utilizam critérios variados, incluindo PRA, número de incompatibilidades HLA, características do doador, tempo de isquemia fria e presença de anticorpos específicos contra o doador. No entanto, não há uma definição clara sobre o valor do PRA na definição deste risco, e nem do impacto deste nos desfechos clínicos, especialmente nos dias atuais, na era do PRA calculado.^{2,12,13} Uma melhor correlação entre anticorpos e desfechos tem sido descrita em estudos que avaliaram a presença de anticorpos pré-formados específicos contra o doador.³

TABELA 3 INFEÇÕES QUE LEVARAM A RE-HOSPITALIZAÇÃO APÓS O TRANSPLANTE

	Total (n = 446)	Grupo 1 (n = 89)	Grupo 2 (n = 94)	Grupo 3 (n = 81)	Grupo 4 (n = 64)	Grupo 5 (n = 118)
CMV, n (%)	72 (16,1)	20 (22,5)	2 (2,1)	16 (19,8)	17 (26,6)	17 (14,4)
P valor vs. grupo 4		0,560	< 0,001	0,332	referência	0,045
P valor vs. grupo 5		0,134	0,002	0,319	0,045	referência
BCP, n (%)	25 (5,6)	10 (11,2)	4 (4,3)	4 (4,9)	5 (7,8)	2 (1,7)
P valor vs. grupo 4		0,482	0,344	0,476	referência	0,040
P valor vs. grupo 5		0,004	0,264	0,189	0,040	referência
ITU, n (%)	52 (11,7)	15 (16,9)	4 (4,3)	11 (13,6)	10 (15,6)	12 (10,2)
P valor vs. grupo 4		0,839	0,014	0,728	referência	0,281
P valor vs. grupo 5		0,157	0,105	0,460	0,281	referência
Outras, n (%)	33 (7,4)	13 (14,6)	2 (2,1)	6 (7,4)	7 (10,9)	5 (4,2)
P valor vs. grupo 4		0,507	0,019	0,460	referência	0,082
P valor vs. grupo 5		0,009	0,393	0,336	0,082	referência

CMV: Citomegalovírus; BCP: Broncopneumonia; ITU: Infecção do trato urinário.

Importante ressaltar que, devido à natureza retrospectiva do estudo, os grupos são heterogêneos quanto às características demográficas e quanto ao período em que o transplante foi realizado. O grupo 1 foi formado principalmente por transplantes realizados até 2005; eram pacientes de baixo risco imunológico, com baixo percentual de DCE e, apesar de o pareamento dos grupos considerar o regime imunossupressor inicial, este grupo teve um percentual significativo de receptores em uso de ciclosporina e azatioprina em comparação com os demais grupos. O grupo 2 foi formado por receptores de transplantes realizados predominantemente após 2005; eram receptores de baixo risco imunológico e que receberam rins de doadores de critério padrão. O grupo 3 foi formado predominantemente por receptores de transplantes realizados após 2001; eram receptores de baixo risco imunológico, com menor percentual de receptores negros quando comparados aos demais grupos; e com elevado percentual de DCE. Os grupos 4 e 5 são bastante semelhantes quanto à demografia e diferem pelo PRA e terapia de indução utilizada. Com o intuito de identificar o efeito da sensibilização e da terapia de indução com ATG nesta população com características diversas, realizamos uma análise de múltiplas variáveis. Nesta análise, o valor do PRA e a terapia de indução com ATG não se associaram a risco de perda do enxerto, perda com óbito censorado ou óbito.

Nossos dados demonstraram que a incidência de infecção por CMV foi maior em todos os grupos induzidos com ATG quando comparados ao grupo induzido com basiliximabe. Por outro lado, esta incidência foi similar quando os pacientes induzidos com ATG foram comparados aos pacientes de baixo risco não induzidos (grupo 1). Esse achado deve ser explicado pela maior incidência de rejeição aguda no grupo 1, inclusive rejeições graves, levando à maior necessidade de tratamentos com esteroides em altas doses e ATG. Não há consenso na literatura sobre o impacto da terapia de indução com ATG no desenvolvimento de infecção por CMV. No entanto, vale ressaltar que a maioria dos estudos disponíveis avaliou a incidência de eventos por CMV como um desfecho secundário ou análise *post-hoc* e que se tratam de estudos heterogêneos quanto à dose utilizada, imunossupressão de manutenção, incidência de rejeição, *status* sorológico pré-transplante e estratégia de prevenção utilizada (profilaxia ou

tratamento preemptivo).^{7,14-17} Em análise do banco de dados espanhol *Spanish Network of Infection in Transplantation* (RESITRA), o uso da terapia de indução com anticorpos depletórios foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença por CMV (OR 2,14 IC 95% 1,1 - 4,4 $p = 0,04$).¹⁸

