

Hortelinda Amélia Rodrigues da Silva

O PACIENTE TRANSPLANTADO E A IMUNOSSUPRESSÃO

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2015

Hortelinda Amélia Rodrigues da Silva

O PACIENTE TRANSPLANTADO E A IMUNOSSUPRESSÃO

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2015

Hortelinda Amélia Rodrigues da Silva

O PACIENTE TRANSPLANTADO E A IMUNOSSUPRESSÃO

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Hortelinda Amélia Rodrigues da Silva

Resumo

O primeiro transplante da história foi feito no início do século XX; no entanto, a pouca duração do mesmo, demonstrou a necessidade de se desenvolverem esquemas imunossupressores.

Apesar do transplante ser benéfico para o paciente, restabelecendo uma funcionalidade perdida e aumentando as hipóteses de sobrevivência do mesmo, a imunossupressão associada acarreta bastantes riscos como o desenvolvimento de complicações infecciosas, neoplasias, alterações ósseas, distúrbios oculares, alterações do sistema nervoso central, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, e no caso das mulheres, interferência com uma possível gravidez.

Os fármacos usados em esquemas de imunossupressão, associados a transplantes são divididos em quatro categorias: glicocorticóides, inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos e anticorpos monoclonais /policlonais; são também descritas técnicas de terapia imunossupressora como a plasmaferese e a radioterapia.

A prioridade na imunossupressão é a de selecionar regimes que minimizem o risco de rejeição e protejam o transplantado de agentes agressores específicos, especialmente aqueles que têm um impacto negativo sobre as funções vitais do organismo.

Palavras-chave: imunossupressão, transplante, MHC, GVDH, reconhecimento T, linfócitos, antígenos, anticorpos, corticosteróides, inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos, anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais.

Abstract

The first transplant of history was made in the beginning of the 20th century; however, the short lifetime of the transplant, has demonstrated the need to develop immunosuppressive schemes.

Although the transplantation is beneficial to the patient reestablishing a missing function and increasing survival chances thereof, the risks associated with immunosuppression causes enough as the development of infectious complications, cancer, bone disorders, ocular disorders, central nervous system disorders, hepatotoxicity, nephrotoxicity, and for women, interference with a possible pregnancy.

The drugs involved in immunosuppressive schemes and associated with transplants are divided into four categories: corticosteroids, calcineurin inhibitors, antiproliferative agents and monoclonal / polyclonal antibodies; techniques such as radiotherapy and plasmapheresis, are also described in immunosuppressive therapy.

The priority is to select the immunosuppression schemes that minimize the risk of rejection and protect against aggressive agents, especially those that have a negative impact on the body's vital functions.

Keywords: immunosuppression, transplant, MHC, GVHD, T cell-recognition, lymphocytes, antigens, antibodies ,corticosteroids, calcineurin inhibitors, antiproliferative agents, monoclonal antibodies, polyclonal antibodies.

Agradecimentos

Agradeço a toda a minha família pelo apoio em todos os momentos desta etapa da minha vida; Aos meus pais porque são os meus pilares e ao Mi que sempre me incentivou e me levantou nos momentos de maior desgaste.

A todos os professores do curso que sempre me ensinaram com carinho e dedicação.

Aos colegas do curso pelo apoio e companheirismo; A todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho conseguisse atingir aos objetivos propostos.

Agradeço à Professora Doutora Sandra Soares, pelas intervenções, paciência, disponibilidade, compreensão e dedicação que sempre demonstrou para que este trabalho chegasse a bom porto.

Índice Geral

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Índice Geral.....	iv
Índice de figuras.....	vii
Índice de tabelas.....	viii
Abreviaturas.....	viii
I – Transplantes.....	1
1.1 Breve perspetiva histórica.....	1
1.2 Princípios éticos e legislação em Portugal	2
1.3 Tipos de transplantes e critérios de seleção.....	4
1.4 Complexo Maior de Histocompatibilidade	6
1.5 Reconhecimento T.....	7
1.6 Rejeição (hiperaguda, aguda e crónica)	10
1.7 GVHD (doença do enxerto contra o hospedeiro)	12
II -Terapia imunossupressora	14
2.1 Abordagem Geral à Terapia	14
2.2 Avaliação e seleção imunológica	15
2.3 Imunossupressão de indução	16
2.4 Imunossupressão de manutenção.....	17

III -Fármacos imunossupressores e o seu modo de ação.....	19
3.1 Fármacos.....	19
3.1.1 Glicocorticóides.....	19
3.1.2 Agentes antiproliferativos	21
3.1.2.1- Azatioprina.....	22
3.1.2.2 - Micofenolato de Mofetil.....	23
3.1.2.3 - Sirolimus e Everolimus	24
3.1.3 Inibidores da calcineurina	25
3.1.3.1.Ciclosporina.....	25
3.1.3.2 Tacrolimus.....	27
3.1.4 Anticorpos policlonais.....	28
3.1.5Anticorpos monoclonais.....	30
3.1.5.1.OKT3.....	30
3.1.5.2.Alemtuzumab.....	30
3.1.5.3.Anticorpos Anti-Recetores de IL-2.....	31
3.2 Plasmaferese.....	32
3.3 Radiação X.....	33
IV – Riscos da Terapia Imunossupressora.....	35
4.1 Complicações metabólicas, ósseas e oculares.....	35
4.2 Nefrotoxicidade.....	36
4.3 Hepatotxicidade	37
4.4 Alterações no Sistema Nervoso.....	37
4.5 Supressão medular.....	38

O paciente transplantado e a imunossupressão

4.6 Complicações infecciosas.....	38
4.7 Potencial carcinogénico.....	40
4.8 Efeitos na gravidez.....	41
V – Considerações finais.....	42
VI- Referências bibliográficas.....	44

Índice de Figuras

Figura 1: Alorreconhecimento direto (a) e indirecto (b).....12

Figura 2: Esquema de atuação no interior da célula, dos diferentes fármacos utilizados no transplante.....19

Figura 3: Representação esquemática da plasmaferese de filtração dupla33

Índice de Tabelas

Tabela 1: Infecções comuns pós-transplante.....39

Abreviaturas

ADN- Ácido desoxirribonucleico

ALG – Globulina anti linfócito

ALS – Soro Anti linfócito

APC- Células apresentadoras de Antígeno

ASST-Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação

ATG – Globulina Anti timócito

CMV- Citomegalovirus

GVDH- Doença do enxerto contra o hospedeiro

HLA – Antígenos Leucocitários Humanos

IFN – Interferão

IL – Interleucina

MHC – Complexo Maior de Histocompatibilidade

MMF – Micofenolato de Mofetil

NFAT- Fator nuclear de células T ativadas

NK – Células *Natural Killer*

RENDA- Registo Nacional de Não Dadores

TCR – Recetor celular T

TNF – Fator de necrose tumoral

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

I- Transplantes

1.1– Breve Perspetiva histórica

O transplante é a transferência de um tecido ou órgão de um local para outro na mesma pessoa, ou entre diferentes pessoas (Ioannidou & Makris, 2003).

A história descreve que Alexis Carrel, prémio nobel da fisiologia e medicina em 1912, terá sido o primeiro a efetuar um transplante, no ano de 1902, quando colocou um rim do abdómen de um cão no seu pescoço; o animal não sobreviveu muitas horas, no entanto esta experiência serviu como ponto de partida para o desenvolvimento dos transplantes (Iyer, 2004; Langer & Kahan, 2002; Sade, 2005).

O primeiro transplante da história, efetivamente bem-sucedido, foi efetuado em 23 de dezembro de 1954; tratou-se de um transplante renal integral entre gémeos, cujo êxito se traduziu no aumento da esperança de vida do transplantado em 8 anos. No pós-operatório, o rim transplantado funcionou imediatamente, com uma melhoria significativa do metabolismo renal e da circulação sanguínea do paciente. Este sucesso foi uma demonstração clara de que o transplante de órgãos poderia salvar vidas (Murray, 2005).

A imunossupressão foi introduzida pela primeira vez no final de 1950, com a utilização de soros heterólogos que levavam à destruição celular T; durante a década de 1960 foi sendo desenvolvida a utilização de soros antilinfócitos ou antitimócitos e só mais tarde foram introduzidos os primeiros fármacos, ainda que atuando com pouca especificidade; o passo seguinte consistiu no desenvolvimento destes fármacos e de procedimentos linfocitotóxicos, cuja ação fosse restrita à eliminação de células imunocompetentes (Borel & Hiestand, 1999).

Desde meados da década de 60 que são desenvolvidas técnicas de transplantes de vários órgãos, permitindo assim aos doentes que têm órgãos disfuncionais a possibilidade de aumentar o seu tempo de vida; na década de 70 com a descoberta da ciclosporina o sucesso dos transplantes aumentou e nesta década foram transplantados com algum sucesso, rins, coração e medula óssea. Atualmente já são efetuados

O paciente transplantado e a imunossupressão

transplantes de outros órgãos, tais como pulmões ou pâncreas, também com sucesso (Atala, 2009; Starzl, 2001).

O número de transplantes tem crescido exponencialmente, incorporando técnicas cada vez mais sofisticadas, e tornando possível salvar vidas a milhares de pessoas em todo o mundo (Rapaport, 1999). No entanto, devido à escassez de doadores e ao envelhecimento anual da população tem aumentado o número de casos de falência de órgãos e consequente morte do paciente (Atala, 2009).

Os profissionais hospitalares portugueses relatam que as principais razões para a baixa taxa de doação de órgãos incluem: dificuldades burocráticas em iniciar todo o processo de doação, as dificuldades em diagnosticar a morte cerebral e a falta de recursos humanos (Melo et al., 2011).

1.2 Princípios éticos e legislação em Portugal

Como já foi atrás referido, o transplante é uma operação de transferência do tecido ou órgão de um organismo (o dador) para outra (o recetor) (Wang, 2011).

Trata-se de um protocolo terapêutico para dar esperança de vida aos pacientes com doenças crónicas, substituindo um órgão alterado ou incapacitado funcionalmente por um órgão saudável retirado de um dador em vida, no caso de órgãos duplos (como os rins), ou de um dador cadáver (Mnasria et al., 2004).

Os transplantes em Portugal começaram a ser estudados e desenvolvidos há cerca de 40 anos (Arosa et al., 2007).

A legislação sobre os transplantes em Portugal tem vindo a ser modificada e a primeira lei, datada de 1976, permite a colheita de órgãos em dadores cadáveres ou com morte cerebral. Nesta lei, embora esteja implícito um consentimento presumido, não é prevista uma alternativa para as pessoas que se opõem à doação de órgãos; além disso, com a possibilidade de a doação ser *in vivo* tornou-se necessário uma maior precisão na legislação já existente. Em 1993, a legislação foi revista e o consentimento presumido foi claramente estabelecido, surgindo mais tarde, o Registo Nacional de Não Dadores (RENDA) (Matos, 2003).

O paciente transplantado e a imunossupressão

Em 2007 nasce a Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação (ASST), que veio substituir e reagrupar alguns organismos criados até então. Estes serviços têm por “*missão fiscalizar a qualidade e segurança da dádiva, colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos, bem como garantir a qualidade da dádiva, colheita, análise, manipulação, preservação, armazenamento e distribuição de órgãos, tecidos e células de origem humana*” (Diário da República, Decreto Regulamentar n.º 67/2007).

Em todo o mundo, a maioria dos dadores cadáveres morre de lesões traumáticas, assim como em Portugal, em que o seu perfil abrange, essencialmente, jovens, do sexo masculino, que morrem em acidentes de viação (Teixeira et al., 1999).

Em Portugal, o governo foi implementada uma lei em que os dadores de órgãos em vida vão beneficiar de medidas de proteção e incentivo, “*reforçando o caráter voluntário e gratuito da doação de órgãos e pretendendo salvaguardar a proteção dos dadores e recetores de qualquer forma de exploração alheia ao espírito da lei*” (Diário da República, Despacho n.º 2055/2015).

Desta forma, em Portugal, quem doar órgãos em vida, passará a ser compensado “*pelas deslocações para a realização dos estudos de histocompatibilidade, métodos complementares de diagnóstico e terapêutica, intervenção cirúrgica e consultas de seguimento do dador; pelas despesas de alojamento,....., pelo valor das taxas moderadoras suportadas por motivo de consultas e atos complementares de diagnóstico, necessários ao seguimento dos dadores vivos após a dádiva e pelas despesas com medicamentos relacionados com a dádiva,.....*” (Diário da República, Despacho n.º 2055/2015).

Os dadores terão ainda direito a receber uma “*compensação estritamente limitada a cobrir a perda de rendimentos relacionados com a dádiva, devidamente comprovados e que, em cada dia, não pode exceder a média diária de rendimentos do dador, tendo por referência a sua retribuição, ou no caso dos profissionais liberais, os seus rendimentos dos últimos doze meses. Estas medidas não irão prejudicar o direito do dador vivo à assistência médica até ao completo restabelecimento, incluindo a necessária ao seu seguimento após a dádiva e a ser indemnizado pelos danos decorrentes do processo de dádiva e colheita; as compensações serão pagas pelo*

hospital onde se fará a dádiva” (e nunca pelo recetor do transplante) (Diário da República, Despacho n.º2055/2015).

Segundo a Sociedade portuguesa de Transplantação, em Portugal há mais de duas mil pessoas à espera de um transplante de órgãos. (Macário, 2011).

1.3 Tipos de transplantes e critérios de seleção

Existem quatro tipos de transplantes, classificados de acordo com os dadores:

- Autotransplante ou transplante autólogo que ocorre quando se transplantam tecidos do mesmo organismo, de um lugar para outro, ou seja o dador e o recetor são o mesmo; (Ioannidou & Makris, 2003) Ex: transplante de pele, de osso ou de células estaminais (Roitt, 2003).

- Isotransplante, quando se trata de um transplante entre indivíduos geneticamente idênticos, como gémeos monozigóticos; devido a serem portadores de genomas idênticos, existe uma histocompatibilidade total, sendo possível transplantar tecidos/órgãos sem que exista rejeição (Roitt, 2003).

- Alotransplante, trata-se de transplante de órgãos ou tecidos de um organismo para outro entre indivíduos da mesma espécie, mas geneticamente diferentes sendo este tipo de transplantes o mais comum (Roitt, 2003).

- Xenotransplante é o transplante de órgãos ou tecidos entre indivíduos de espécies diferentes. Este tipo de transplantes é utilizado quando há uma falta significativa de um determinado tipo de órgãos, como por exemplo a substituição de válvulas cardíacas com origem suína (Chadban et al., 2008).

Os transplantes podem ainda classificar-se de acordo com o tipo de técnica e processo de execução, em:

- “*Split transplant*” que se traduz no transplante parcial de um órgão; este tipo de transplantes tem uma expressão muito significativa no caso dos doentes hepáticos, em que se transplanta apenas um lobo do órgão, devido à capacidade de regeneração do fígado; se o fígado tiver origem num dador morto, cada lobo pode ser transplantado para doentes diferentes (Male et al., 2006).

O paciente transplantado e a imunossupressão

- Transplante Dominó: trata-se de um transplante sequencial, efetuando-se vários transplantes em simultâneo, ou seja, como exemplo: o paciente 1, em morte cerebral doa o seu coração e pulmões ao paciente 2; o paciente 2, que por exemplo tem uma doença que apenas afeta os pulmões, recebe o coração e os pulmões do paciente 1 e por sua vez, doa o seu coração a um terceiro paciente (Fonseca-neto et al., 2011; Mendes et al., 2012).

Dado que existe uma escassez de órgãos e uma vez, também, que o processo de transplante é caro, é importante selecionar cuidadosamente os candidatos; fatores como idade e falência iminente do órgão a transplantar são fatores decisivos (Telles-Correia, Barbosa, Mega, & Monteiro, 2009); O tamanho do órgão que vai ser transplantado (no caso de transplantes de órgãos sólidos) é também um fator muito importante pois há situações em que o órgão tem de encaixar justamente no espaço previamente ocupado pelo órgão hospedeiro (Cotran, Kumar & Colins, 1999).

No caso do dador selecionado também existem critérios de exclusão nomeadamente absolutos e relativos, dependentes do órgão transplantado; são critérios absolutos de exclusão de um dador: neoplasia ativa (com exceção de alguns tumores não metastáticos do SNC (Sistema Nervoso Central), tumores renais e carcinoma de células basais da pele e do colo do útero), infeções generalizadas com falência de múltiplos órgãos ou sistemas e portadores de doenças infetocontagiosas, como HIV- 1 e 2, Hepatite B e C, doenças degenerativas crónicas como Diabetes podem também constituir um critério de exclusão (ASTT, 2009).

No caso do recetor do transplante, os exames psicológicos e psiquiátricos são um fator importante na altura da selecção do candidato pois é decisivo ser emocionalmente estável e saber se o doente está disposto a seguir um programa rigoroso de alterações do estilo de vida, incluindo adaptar-se a toda a medicação que será necessária depois do transplante (Telles-Correia et al., 2009).

1.4 Complexo Maior de Histocompatibilidade

O Complexo Principal, Maior ou *Major* de histocompatibilidade (MHC) traduz-se num *cluster* de genes, classificados em duas grandes categorias; genes de MHC classe I e II, que codificam para proteínas envolvidas no reconhecimento celular, apresentação de antígenos e resposta imunológica. São moléculas reconhecidas determinantes na rejeição a tecidos transplantados (Playfair & Chai, 2009).

Uma das funções do MHC é permitir que o sistema imunológico identifique agentes estranhos (infecciosos, células tumorais e transplantes) e os elimine; é igualmente importante no reconhecimento intercelular e na apresentação de antígenos aos linfócitos T, ou seja, o MHC tem como função mostrar os péptidos antigénicos (degradados no interior da célula apresentadora de antígeno - APC) ao recetor das células T ou TCR, que em conjunto estabelecem a resposta imunitária consequente (Jeffery & Bangham, 2000; Playfair & Chai, 2009).

O MHC humano, denominado de HLA ou *Human Leukocyte Antigen* (*antígenos leucocitários humanos*) é constituído por um conjunto de genes localizados no braço curto do cromossoma 6, altamente polimórficos que codificam para moléculas da superfamília das imunoglobulinas (Edwards & Hedrick, 1998; Jeffery & Bangham, 2000; Somasundaran & Quiroga, 2011).

Devido às diferenças na origem dos péptidos, as moléculas de classe I estão associadas principalmente à apresentação de antígenos intracelulares ou endógenos e as moléculas da classe II com antígenos extracelulares ou exógenos (Spurgin & Richardson, 2010).

Os genes MHC podem ser classificados em grupos:

- Classe I: moléculas expressas em todas as células nucleadas e codificadas por 6 genes: HLA-A, HLA – B, HLA-C, HLA-E, HLA-F e HLA-G, sendo o HLA-A, B e C os mais polimórficos; esta classe de MHC reconhece antígenos proteicos intracelulares, incluindo componentes virais e tumorais, e mesmo componentes de origem endógena e apresentam-nos a linfócitos T citotóxicos ou CD8+ (Male et al., 2006; Trowsdale, 2011);

O paciente transplantado e a imunossupressão

- Classe II: expressa-se apenas em APCs, como em células dendríticas, linfócitos B, monócitos, células epiteliais do timo e macrófagos. São moléculas codificadas por 5 loci: HLA-DP, HLA –DQ, HLA-DR, HLA-DM, e HLA-DO , sendo os 3 primeiros os mais importantes e mais polimórficos; esta classe um desempenha o papel predominante na resposta imunitária inicial a antígenos extracelulares, nomeadamente de bactérias ou a tecidos transplantados ativando os linfócitos T *helper* ou CD4+; estes, por sua vez, são responsáveis pela produção de citocinas (Gilman et al., 2003; Playfair & Chai, 2009);

- Classe III: esta classe de genes codificam para proteínas solúveis, como as proteínas do complemento, proteínas de choque térmico e Fator de necrose tumoral (TNF); a função da maioria dos genes na região da classe III está ainda por determinar (Arosa et al. 2007; Roitt, 2003).

A capacidade das moléculas de MHC para dirigirem a resposta imune e estabelecerem a comunicação entre todos os elementos clássicos de defesa, como anticorpos, linfócitos T e citocinas fazem delas a base da ativação do sistema imunológico e, no caso dos transplantes, a maior limitação (Male et al., 2006)

As moléculas de MHC devido ao seu elevado polimorfismo são as maiores responsáveis pela resposta imunológica do dador ao transplante: os órgãos transplantados expressam aloantígenos maiores que sendo diferentes dos expressos pelo recetor levam à rejeição do mesmo (Arosa et al, 2012).

Existem outros aloantígenos também relevantes mas não determinantes na rejeição ao transplante- aloantígenos menores de histocompatibilidade, como os antígenos ABO, derivados de proteínas altamente polimórficas dentro da população humana, ou os antígenos masculinos (H-Y) que podem ser exclusivos do dador ou do recetor; apesar de serem antígenos menos relevantes podem também causar rejeição (Arosa et al, 2012).

1.5 Reconhecimento T

Os linfócitos T desempenham uma função fundamental na regulação da resposta imunitária e na rejeição dos transplantes; cerca de 70 % dos linfócitos circulantes no sangue são linfócitos T e a sua maturação ocorre aquando da sua passagem no timo; estes reconhecem os antígenos, mas apenas quando estes se apresentam na superfície

O paciente transplantado e a imunossupressão

de APCs no contexto MHC; possuem um recetor, designado por TCR, indispensável para a ativação e diferenciação do linfócito; assim sendo, o reconhecimento requer a ligação do TCR a um complexo, antígeno (péptido) e moléculas de MHC– sinal 1 de ativação T (Merwe, 2001; Roitt, 2003).

O TCR é uma glicoproteína presente nos linfócitos T que consegue fazer o reconhecimento de uma ampla variedade de antígenos, e está associada a um complexo de péptidos conhecidos por CD3; esta molécula tem um papel determinante na transdução de sinal após o reconhecimento do antígeno pelo TCR; O TCR do tipo $\alpha\beta$ reconhece fragmentos proteicos, ligados às moléculas MHC-I ou II (criando-se a associação MHC-TCR) enquanto o TCR do tipo $\gamma\delta$ reconhece lípidos (Roitt, 2003).

Quando o TCR se combina com o antígeno, o CD3 envia sinais de ativação para o citoplasma, resultando esse sinal na fosforilação, de várias proteínas no citosol; a libertação intracelular de cálcio induz a ativação da calcineurina. A calcineurina é decisiva na ativação do fator de transcrição da citoquina IL-2, desfosforilando o NFAT (Fator nuclear de células T ativadas); a IL-2 é essencial para a proliferação e diferenciação T em células efectoras e de memória (Patel & Kobashigawa, 2004; Somasundaran & Quiroga, 2011).

O sinal 2 de ativação T corresponde à interação de moléculas denominadas de co estimulação – CD28 (interage com CD80 e CD86), que conjuntamente com o sinal 1 resultante do complexo TCR/CD3, levam à ativação e proliferação T; este segundo sinal é um complemento do primeiro e na sua ausência o linfócito entra em anergia. (Roitt, 2003).

Os linfócitos *helper* ou T CD4+ ativam os macrófagos e linfócitos T citotóxicos e estimulam a ativação e diferenciação dos linfócitos B; secretam citoquinas que são essenciais para a ativação da resposta imune adaptativa e decisivas para restabelecer o equilíbrio imunológico após o contacto com um agente agressor (Somasundaran & Quiroga, 2011). Os alvos específicos dos fármacos imunossupressores são os linfócitos T CD4+ (Vicente, 2008).

O paciente transplantado e a imunossupressão

Os linfócitos T citotóxicos ou TCD8⁺ estão envolvidos principalmente no reconhecimento de células infetadas com vírus e células tumorais provocando a sua destruição (Somasundaran & Quiroga, 2011).