Nosso estudo tem algumas limitações que devem ser mencionadas: trata-se de uma coorte retrospectiva, portanto, composta por grupos com populações demograficamente diferentes. Além disso, os grupos foram formados por pacientes transplantados em eras distintas, os quais podem ser influenciados pelas mudanças de prática médica ocorrida ao longo dos anos. O curto período de seguimento impede conclusões a respeito de desfechos mais tardios. Não foi realizada a pesquisa de C4d nas biópsias por disfunção do enxerto em todos os episódios de rejeição, porém importante ressaltar que, na revisão dos prontuários, não identificamos nenhum paciente que tenha recebido tratamento para rejeição aguda mediada por anticorpos. Por fim, nossos pacientes foram avaliados quanto ao PRA por tecnologias diferentes, a depender da disponibilidade destas tecnologias, e a interpretação do PRA muda a depender do método de medição.

Em conclusão, as sobrevidas do enxerto e do paciente e a função renal em 1 ano em pacientes sensibilizados induzidos com ATG foram semelhantes às de pacientes de baixo risco induzidos com basiliximabe, ATG ou não induzidos. A terapia de indução com ATG foi associada à reduzida incidência de rejeição aguda e foi segura quanto ao desenvolvimento de infecções, sendo comparável ao grupo formado por pacientes não sensibilizados não induzidos.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio no desenvolvimento deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Hung SY, Lin TM, Chang MY, Wang HH, Lee YC, Ho LC, et al. Risk factors of sensitization to human leukocyte antigen in end-stage renal disease patients. *Hum Immunol* 2014;75:531-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2014.02.024>
2. Lee KW, Kim SJ, Lee DS, Lee HH, Joh JW, Lee SK, et al. Effect of panel-reactive antibody positivity on graft rejection before or after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:2009-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.08.137>
3. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1398-406. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009101065>

4. Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI, Mizutani K, Moreau A, Meurette A, et al. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2804-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004121130>
5. Opelz G; Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005;365:1570-6. PMID: 15866311 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66458-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66458-6)
6. 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 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.3.711>
7. 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>
8. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23. PMID: 9987096 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00299.x>
9. Taber DJ, Weimert NA, Henderson F, Lin A, Bratton CF, Chavin KD, Baliga PK, et al. Long-term efficacy of induction therapy with anti-interleukin-2 receptor antibodies or thymoglobulin compared with no induction therapy in renal transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:3401-7. PMID: 19100399 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.08.130>
10. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. *Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. Ann Intern Med* 1998;128:817-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00004>
11. Grinyó JM, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Caldés A, Riera L, Serón D, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transpl Int* 2003;16:820-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2003.tb00247.x>
12. Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2015;99:1043-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000469>
13. Huber L, Lachmann N, Dürr M, Matz M, Liefeldt L, Neumayer HH, et al. Identification and therapeutic management of highly sensitized patients undergoing renal transplantation. *Drugs* 2012;72:1335-54. PMID: 22747448 DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/11631110-000000000-00000>
14. Requião-Moura LR, Ferraz E, Matos AC, Tonato EJ, Ozaki KS, Durão MS, et al. Comparison of long-term effect of thymoglobulin treatment in patients with a high risk of delayed graft function. *Transplant Proc* 2012;44:2428-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.013>
15. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO. Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation. *J Bras Nefrol* 2010;32:75-82.
16. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x>
17. Clesca P, Dirlando M, Park SI, García R, Ferraz E, Pinheiro-Machado PG, et al. Thymoglobulin and rate of infectious complications after transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:463-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.01.024>
18. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al.; RESITRA Network of the Spanish Study Group of Infection in Transplantation. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47:875-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/591532>