Os linfócitos T reguladores têm por função suprimir a resposta de células TCD4⁺ ou TCD8⁺ do sistema imunitário e induzir tolerância face a células T autorreativas (Somasundaran & Quiroga, 2011);

Os linfócitos T reguladores ou Treg suprimem a resposta imune através de interação direta com linfócitos TCD4⁺ ou TCD8⁺ ou através da produção de moléculas solúveis, entre as quais a IL-4 e IL-10- estas inibem a atividade dos macrófagos e ativação dos linfócitos B; no alorreconhecimento de tecidos transplantados a indução de tolerância ao órgão transplantado, por manipulação das células T reguladoras é um campo promissor de investigação podendo evitar os problemas associados às terapias imunossupressoras não específicas (Faria et al, 2008).

O alorreconhecimento (reconhecimento de antígenos transplantados) pode ocorrer de forma direta ou indireta (Bradley, 2002; Somasundaran & Quiroga, 2011):

No alorreconhecimento direto (Figura 1a), os linfócitos T do hospedeiro vão reconhecer os antígenos intactos no contexto MHC das APCs do órgão transplantado; os linfócitos T do hospedeiro, vão sofrer ativação e diferenciação numa reação semelhante à reação de hipersensibilidade retardada, o que vai provocar a lise do tecido transplantado (Bradley, 2002; Cotran et al., 1999; Somasundaran & Quiroga, 2011).

No alorreconhecimento indireto (Figura 1 b), os linfócitos T do hospedeiro, reconhecem os antígenos presentes no tecido transplantado após terem sido sensibilizadas pelas APCs do recetor; neste caso as APCs do recetor fagocitam as moléculas de MHC do transplante processam-nas e apresentam-nas na superfície celular, prosseguindo a resposta, como um processo normal de combate a antígenos estranhos (Bradley, 2002; Cotran et al., 1999; Somasundaran & Quiroga, 2011).

Em ambas as vias de reconhecimento as células TCD4⁺ diferenciam-se em células produtoras de citocinas que podem levar indiretamente à destruição do transplante e as células TCD8⁺ diferenciam-se em linfócitos citotóxicos capazes de destruir diretamente as células do transplante que expressem MHC I (Arosa et al, 2012).

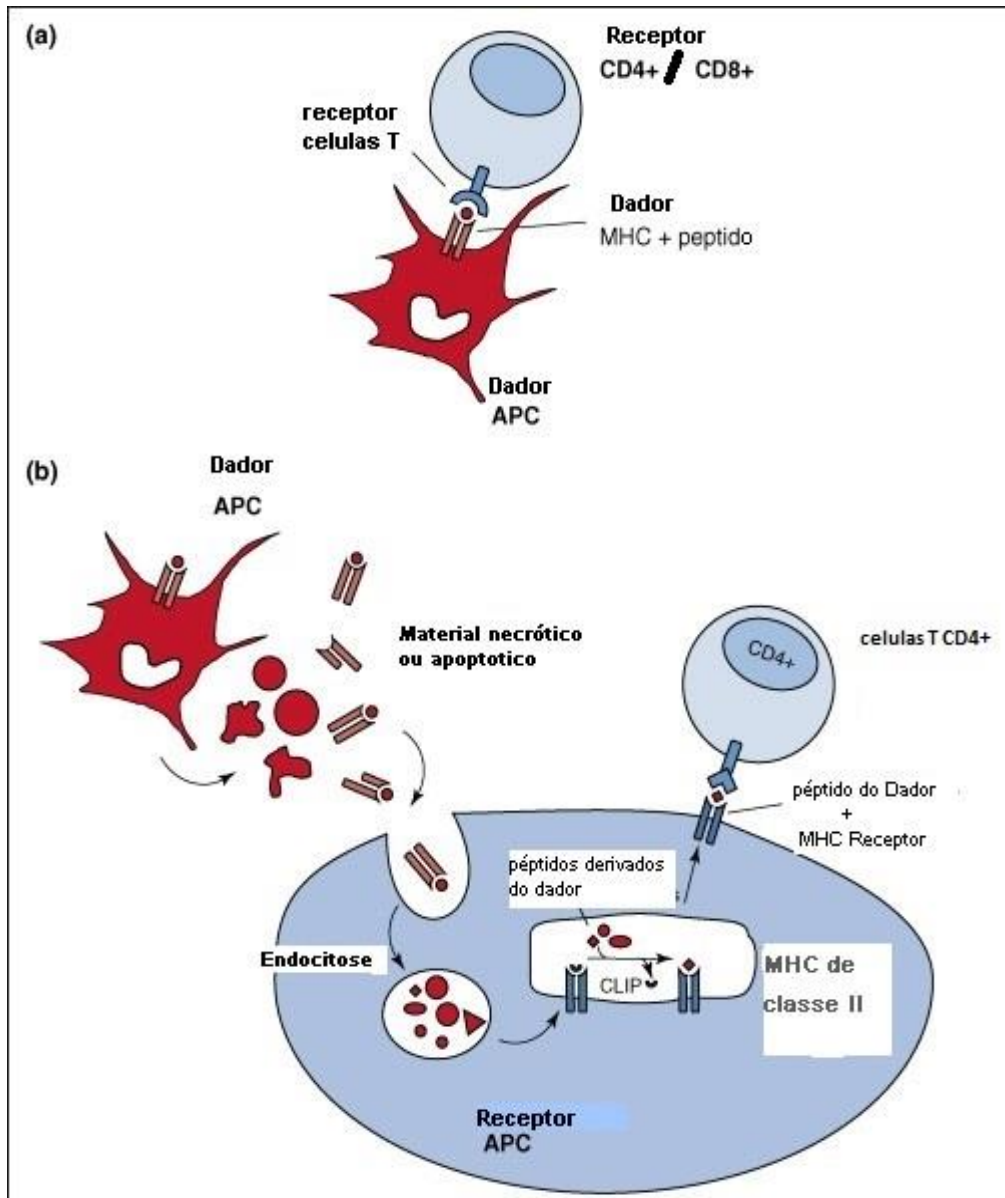


Fig. 1: Alorreconhecimento direto (a) e indireto (b) (adaptado de Gökmen, Lombardi, & Lechler, 2008)

1.6 Rejeição (hiperaguda, aguda e crónica)

Define-se como rejeição um processo em que o sistema imunológico do recetor não reconhece o tecido transplantado ou o órgão; reage contra o agente estranho gerando células e proteínas que vão levar à destruição do mesmo (Wang, 2011).

O paciente transplantado e a imunossupressão

A rejeição de transplantes de órgãos ou enxertos classifica-se de acordo com o tempo e os componentes imunitários envolvidos, em:

- Rejeição hiperaguda ou citotóxica (quase nunca é observada hoje em dia devido à compatibilidade doador-recetor estabelecida antes do transplante) que consiste numa rejeição imediata do transplante devido à pré-sensibilização com anticorpos. Podem estar sensibilizados pacientes que receberam transplantes prévios, transfusões sanguíneas ou mulheres que tenham desenvolvido anticorpos contra antígenos HLA fetais herdados do pai (Bradley, 2002; Kasper, 2006) .

- Rejeição aguda, em que o organismo rejeita o transplante no período de uma semana ou pouco mais, mas que se consegue reverter; é caracterizada por uma reação de hipersensibilidade retardada ao transplante – predominantemente T (Ailawadi et al., 2008).

- Rejeição crónica ocorre meses ou anos após o transplante e normalmente as lesões no órgão são irreversíveis; clinicamente perde-se a funcionalidade do mesmo e pode ocorrer devido a modificações patológicas específicas do órgão, devido a uma infeção ou a falhas na terapia imunossupressora (Ailawadi et al., 2008; Patel & Kobashigawa, 2008).

A rejeição aguda divide-se em três processos sequenciais:

- Contacto do sistema imunológico do doente transplantado, com o transplante reconhecendo antígenos estranhos;

- Rejeição, em que os linfócitos T expandem-se e combatem o tecido transplantado;

- Regulação em que o sistema imunológico regulador do transplantado abrande, sendo este fator essencial para o estabelecimento da tolerância ao transplante (Bradley, 2005).

O diagnóstico clínico da rejeição aguda é baseado em alterações na função e na aparência histológica do transplante. Na ausência de um teste não invasivo as biópsias

O paciente transplantado e a imunossupressão

convencionais continuam a ser o método de escolha para a detecção de rejeição aguda em aos órgãos transplantados (Patel & Kobashigawa, 2004).

Biópsias realizadas durante as fases iniciais de rejeição após o transplante refletem infiltrados celulares que consistem em: células T que expressam marcadores de ativação, FasL, granzimas, perforinas, e recetores de quimiocinas, macrófagos ativadas, células B e também neutrófilos. Na rejeição ligeira, infiltrados celulares estão confinados ao tecido intersticial (70-85% dos casos), mas em casos mais graves ocorrem alterações vasculares (25-30% dos casos) (Bradley, 2005).

Em pacientes transplantados, o objetivo da imunossupressão é evitar a rejeição do órgão transplantado e preservar a sua função: em primeiro lugar evitar a rejeição por completo, e depois inibir recetores celulares específicos para que a terapia imunossupressora possa ser reduzida a doses não-tóxicas (Bradley, 2005).

Os imunossupressores são usados para a indução (imunossupressão intensa nos primeiros dias após o transplante), manutenção e reversão de rejeição do órgão transplantado (Fuchs & Coustan, 2007).

Os órgãos transplantados, também podem ser danificados por isquemia, aquando da colheita do órgão, doença vascular obliterativa e recorrência da doença original (Arosa et al, 2007; Wang, 2011).

1.7 GVHD (doença do enxerto contra o hospedeiro)

A doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD- do inglês *graft versus host disease*) continua a ser outro grande obstáculo aos transplantes (Joo et al., 2012); nesta doença, o hospedeiro é diretamente lesado, com destruição massiva das suas células e progressiva atrofia dos órgãos, sendo a sua sobrevivência comprometida (Ferrara et al, 2009).

Esta define-se pela possibilidade de as células do doador (o enxerto) reagirem contra o organismo do paciente (o hospedeiro), mesmo que haja um grau de parentesco entre os mesmos; esta reação pode manifestar-se de forma aguda ou crónica (Ferrara, 2008).

O paciente transplantado e a imunossupressão

A GVHD aguda inclui sintomas como eritema, exantema maculopapular, náuseas, vômitos, anorexia, diarreia profusa e doença hepática colestática, que ocorrem dentro de 100 dias após o transplante (Davis et al., 2015; Sellami et al., 2011).

As manifestações de GVHD crônica podem ser restritas a um único órgão ou podem ser generalizadas, com profundo impacto na qualidade de vida; ocorrem três meses ou mais após o transplante, e resultam de manifestações agudas ainda ativas; a mortalidade por GVHD crônica é superior a 30%, cinco anos pós-transplante (Sellami et al. 2011).

Nesta patologia, as células T do dador são transferidas através do órgão transplantado para o hospedeiro, reconhecendo os tecidos do mesmo como estranho; geralmente, este tipo de reação ocorre no transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea, sendo o próprio sistema imunitário do hospedeiro estimulado pelos linfócitos T alorreactivos do dador. Esta estimulação resulta na libertação de citocinas proinflamatórias, que, por sua vez, ativam as próprias APCs do hospedeiro à apresentação cruzada de antígenos próprios aos linfócitos T; este processo leva à destruição celular afetando principalmente a pele, o trato gastrointestinal e o fígado (Ferrara et al., 2009).

II – Terapia Imunossupressora

2.1 Abordagem Geral à Terapia

A eliminação da rejeição é o ponto central num transplante de órgãos bem-sucedido; sendo assim, os agentes imunossupressores são cruciais para a funcionalidade do órgão (Fuchs & Coustan, 2007)

Nos anos 50 a cortisona foi o primeiro imunossupressor a ser utilizado em transplantes, porém a quantidade de efeitos secundários limitou o seu uso; a azatioprina foi lançada em 1959 e em 1970 a descoberta da ciclosporina permitiu uma significativa expansão dos processos de transplantes (Weber et al., 2014).

Quando no início de 1960 se realizou um transplante renal entre pessoas que não pertenciam à mesma família, superou-se a barreira imunológica e marcou-se uma nova era na terapia imunossupressora (Atala, 2012).

O uso combinado de agentes antiproliferativos (azatioprina) e glicocorticóides (prednisona) constitui a base de um esquema imunossupressor de manutenção; foi utilizado entre 1960 e 1986 mas não era acompanhado da monitorização do paciente transplantado, sendo responsável por um grande número de rejeições agudas (Cosimi et al., 1981).

A grande mudança ocorreu a partir da década de 80, com a utilização da ciclosporina como principal base da imunossupressão que, associada à azatioprina e à prednisona configurou o esquema terapêutico de escolha, tornando-se uma associação clássica; neste período de 40 anos o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras mais eficazes, promoveu uma redução na incidência da rejeição aguda para menos de 20%, com um aumento paralelo da sobrevida de 40% - próximo de 90% no primeiro ano de transplante, a maioria ultrapassando os cinco anos com função estabilizada (Kahan, 1989; Langer & Kahan, 2002).

Como já referido, em pacientes transplantados, o objetivo da imunossupressão é evitar a rejeição do órgão transplantado e preservar a função do mesmo. Devido ao risco de rejeição do órgão ser maior nos três meses após o transplante, o nível de

O paciente transplantado e a imunossupressão

imunossupressão é inicialmente elevado e, de seguida, reduzido para níveis de manutenção durante 6 a 12 meses (Atala, 2012; Fuchs & Coustan, 2007).

Embora não haja consenso sobre o regime de manutenção ideal para pacientes transplantados, a maioria dos regimes incluem uma combinação de imunossupressores com diferentes mecanismos de ação para permitir efeitos sinérgicos, minimizando a toxicidade da droga (Fuchs & Coustan, 2007).

A terapia imunossupressora tem como base cinco fatores importantes:

- Preparação dos pacientes e seleção do melhor doador em termos de HLA e ABO compatíveis para doação do órgão (Gilman et al., 2003);

- Administração de terapia imunossupressora em doses baixas, utilizando vários fármacos com alvos moleculares diferentes de forma a dar início ao efeito imunossupressor (Gilman et al., 2003);

- No momento do transplante ou quando existirem os primeiros sinais de rejeição, aplicação de uma terapia de indução intensiva, com doses elevadas de imunossupressores (Gilman et al., 2003);

- Em cada episódio de disfunção do transplante deve ser avaliado uma possível rejeição, os efeitos tóxicos dos fármacos e infeções associadas a essa disfunção (Gilman et al., 2003);

- Redução ou interrupção do uso de um agente imunossupressor quando os seus efeitos tóxicos forem superiores ao seu benefício (Gilman et al., 2003).

2.2 Avaliação e seleção imunológica

A avaliação imunológica no pré transplante, é um passo muito importante para que o transplante seja bem-sucedido, permitindo calcular desde cedo parte dos riscos de rejeição; esta avaliação compreende os seguintes exames:

- Determinação do grupo ABO: é necessário respeitar a compatibilidade sanguínea com o objetivo de evitar a rejeição hiperaguda mediada por isoaglutininas anti-A ou anti-B; este é o primeiro teste a ser efetuado; estas regras de compatibilidade

O paciente transplantado e a imunossupressão

ABO apresentam como exceção quando o doador é do grupo A2 e o recetor não apresenta o antígeno A (mas tem de existir preparação por parte do recetor) (Manfro et al., 2002);

-Tipificação dos antígenos HLA: a seleção do doador com base na compatibilidade HLA é aplicada desde a descoberta destes antígenos; a tipificação HLA classe I ou II permite a definição das especificidades HLA (cada especificidade representa um grupo de alelos relacionados entre si) (Manfro et al., 2002); a avaliação da reatividade do soro do doente é feita perante um painel de células (do inglês *Panel Reactive antibodies*) representativo das diferentes especificidades de HLA - este teste é realizado pelo método de citotoxicidade dependente do complemento ou através do método de ELISA (Manfro et al., 2002); atualmente a tipagem HLA é cada vez mais precisa devido aos avanços nas técnicas de genética molecular que permitem determinar o maior número possível de alelos idênticos (Martinez, 2001).

- Prova cruzada ou *crossmatch*: é um teste obrigatório antes de um transplante de órgãos sólidos, que deteta a reatividade de anticorpos IgG e IgM no soro do doente contra as células do dador; esta prova é realizada para evitar rejeição hiperaguda mediada por anticorpos pré-formados específicos para as células do dador) (Manfro et al., 2002);

A classificação dos doadores é feita em termos de compatibilidade do recetor: quando se trata de um transplante com dador vivo aparentado, a classificação do grau de compatibilidade baseia-se no número de haplotipos HLA compartilhados pelo recetor e o seu possível dador; os irmãos são classificados como HLA- idênticos no caso de compartilharem 2 haplotipos, haplo-idênticos (apenas 1 haplotipo em comum) ou podem não partilhar haplotipos; no caso dos pais estes são sempre haplo-idênticos (em relação aos filhos compartilham 1 haplotipo) (Brahm et al., 2012; Spierings et al., 2003).

2.3 Imunossupressão de indução

A resposta imunitária é mais agressiva no período imediatamente após o transplante; assim sendo o tratamento imunossupressor é aplicado em doses máximas nos primeiros 2 ou 3 meses pós-transplante (Jolly & Watson, 2011).

O paciente transplantado e a imunossupressão

A terapia de indução é caracterizada por uma terapia profilática intensa iniciada no momento do transplante (Agarwal, Shen, & Kirk, 2008); o seu objetivo é prevenir a rejeição aguda e induzir um estado de tolerância ao transplante, suprimindo a resposta imunológica inicial do hospedeiro (Ailawadi et al., 2008; Hawksworth et al., 2009).

Desde a década de 60 a terapia de indução que consistia no uso de soros heterólogos antilinfócitos ou antitimócitos foi substituída pelo uso de anticorpos policlonais e monoclonais; atualmente a maioria dos centros de transplantes efetuam esta terapia para minimizar o risco de rejeição de pacientes, especialmente os de risco elevado - pacientes pré-sensibilizados e crianças (Gilman et al., 2003).

Os fármacos mais empregues nesta estratégia terapêutica de indução são o anticorpo monoclonal anti-IL2R ou o anticorpo policlonal antitimócito (AT), (Ailawadi et al., 2008; Arias, Campistol, & Vincenti, 2009).

A administração desta terapêutica prolonga-se por 3 a 5 dias, sendo depois suspensa para evitar os riscos de complicações infecciosas (Schmitz, 2012).

Assim sendo, após a sua suspensão, a terapia de indução é substituída por regimes de manutenção, que são muitas vezes de menor potência e adaptados às necessidades de um indivíduo e resposta farmacológica (Agarwal et al., 2008).

2.4 Imunossupressão de manutenção

A terapia imunossupressora de manutenção consiste numa conjugação de fármacos imunossupressores que estimulam a sobrevida do transplante ao longo do tempo (Kasper, 2006).

A imunossupressão de manutenção é empregue ao fim da primeira semana pós transplante (Schmitz, 2012).

Na generalidade, os pacientes recebem um esquema triangular de imunossupressão composto por um inibidor de calcineurina, um antimetabólico (antiproliferativos) e corticosteroides, e é ajustada até maximizar a proteção durante os 6 meses seguintes (Chen & Dipchand, 2013; Schmitz, 2012; Vicente, 2008); Vários estudos apontam uma taxa de sobrevida maior no caso da administração desta terapia

O paciente transplantado e a imunossupressão

em regime triplo nos diversos transplantes, em comparação ao uso de apenas duas categorias destes fármacos (Anil-Kumar et al., 2008; Dandel et al., 2010).

Por vezes os fármacos empregues nos esquemas de manutenção são aplicados em doses mais elevadas desde a fase inicial pós transplante, substituindo os fármacos de indução, mas é importante ressaltar:

- Não se administram anticorpos (nem monoclonais nem policlonais) nos regimes de manutenção (Vicente, 2008);

Os esquemas de manutenção têm as doses farmacológicas mais baixas, pois vão ser administradas durante mais tempo, e procura-se diminuir a sua toxicidade (Kasper, 2006; Vicente, 2008).

Há medida que o tempo vai passando após o transplante a resposta imunológica é mais facilmente controlada; deste modo, o número de drogas e de doses de cada fármaco podem ser reduzidos. No entanto, não é possível parar o regime imunossupressor até 20 anos pós-transplante sem que ocorra rejeição aguda e perda do órgão transplantado (Jolly & Watson, 2011).

III – Fármacos imunossupressores e o seu modo de ação

3.1 Fármacos

As drogas imunossupressoras podem ser divididas em quatro categorias: anticorpos monoclonais e policlonais, glicocorticóides, inibidores da calcineurina e agentes antiproliferativos (Mueller, 2004).

Os anticorpos são utilizados na terapêutica de indução; as outras três categorias são utilizadas de forma combinada na fase de manutenção (Schmitz, 2012).

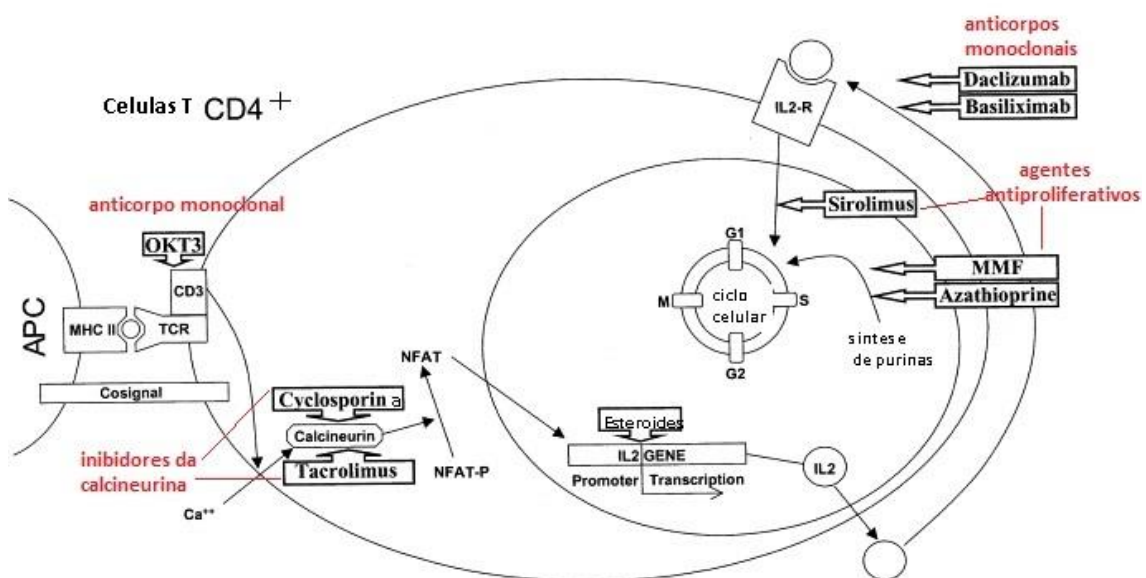


Fig. 2: Esquema de atuação no interior da célula, dos diferentes fármacos utilizados no transplante (adaptado de Mueller, 2004).

3.1.1 Glicocorticóides

Os corticosteroides (esteróides do córtex suprarrenal e análogos sintéticos) englobam os glicocorticóides e os mineralocorticóides; o cortisol é o principal glicocorticóide que produzimos endogenamente (Osswald & Guimarães, 2001).

Os glicocorticóides são os agentes imunossupressores mais comumente utilizados para a gestão e prevenção da rejeição no entanto as suas propriedades causam vários efeitos secundários não desejados (Pan et al., 2015); estas hormonas atravessam a

O paciente transplantado e a imunossupressão

membrana celular devido à sua capacidade lipofílica, onde se ligam aos recetores esteroides; o complexo formado, passa para o núcleo da célula e associa-se ao ADN, alterando a transcrição genética, nomeadamente inibindo a transcrição dos genes de Ciclooxigenase-2, colagenases, de citoquinas e de moléculas de adesão celular (Maddison, 2011; Osswald & Guimarães, 2001)

A nível metabólico, estes fármacos estimulam a formação de glicose, inibem a sua captação e utilização periférica e promovem o seu armazenamento como glicogénio; além do aumento da neoglicogénese nos tecidos extra-hepático e o aumento do seu armazenamento hepático, os glicocorticóides reduzem a absorção e a utilização de glicose pelos tecidos e podem diminuir a expressão do recetor de insulina pelas células alvo; isto origina de seguida uma hiperglicemia o que leva a um aumento da libertação de insulina pelas células pancreáticas; é também promovida a redistribuição de gordura com mobilização periférica e acumulação central (truncular, facial e no pescoço) (Maddison, 2011; Osswald & Guimarães, 2001).

Os glicocorticóides afetam de forma muito incisiva o sistema imunológico originando um défice na imunidade celular; estes fármacos bloqueiam a transcrição de genes que codificam a síntese de citoquinas envolvidas na amplificação da resposta inflamatória e diminuem drasticamente o número de linfócitos, principalmente os T CD4; inibem também a atividade dos neutrófilos e macrófagos (Dussauze et al., 2007).

Estes fármacos afetam inicialmente os linfócitos T e macrófagos: inibem a ativação de linfócitos T e de APCs, a síntese de IL-1 por macrófagos e a síntese de IL-6, IL-2 e IFN (Interferão); além disso, estes fármacos apresentam um potente efeito anti-inflamatório, reduzindo a infiltração de macrófagos nos locais de inflamação (Manfro et al., 2002).

O efeito destes fármacos sobre os linfócitos inclui linfocitopenia, depleção de linfócitos de recirculação T e linfócitos B; para além da depleção de linfócitos B os glicocorticóides causam também uma diminuição dos níveis de imunoglobulinas produzidas, no entanto, sem alteração na sua especificidade) (Le Jeune & Aslangul, 2013; Pekarek et al., 2011).

O paciente transplantado e a imunossupressão

Os glicocorticóides são usados na rejeição aguda como parte de protocolos de imunossupressão de manutenção em conjunto com outros fármacos (Samonakis, Germani, & Burroughs, 2012).

Os dois principais glicocorticóides utilizados para a prevenção da rejeição são a prednisolona e a prednisona. A biodisponibilidade de prednisona é superior à da prednisolona, mas são ambos, bastante semelhantes a nível de eficácia e de farmacocinética (Taylor, Watson, & Bradley, 2005).

A prednisona é um pró-fármaco que é metabolizado no fígado através de desidrogenase 11- β -hidroxiesteróide para a sua forma ativa prednisolona, seguido de um metabolismo de primeira passagem, e a interconversão entre as duas formas (Center et al., 2013; Le Jeune & Aslangul, 2013; Lischke et al., 2006).

Na Europa, em transplantes são administradas altas doses de Prednisona (50-100mg), no momento da cirurgia associada a outros imunossupressores sendo depois mantida na imunossupressão de manutenção, mas em doses mais baixas (Gilman et al., 2003).

A Prednisona apresenta efeitos secundários como insónia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pelos e espinhas no corpo, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabetes, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, dores articulares, sangramentos nasais, hipertensão, hipocalémia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose e consequentes fraturas e reações de hipersensibilidade (Osswald & Guimarães, 2001).

3.1.2. Agentes Antiproliferativos

Os agentes antiproliferativos ou antimetabolitos, são muito eficazes como imunossupressores, pois atuam inibindo a proliferação linfocitária que se segue à ativação antigénica (Osswald & Guimarães, 2001).

Esta categoria inclui os agentes que diretamente ou indiretamente inibem a expansão de clones de células T e de células B aloactivadas: a Azatioprina,

Micofenolato de Mofetil (MMF) e o Sirolimus são os agentes antiproliferativos atualmente mais utilizados (Mueller, 2004).

3.1.2.1 Azatioprina

A azatioprina é um pró-fármaco ativo por via oral que é utilizado clinicamente como um agente imunossupressor (Kurtovic et al., 2008); este fármaco é um imunossupressor metabolizado no fígado em 6-mercaptopurina (6-MP), interferindo no metabolismo normal das purinas e consequentemente interferindo com a síntese de ADN e proliferação celular. (Oger, 2007; Taylor et al., 2005).

Este fármaco biotransforma-se em 6-MP, reação esta catalisada pela glutathione *S*-transferase (GST); este fármaco age sobre as células que estão em fase de replicação (os linfócitos T são o alvo preferencial), podendo igualmente ter uma ação secundária grave causando depressão medular e citopenias hematológicas (Ladrière, 2013; Lee & Farrell, 2001; Taylor et al., 2005).

A xantina oxidase cliva grande parte dos metabolitos ativos da azatioprina, formando ácido 6-tioúrico antes da sua excreção pela via renal (Ladrière, 2013).

A azatioprina tem sido utilizada para a prevenção da rejeição após transplante sendo amplamente prescrita, frequentemente em associação com a prednisona e um inibidor de calcineurina; a dose inicial é de 3 a 5 mg/kg/dia por via oral; se for aplicada a terapia a indução, estas doses (de manutenção) são reduzidas para metade (Oger, 2007).

Os seus principais efeitos tóxicos incluem, como referido acima, a depressão da medula óssea (sendo a serie leucocitária a mais atingida – revertida pela suspensão do fármaco) e efeitos gastrointestinais; efeitos secundários incluem: anemia, leucopenia e trombocitopenia, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, hepatotoxicidade, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, hipotensão e reações de hipersensibilidade (Osswald & Guimarães, 2001).

Este fármaco é contraindicado quando existe uma severa depressão da medula óssea e interage com o alopurinol (aumenta a concentração de azatioprina devido à interferência com a metabolização) (Osswald & Guimarães, 2001).

3.1.2.2 Micofenolato de Mofetil

É um inibidor seletivo, não competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase inibindo por isso a síntese de nucleótidos de guanosina. Devido à dependência crítica dos linfócitos T e B em relação à síntese de novo das purinas para proliferarem, o MMF tem efeitos citostáticos muito mais potentes sobre os linfócitos ativados que sobre outras células, como neutrófilos e eritrócitos que podem utilizar outras vias de produção deste nucleótido (Mueller, 2004).

O MMF e o Micofenolato de sódio são dois fármacos que têm um mecanismo de ação similar, pois são rapidamente convertidos no fígado em ácido micofenólico, que é o composto ativo; no entanto não devem ser trocados ou substituídos de forma indiscriminada devido aos seus diferentes perfis farmacocinéticos (Taylor et al., 2005).

O Micofenolato de sódio é amplamente absorvido via oral e foi desenvolvido com um revestimento gastrorresistente para ser melhor tolerado em relação ao MMF (Taylor et al., 2005); este fármaco, segundo os estudos, é mais potente que a azatioprina, e o seu uso associa-se a uma menor incidência de rejeição; a dose máxima administrada é de 2g/dia (Manfro et al., 2002).

O MMF é um pró-fármaco: após administração via oral ou endovenosa, é rapidamente convertido para o ácido micofenólico (que foi isolado e purificado na primeira década do século XX e que é o imunossupressor ativo) pela ação de esterases plasmáticas. O ácido micofenólico, por sua vez, é metabolizado principalmente no fígado formando um derivado do ácido micofenólico, que é farmacologicamente inativo. A biodisponibilidade do MMF é de aproximadamente 94%, assim, praticamente todo o MMF absorvido é convertido em ácido micofenólico (Mueller, 2004; Taylor et al., 2005).

Como este fármaco é administrado juntamente com um inibidor de calcineurina é importante sublinhar que um deles - o Tacrolimus - interfere no seu metabolismo, induzindo ao aumento dos seus níveis séricos (Manfro et al., 2002).

O paciente transplantado e a imunossupressão

O MMF tem como principais reações adversas a leucopenia, trombocitopenia, diarreia e vômitos. Também podem ocorrer: dor no peito, palpitações, hipotensão, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônias, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, ulcerações e vermelhidão da pele. Os efeitos secundários ao nível gastrointestinal são uma característica: prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite e hipertrofia gengival (Osswald & Guimarães, 2001).

Outros efeitos incluem sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, impotência sexual, diabetes, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, alteração de eletrólitos (hipofosfatúria, hipocalémia, hipercalcemia, Hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia e alteração de enzimas hepáticas. (Maddison, 2011; Osswald & Guimarães, 2001).

3.1.2.3. Sirolimus e Everolimus

A Rapamicina foi isolada a partir de uma amostra de solo obtida na Ilha da Páscoa e foi identificada como sendo um metabolito antifúngico potente; esta substância produzida pela bactéria *Streptomyces hygroscopicus* inibe a proliferação celular e possui atividade imunossupressora (Kawahara, Asthana, & Kneteman, 2011).

O Sirolimus (ou Rapamicina) e Everolimus pertencem ao grupo de agentes imunossupressores chamados de inibidores do mTOR em mamíferos (*Mammalian Target of Rapamycin*) (Pan et al., 2015).

A ação imunossupressora do Sirolimus depende da sua ligação ao recetor proteico FKBP12, formando o complexo biologicamente ativo Rapa/FKBP, com subsequente inibição da atividade enzimática do mTor; como consequência é inibida a transdução de proteínas envolvidas na ativação e proliferação de vários tipos de células incluindo linfócitos T e B; este fármaco impede a progressão celular da fase G1 para a fase S, bloqueando a sinalização a jusante do IL-2R (Manfro et al., 2002; Mueller, 2004; Samonakis et al., 2012).

O paciente transplantado e a imunossupressão

O Everolimus é um macrólido imunossupressor derivado do Sirolimus que foi desenvolvido na tentativa de melhorar as características farmacocinéticas, particularmente para aumentar a sua biodisponibilidade por via oral; como o tempo de semivida do Everolimus é inferior ao do Sirolimus, torna-se, também, mais simples monitorizá-lo (Casanovas, Argudo, & Peña-Cala, 2011).

O Sirolimus tem como efeitos adversos hipotensão, palpitações, insuficiência cardíaca, desmaios, hemorragias, trombose, microangiopatia trombótica, doença vascular periférica, insônia, tremores, ansiedade, confusão, depressão, tontura, fraqueza ou rigidez muscular, neuropatia, sonolência, aumento da quantidade de pelos e espinhas, vermelhidão e ulcerações na pele, gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarreia, obstipação, náuseas, vômitos, perda de apetite, perda de peso e alteração de enzimas hepáticas. Podem ocorrer igualmente anemias, leucopenias e trombocitopenias atraso na cicatrização, aumento do colesterol e dos triglicérides, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes, toxicidade renal, osteoporose e inclusive alterações visuais (Maddison, 2011; Osswald & Guimarães, 2001).

3.1.3 Inibidores da calcineurina

A Ciclosporina e o Tacrolimus são os principais imunossupressores de manutenção pois inibem a calcineurina, uma enzima chave para a produção de IL-2 pelas células T, nomeadamente T CD4+; estas, através das citocinas, estimulam as células T CD8 +, células NK, e a ativação de células B. Assim, a quantidade de IL-2 determina a magnitude da resposta imunológica e rejeição (Samonakis et al., 2012).

3.1.3.1 Ciclosporina

A ciclosporina é uma molécula isolada a partir do fungo *Tolypocladium inflatum*; começou a ser utilizada em 1977 com as funções de imunossupressor pois é altamente seletiva na inibição da proliferação dos linfócitos T (Stahlein, 1996; Woodcock & Szent-gyorgyi, 2005).

A ciclosporina é um péptido cíclico neutro altamente lipofílico de 11 aminoácidos; a sua fórmula molecular é $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, e o seu peso molecular é de

O paciente transplantado e a imunossupressão

1202,64 Da; contém quatro ligações de hidrogénio intramoleculares, que conferem uma elevada rigidez à sua estrutura cíclica (Italia, Bhardwaj, & Kumar, 2006) .

A ciclosporina é um aminoácido essencial utilizado nos transplantes; esta exerce uma ação específica sobre os linfócitos, mas não é prejudicial para as funções de fagócitos ou células-tronco hematopoiéticas (Oger, 2007; Borel et al., 1996).

O efeito imunossupressor da ciclosporina baseia-se na inibição seletiva da transdução do sinal de ativação desencadeado pelo recetor da célula T; este fármaco liga-se a ciclofilinas e este complexo vai-se ligar à calcineurina inibindo a atividade desta fosfatase; este bloqueio enzimático previne a ativação do fator de transcrição NFAT1 e de proteínas ativadoras, bloqueando a sua translocação para o núcleo e consequentemente bloqueando a síntese de citocinas. A sua ação acaba por afetar não só os linfócitos T como também a atividade das APCs, mastócitos, basófilos e eosinófilos bloqueando a produção de IL-1, IL-3, IL-4, IL6 e IFN (Kovalik, Thoday, & Van den Broek, 2012; Manfro et al., 2002).

Este fármaco é usado na profilaxia da rejeição associado a glicocorticóides e à azatioprina; a sua dosagem inicial é de até 12mg/Kg/dia via oral (ou endovenosa) podendo ser aumentada no caso de diabéticos; no caso de não ser aplicado o esquema de imunossupressão de indução, a ciclosporina deve ser iniciada 5 dias antes do transplante no caso de um dador vivo, e no próprio dia nos casos de dador não vivo (Manfro et al., 2002).

A ciclosporina tem como principais reações adversas tremores, hipertensão, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicéridos. Também podem ocorrer: formigueiros, dor no peito, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, desconforto abdominal, hipercalcemia, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática (Osswald & Guimarães, 2001).

3.1.3.2. Tacrolimus

Tacrolimus é também conhecido por FK-506 ou fujimicina e é um macrólido que foi descoberto/isolado em 1984, no Japão resultante da fermentação da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* (Izbicki et al., 2002).

O Tacrolimus é um imunossupressor indicado no transplante de órgãos sólidos e tem grande variabilidade inter e intraindividual com muitas interações medicamentosas (Gaïes et al., 2011).

O Tacrolimus é metabolizado no intestino e no fígado via citocromo CYP3A4 e a sua combinação com alguns inibidores enzimáticos pode fazer aumentar os seus níveis sanguíneos para níveis tóxicos (Gaïes et al., 2011).

O Tacrolimus impede a desfosforilação de NFAT reduzindo a atividade da isomerase de peptidil-prolilato por ligação ao FKBP 12 e criando um novo complexo que inibe a calcineurina (Burkhalter et al., 2012).

Inibindo a calcineurina são inibidos, como referido antes, fatores de transcrição responsáveis pela ativação T e a transcrição de genes de citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN, TNF), bloqueando a ativação e proliferação linfocitária (Bhatia et al., 2010; Manfro et al., 2002).

Este fármaco pode ser utilizado na imunossupressão inicial (associado a glicocorticóides e antiproliferativos), e é considerado uma alternativa à ciclosporina, principalmente em mulheres, devido ao hirsutismo provocado por este último; a sua dose inicial varia entre 0,1 a 0,3 mg/kg/dia por via oral, existindo também a alternativa endovenosa (Manfro et al., 2002).

Estudos vários provam que apesar dos mecanismos de ação serem semelhantes, o Tacrolimus, comparativamente com a Ciclosporina, é mais eficaz na prevenção de rejeição aguda e aumenta a probabilidade de sobrevivência quer do paciente quer do órgão transplantado, ex. fígado, rim, pulmão (McAlister et al., 2006; Penninga et al., 2013; Webster et al., 2005).

O paciente transplantado e a imunossupressão

O Tacrolimus tem como principais efeitos adversos tremores, dores no corpo febre, hipertensão arterial, cefaleias, náuseas e disfunção renal – diminuição de volume de urina; também podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, convulsões, depressão, tonturas, alucinações, psicose, sonolência, neuropatia, perda de cabelo, rubor, trombocitopenia, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hipercalemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes, elevação de enzimas hepáticas, acumulação de líquido no abdômen e na pleura, atelectasias, osteoporose e peritonite (Maddison, 2011; Souza, 2009).

3.1.4 Anticorpos policlonais

Os anticorpos policlonais usados em transplantes são preparações de imunoglobulinas séricas com especificidades diferentes, derivadas de animais inoculados com linfócitos humanos- timócitos ou linfoblastos (Mueller, 2004).

Existem 2 tipos de preparações de anticorpos policlonais usados na imunossupressão de transplantes: a globulina antitimócito (ATG) e a globulina antilinfócito (ALG) (Taylor et al., 2005).

A ALG foi a primeira preparação a ser utilizada com sucesso (1966) e inicialmente era administrada via intramuscular ou cutânea mas apresentava uma reação inflamatória local exacerbada; entretanto em 1974 foi desenvolvida a ATG produzida em cavalos e em 1985 foi desenvolvida a ATG produzida em coelhos (Manfro et al., 2002).

Os anticorpos policlonais são produzidos através da imunização de animais com células linfoides humanas; o animal imunizado produz anticorpos provenientes de diferentes clones de células, em resposta aos antígenos; as células mais comumente usadas são os linfoblastos ou os timócitos humanos, estes últimos são os preferidos e são normalmente obtidos de dador cadáver para produção de ATG (Manfro et al. 2002)

A escolha do animal específico para imunização é baseada no tamanho do animal e disponibilidade, sendo os mais utilizados os coelhos e os cavalos devido à produção de grandes volumes de anticorpos; o soro obtido é, depois, processado para se obterem globulinas purificadas, removendo anticorpos inespecíficos. No entanto, cerca de 95% do produto final é composto por globulinas irrelevantes de coelho ou cavalo, e

O paciente transplantado e a imunossupressão

apenas 2% dos anticorpos específicos é que tem atividade específica contra linfócitos T humanos (Manfro et al., 2002).

Os anticorpos policlonais contêm anticorpos que reagem com múltiplas moléculas da superfície celular T, sendo que os anticorpos mais relevantes reagem com as moléculas CD2, CD3, CD4, CD19, CD20 e CD28, apresentando assim um amplo espectro imunossupressor (Jolly & Watson, 2011).

As globulinas ATG são utilizadas nos transplantes para a prevenção de GVHD (Ziegler et al., 2014). A ação imunossupressora de ATG é mediada, principalmente, pela depleção de linfócitos T (Ziegler et al., 2014)

Existem três mecanismos que se pressupõe levar a esta depleção: o primeiro que tem como consequência uma severa linfopenia é causada pela lise mediada pelo complemento; outro mecanismo de depleção e do efeito imunossupressor é o sequestro de células T opsonizadas pelo próprio sistema reticuloendotelial; o terceiro será pela modulação de receptores de superfície dos linfócitos que permanecem na circulação, mas com funções bloqueadas; após suspensão da terapêutica com anticorpos policlonais, a repopulação de linfócitos periféricos sanguíneos ocorre em 3-10 dias, mas a resposta proliferativa destes linfócitos permanece frequentemente comprometida por mais tempo (Manfro et al., 2002; Taylor et al., 2005).

Estes anticorpos são usados na terapia de indução, em pacientes com alto risco imunológico; a sua administração prolonga-se por 10 dias, por via endovenosa e com dosagem máxima de 2,5 mg/kg/dia (Manfro et al., 2002)

A administração de anticorpos policlonais apresenta como efeitos colaterais taquicardia, dor no peito, vermelhidão na pele, alterações metabólicas, hipercalcemia, diarreia, náuseas, sangramentos, gastrite, fragilidade óssea, dores no corpo e articulações, disfunção renal, febre, calafrios, dor de cabeça e mal-estar; o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a sobredosagem (Manfro et al., 2002).

3.1.5. Anticorpos monoclonais

3.1.5.1.OKT3

O OKT3 foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado disponível para a terapia em seres humanos (1981) e é indicado no tratamento da rejeição aguda de transplantes (Hawksworth et al., 2009; Sgro, 1995).

Trata-se de uma imunoglobulina produzida pela técnica do hibridoma que reconhece, liga-se e bloqueia o complexo CD3 no recetor das células T humanas; a imunossupressão alcançada advém da sua capacidade de inibição do TCR, evitando assim o reconhecimento do aloantígeno (Choi et al., 2002; Reinke et al., 1997; Sgro, 1995).

A administração de OKT3 conduz a um decréscimo drástico no número de linfócitos T CD3+ circulantes e a imunossupressão tem sido atribuída à internalização do TCR ou à indução de tolerância, e não à morte das células T (Le Gall et al., 2004).

As primeiras doses de OKT3 (2,5 a 5mg/dia, por via endovenosa em bolus, 7-14dias) associam-se a uma ativação transitória de células T circulantes, apesar de, posteriormente, ocorrer o bloqueio da proliferação e diferenciação; é observado um aumento intenso dos níveis séricos de citocinas como TNF- α , IL-2 e IFN- γ , eficazes na indução de respostas inflamatórias mediadas por células, mas adversas durante o transplante; estas desempenham um papel chave no agravamento de reações do tipo GVHD, causando sintomas gripais, edemas pulmonares ou mesmo distúrbios a nível da coagulação (Hawksworth et al., 2009; Le Gall et al., 2004).

O OKT3 apresenta elevada imunogenicidade mas, devido à sua origem, despoleta muitas vezes reações de xenosensibilização, e a produção de anticorpos anti-OKT3 acontece em quase 50% dos casos; estes anticorpos são detetados quase 10 dias depois do início da administração de OKT3 (Manfro et al., 2002).

3.1.5.2. Alemtuzumab

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra a molécula CD52, uma glicoproteína encontrada em linfócitos maduros T e B, e em quantidades

O paciente transplantado e a imunossupressão

residuais em monócitos, macrófagos, eosinófilos e células NK. É utilizado em transplantes, como terapia de indução, devido à sua potente capacidade para depletar linfócitos T e B de circulação; também é usado no tratamento de leucemias, linfomas e algumas doenças autoimunes como Artrite Reumatoide e Esclerose Múltipla (Marco et al., 2013; Warner & Arnason, 2012).

É um anticorpo IgG humanizado que atua através de citólise celular - ADCC e lise mediada pelo complemento após a ligação à superfície celular de linfócitos T e B (Hu et al., 2009; Sanofi-Aventis, 2013; Warner & Arnason, 2012).

O mecanismo de ação do alemtuzumab e os seus efeitos terapêuticos não estão totalmente esclarecidos, mas apontam-se os seus efeitos imunomoduladores à eliminação de células B e T de circulação e criação de novas populações de linfócitos, incluindo acréscimo de células Treg, e aumento de linfócitos T e B de memória, sendo os seus efeitos nos componentes da imunidade inata transitórios (Hu et al., 2009; Sanofi-Aventis, 2013)

3.1.5.3. Anti-Recetores de IL-2

O importante papel da ligação IL2-IL2R na proliferação linfocitária e a expressão seletiva deste recetor de linfócitos T ativados levaram à investigação do recetor da IL-2 como alvo de terapêutica com anticorpos monoclonais (Manfro et al., 2002).

O recetor IL-2 (CD25) é exclusivo para células T ativadas e é o alvo de dois anticorpos monoclonais usados para evitar a rejeição aguda: Basiliximab e Daclizumab.

- Basiliximab é um anticorpo quimérico (murino/humano) anti CD-25, que se liga com elevada especificidade a esta molécula à superfície de linfócitos T ativados- compete com a citocina IL-2 inibindo a resposta proliferativa (Manfro et al., 2002).

- Daclizumab é um anticorpo humanizado anti-CD25 em que apenas 10% da sua sequência é de origem animal, nomeadamente as regiões hipervariáveis da imunoglobulina; possui uma semivida maior que o basiliximab e inibe em mais de 90% a proliferação T (Manfro et al., 2002).

O paciente transplantado e a imunossupressão

Ambos os anticorpos apresentam uma menor imunogenicidade que o OKT3, reduzindo a produção secundária de anticorpos neutralizantes e permitindo repetição do tratamento; outro aspecto importante é o tempo de semivida que por norma é de 24h, mas no caso do Daclizumab, é semelhante ao das IgGs (3 semanas), pois é um anticorpo humanizado; ambos reduzem a incidência de infecções e de rejeição aguda quando comparados com a indução de manutenção e são bem tolerados pelos pacientes (Manfro et al., 2002).

Estes anticorpos são eficazes na prevenção da rejeição aguda no período imediatamente após o transplante e a sua ação ocorre por ligação do anticorpo à cadeia alfa do IL-2R, bloqueando-o sem induzir ativação, e impedindo a interação da IL-2 com o seu recetor; como estes anticorpos impedem a ativação dos linfócitos, explica-se a ausência de libertação de citocinas (Manfro et al., 2002; Samonakis et al., 2012).

O Basiliximab é administrado em 2 doses intravenosas de 20 mg e apresenta ausência de efeitos colaterais significativos; estes ocorrem em concomitância com outros medicamentos imunossupressores em decorrência de imunossupressão cumulativa (Manfro et al., 2002).

O Daclizumab administra-se por via endovenosa 1mg/kg, de duas em duas semanas, durante 10 semanas e também apresenta ausência de efeitos colaterais significativos, exceto também aqueles decorrentes da imunossupressão cumulativa (Manfro et al., 2002).

3.2 Plasmaferese

A plasmaferese é uma técnica que consiste na remoção do plasma, com retorno das células sanguíneas ao paciente; remove complexos imunes, toxinas, autoanticorpos, solutos de alto peso molecular, assim como partículas indesejáveis da circulação (Gungor et al., 2011; Pandey et al., 2013).

A plasmaferese é realizada através de um equipamento semelhante ao da hemodiálise; o plasma é essencial ao sangue logo um volume de plasma fresco ou soro albuminado idêntico ao que vai sendo retirado tem de ser repostado por transfusão; no caso de plasmaferese de filtração dupla, após uma primeira filtração, separando o plasma das células o plasma é filtrado uma segunda vez, sendo retiradas as

O paciente transplantado e a imunossupressão

moléculas de mais elevado peso molecular, como anticorpos, enquanto as restantes moléculas regressam à circulação do paciente (Fig. 3) (Center et al., 2013; Nojima et al., 2005).

A plasmaferese pode ser indicada em alguns casos de rejeição ao transplante de órgãos; como esta técnica apenas remove as substâncias indesejáveis, mas não faz cessar a produção delas, torna-se necessária a associação de imunossupressores (Pandey et al., 2013; Tsai et al., 2013).

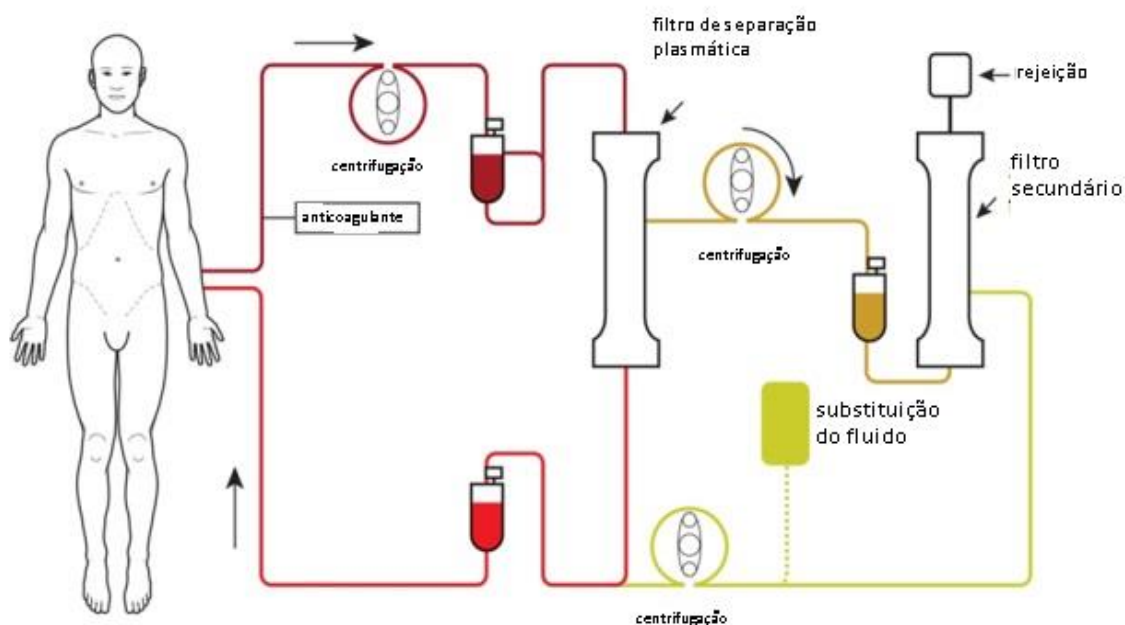


Fig. 3: Representação esquemática da plasmaferese de filtração dupla (adaptado de Hur et al., 2004)

3.3- Radioterapia

A radioterapia é uma técnica que consiste no uso de radiação ionizante normalmente, para destruir tumores malignos; a radiação aplicada nos tecidos tratados leva a alterações nas cadeias de ADN e morte celular (Symonds, 2008).

A radiação é classificada como imunossupressora porque previne a divisão celular (Brown, 2011; Greenhalgh, 2014); e a sensibilidade dos tecidos à radioterapia

O paciente transplantado e a imunossupressão

depende da sua capacidade de reparar os danos causados pela radiação, repovoação e reoxigenação (Brown, 2011; Symonds, 2008).

Devido à elevada sensibilidade dos linfócitos aos raios-x, a radioterapia poderá ser realizada para eliminá-los, previamente a um transplante, irradiando os nódulos linfáticos, o timo e o baço do recetor (Symonds, 2008).

Nesta situação, o paciente que se encontra num estado imunossuprimido, não vai rejeitar com tanta facilidade o novo tecido ou órgão (Brown, 2011; Kalpana et al., 2010).

IV – Riscos da Terapia Imunossupressora

4.1 Complicações metabólicas, ósseas e oculares

A terapia imunossupressora utilizada em transplantes, especialmente a terapia por corticoides, tacrolimus e ciclosporina, está associada a efeitos colaterais metabólicos como por exemplo a obesidade, hipercatabolismo proteico, hiperlipidemia, diabetes, hipertensão arterial e hipercalemia que afetam o paciente durante o período pós-transplante (Bond et al., 2005; Papini et al., 1996).

A administração de corticoides nos pós transplante é implicada na alteração do metabolismo pois estes agem, virtualmente, em todos os tecidos do organismo (Papini et al., 1996).

Os esquemas imunossupressores possuem também efeitos severos sobre a homeostasia mineral óssea, em alguns casos, a um “esqueleto” já comprometido (Farias, 2005).

A exposição aos corticoides e aos fármacos acima referidos são a causa mais comum de osteoporose; a perda óssea é maior nos primeiros 12 a 18 meses de terapia estando relacionada com a dose e a duração da mesma (Souza, 2009).

A ciclosporina e o tacrolimus como inibidores da calcineurina-fosfatase, provocam aumento da reabsorção óssea, nomeadamente dos ossos esponjosos ou trabeculares (Farias, 2005)

A perda da visão é uma complicação rara mas potencialmente devastadora no transplante de órgãos (Lanzetta, 2004). As complicações oculares geralmente são descritas como secundárias a medicamentos pós-transplante. A terapia pós-operatória com esteroides, ciclosporina, tacrolimus, e outros imunossupressores, têm sido associada com o desenvolvimento de cataratas, doenças da superfície ocular, e retinopatias (Bradfield, Kushner, & Gangnon, 2005; Lanzetta, 2004) .

Os pacientes que usam imunossupressores, pós transplante, devem ser submetidos a avaliações oftalmológicas de rotina, especialmente durante o primeiro ano

O paciente transplantado e a imunossupressão

de terapia. Pacientes agendados para o transplante de órgãos e terapia imunossupressora pós-operatória devem fazer igualmente medições da acuidade visual (Lanzetta, 2004).

A incidência da síndrome metabólica incluindo hiperlipidemia, hipertensão e hiperglicemia, é aumentada na população pós-transplante e está associada com o uso de imunossupressores, como o tacrolimus e a ciclosporina (Patel & Kobashigawa, 2008).

4. 2 Nefrotoxicidade

Os problemas renais são um problema comum em recetores de transplantes devido à nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina, corticoides e não só; a nefrotoxicidade da ciclosporina acontece em cerca de 40% a 70% dos pacientes e os seus efeitos dependem da dose administrada; normalmente é reversível (Mueller, 2004).

Os inibidores de calcineurina causam alterações da hemodinâmica glomerular, o que determina a toxicidade renal aguda, manifestando-se com perda de função renal, hipertensão arterial, síndrome hemolítico urémico, entre outros; por vezes consegue-se controlar os danos, suspendendo-se os fármacos ou ajustando as doses (Manfro et al., 2002).

Existem estudos que apontam que mais de 50% dos pacientes transplantados sofrem de insuficiência renal; os pacientes transplantados são monitorizados ao nível das disfunções renais, com uma maior atenção voltada para os desequilíbrios eletrolíticos e de volume; a fim de evitar a nefrotoxicidade dos fármacos faz-se hemodialise (Urden & Lough, 2013).

Por vezes, basta apenas evitar ou ajustar as doses de alguns imunossupressores e terapias adjuvantes. Uma das formas de o fazer é monitorizar os níveis séricos de ciclosporina ou tacrolimus para determinar a imunossupressão adequada e monitorizar também os níveis séricos diários de creatinina (Urden & Lough, 2013).

4.3 Hepatotoxicidade

Doses elevadas de inibidores da calcineurina, como a ciclosporina ou tacrolimus, nos primeiros 30 dias após os transplantes, resultam numa maior taxa de recorrência de carcinoma hepático (Choudhary et al., 2013; Rubín & Berenguer, 2013).

A hepatotoxicidade da azatioprina deve-se a uma elevação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e depleção de glutatona reduzida (GSH), que levam a lesão e morte celular por necrose (Ahmed et al., 2014).

4.4 Alterações do Sistema Nervoso

As complicações neurológicas dos transplantes são relacionadas com a toxicidade dos fármacos imunossupressores e manifestam-se, normalmente, através de infeções recorrentes do SNC (Choudhary et al., 2013).

Os inibidores da calcineurina podem causar tremores, encefalopatia, convulsões, parestesias, psicose, alucinações e ataxia; a neurotoxicidade pode ocorrer devido a vários mecanismos tais como vasoconstrição cerebral, interrupção de processos fisiológicos celulares e efeito sobre os sistemas de neurotransmissão seletivos (inibição dos GABA (Ácido gama-aminobutírico) e redução de serotonina; a solução para a diminuição da neurotoxicidade inclui a redução da dose ou a substituição por um inibidor da calcineurina alternativo (Choudhary et al., 2013; Vivarelli et al., 2010).

Os esteroides estão ligados também ao comportamento anormal e psicose; os efeitos colaterais devido a esteroides são reversíveis com a redução da dose ou interrupção da terapêutica intravenosa (Choudhary et al., 2013).

A neurotoxicidade é um efeito adverso relativamente comum e potencialmente sério dos inibidores da calcineurina, que ocorre em cerca de 25% dos pacientes após o transplante (Kawahara et al., 2011).

4.5 Supressão medular

A supressão medular é um dos efeitos adversos do uso da medicação pós-transplante, nomeadamente leucopenia, anemia e trombocitopenia que se podem resolver com a redução/suspensão do medicamento. A série mais afetada é a leucocitária, razão pela se recomenda controlo através de hemograma e contagem de plaquetas na primeira semana após o início do tratamento e após cada aumento de dosagem dos imunossupressores (Gadalla & Savage, 2011; Vivarelli et al., 2010).

Um dos efeitos adversos da azatioprina e dos corticoides é a supressão da medula óssea, relacionada com a dose (Taylor et al., 2005)

Existe também uma associação entre o uso de sirolimus e o aumento da incidência de anemia; a anemia é prevalente em pacientes transplantados, tratados com sirolimus, e aumenta ao longo do tempo (McDonald et al., 2010).

4.6 Complicações infecciosas

Os doentes tratados com imunossupressores apresentam risco aumentado de infeções oportunistas (bacterianas, fúngicas, virais e protozoárias), que podem levar a sépsis e, eventualmente, à morte (Martin-Dávila et al., 2007).

A imunossupressão leva ao aumento de infeções virais recorrentes; a frequência e a intensidade do processo infeccioso está diretamente relacionada com o grau de imunodepressão necessário para prevenir ou tratar os episódios de rejeição (Vial & Descotes, 2003).

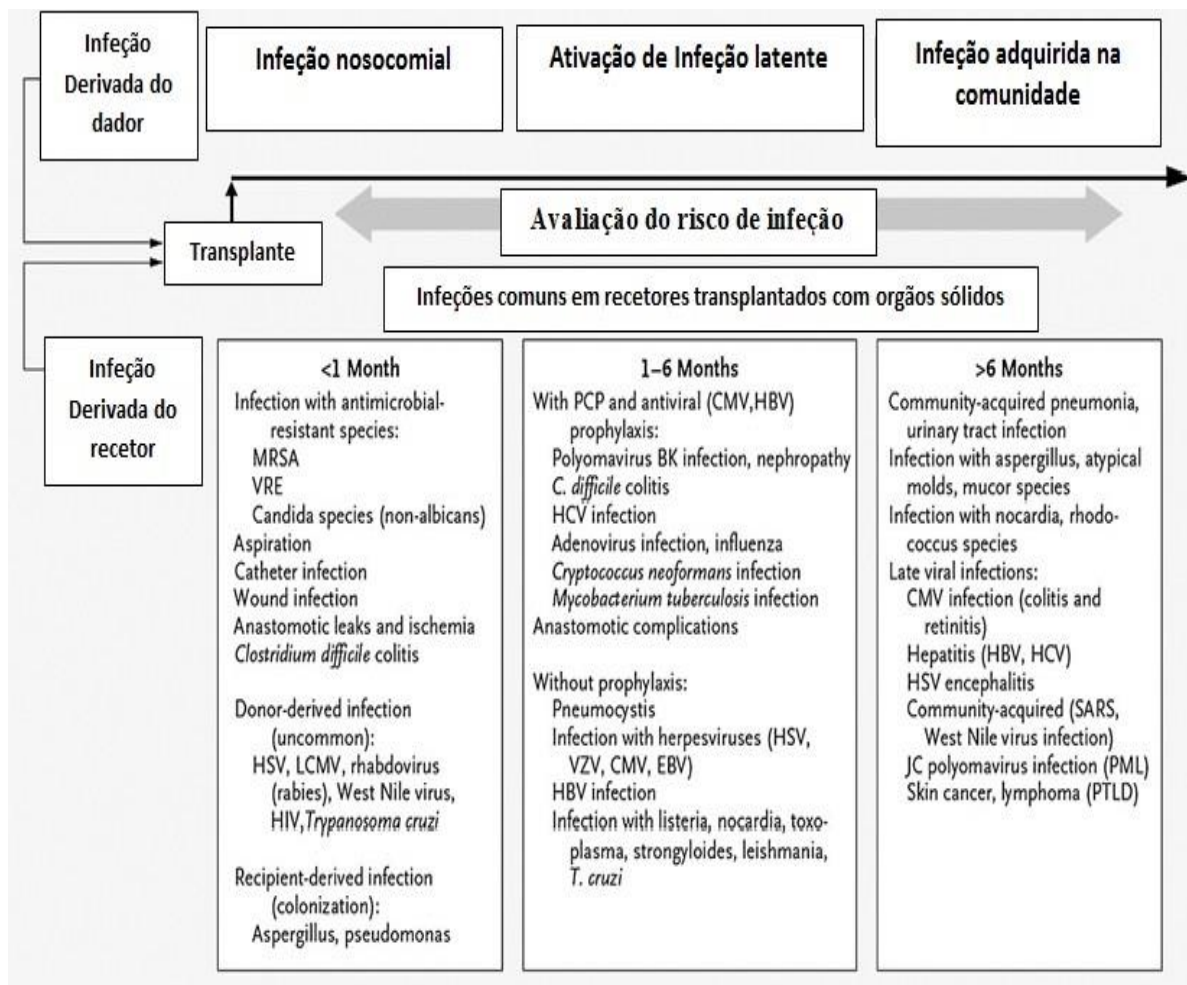
Os fármacos como o sirolimus associam-se a um aumento de complicações infecciosas por Citomegalovírus, Herpes, incluindo Varicela-zóster, Epstein-Barr, *Pneumocystis carinii*, entre outros (Neff, Montalbano, & Tzakis, 2003).

Nos primeiros meses de após o transplante, as infeções oportunistas são muito comuns pois a intensidade da imunossupressão é máxima neste período; infeções por *Pneumocystis jiroveci*, espécies de *Aspergillus*, *Listeria monocytogenes*, espécies de *Nocardia*, e *Toxoplasma gondii* são frequentes e normalmente recorre-se

O paciente transplantado e a imunossupressão

ao Sulfametoxazol-trimetoprim como profilaxia para reduzir a incidência das mesmas (tabela 1) (Italia et al., 2006; Kaul & Chauhan, 2014).

Tabela 1: Infecções comuns pós transplante (adaptado de Karuthu & Blumberg, 2012)



As infecções bacterianas que ocorrem no primeiro mês pós transplante são normalmente resultantes dos procedimentos cirúrgicos em meio hospitalar envolvendo feridas, cateteres, e locais de drenagem (Kaul & Chauhan, 2014; Sipsas & Kontoyiannis, 2012).

As infecções bacterianas são causadas comumente por gram-negativas (*Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae*, e *Pseudomonas*) e algumas bactérias gram-positivas (*Enterococos*); são igualmente causadoras de uma grande morbidade as bactérias *Nocardia* e *Mycobacterium tuberculosis* (Kaul & Chauhan, 2014).

O paciente transplantado e a imunossupressão

As infecções fúngicas após o transplante de órgãos sólidos, apesar de aparecerem com uma menor frequência do que as infecções bacterianas e virais, continuam a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade; entre os fungos, destacam-se o *Cryptococcus neoformans*, espécies de *Aspergillus*, espécies de *Candida*, *Coccidiomyces immitis*, *Histoplasma capsulatum*, e agentes de mucormicose (Kaul & Chauhan, 2014; Zecca et al., 2014).

É importante sublinhar, que associados aos esquemas imunossupressores devem sempre ser associados os agentes anti infecciosos, que vão combater as infecções oportunistas (Manfro et al., 2002).

4.7 Potencial carcinogénico

O transplante de órgãos melhorou a sobrevivência de pacientes de todas as idades, embora tenha surgido um outro problema: um aumento do risco de cancro relacionado com a imunossupressão (Desoize, 2005).

Existe uma relação entre o uso das drogas imunossupressoras e a maior incidência de neoplasias malignas; esse efeito pode ocorrer através de alterações cromossómicas, que conhecidamente são induzidas pela azatioprina, pela ciclosporina ou por outros imunossupressores (Vial & Descotes, 2003).

Em pacientes transplantados deteta-se um aumento da incidência de linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi, melanomas e carcinoma hepático (Serraino et al., 2007).

No transplante de órgãos sólidos, as neoplasias mais comuns são as linfoproliferativas e na maioria dos pacientes, estas ocorrem um ano após o transplante e associadas à infecção pelo vírus Epstein-Barr (LaCasce, 2006).

Estima-se que o risco de neoplasias cutâneas em recetores de transplante de órgãos pode ser 100 vezes maior do que em pacientes não transplantados (Sharma & Browning, 2005).

O paciente transplantado e a imunossupressão

Estudos anteriores demonstram que os câncros da pele e lábios são os mais frequentes e responsáveis por 40-50% de doenças neoplásicas, após o transplante (Vial & Descotes, 2003).

Actualmente o cancro de pele é considerado a neoplasia de maior incidência, ocorrendo em mais de metade dos transplantados num período de 1 a 10 anos pós-transplante (Geissler, 2015).

4.8 Gravidez

As gestações que ocorrem em mulheres após o transplante são consideradas de alto risco devido à maior taxa de complicações decorrentes do aumento da incidência de hipertensão e pré-eclâmpsia; observa-se, frequentemente, bebés prematuros bem como um menor peso do recém-nascido devido à imunossupressão (Costa et al., 2011; Jabiry-Zieniewicz et al., 2006).

A gravidez após os transplantes de órgãos sólidos acarreta um risco elevado, porque a mãe, a criança e o enxerto podem ser postos em causa (Gerlei et. al., 2011) ; ocorre um menor risco para a gravidez se a mulher engravidar dois anos pós-transplante, altura em que a terapia imunossupressora está na dose de manutenção (ciclosporina e tacrolimus, associados ou não a corticoides, que são considerados seguros durante a gravidez) (Costa et al., 2011).

V - Considerações finais

A eficácia de qualquer tratamento depende em larga escala da cooperação ativa do paciente, sendo que a adesão à terapia imunossupressora é indispensável para evitar complicações que influenciem negativamente a função do órgão e sobrevida do paciente após transplante (Germani et al., 2011).

A adesão ao regime terapêutico nem sempre é uma tarefa simples de implementar na rotina dos doentes; existem estudos que apontam que 30 a 50% dos doentes, não aderem ao regime terapêutico na sua totalidade (Germani et al., 2011; Bosma et al., 2011; Vermeire et al., 2001). A adesão varia muito consoante o tipo de transplante, idade, sexo e estrato social. Mesmo assim, a percentagem de não adesão situa-se entre os 20% e 50% (Bosma et al., 2011; Germani et al., 2011; World Health Organization (WHO), 2003).

A fraca adesão à prescrição de fármacos imunossupressores traz um grande risco de rejeição e estima-se que seja responsável por 25% de mortes após o transplante, cerca de 60% de rejeições agudas e alguns casos de rejeição crónica (Germani et al., 2011; Terebelo & Markell, 2010).

Actualmente combinação da terapia imunossupressora assegura baixos índices de rejeição aguda do transplante, diminuição das hipóteses de rejeição crónica e aumento da vida do transplante. Como se descreveu, uma variedade de diferentes agentes imunossupressores, tanto farmacológicos como biológicos estão agora disponíveis para uso clínico em transplante de órgãos sólidos e não só.

À medida que novos agentes surgem, começa a existir uma melhor complementação ou substituição de agentes pré-existentes, tornando a terapêutica atual altamente eficaz na prevenção da perda do transplante por rejeição aguda (Brahm, 2012).

No entanto, devido à potência dos agentes atualmente disponíveis, o desafio atual é evitar o excesso de imunossupressão e os problemas de infeção e malignidade que acompanham a imunossupressão excessiva e não específica.

O paciente transplantado e a imunossupressão

O crescente número de combinações possíveis de agentes disponíveis tem levado a grandes variações de protocolos imunossupressores entre centros de transplante, sendo a tendência atual destas terapias a combinação da aplicação da farmacogenética de forma a ajudar a individualização e refinamento da terapia imunossupressora (Taylor et al., 2005).

A prioridade é selecionar regimes imunossupressores que minimizem os efeitos secundários, especialmente aqueles que têm um impacto negativo na homeostase do organismo.

Novos avanços na terapia imunossupressora estão dependentes da investigação na área da indução de tolerância após a transplantação clínica, para se obterem melhores resultados sem afetar a qualidade de vida do paciente (Taylor et al., 2005).

VI - Referencias Bibliográficas

Agarwal, A., Shen, L. Y., & Kirk, A. D. (2008). The role of alemtuzumab in facilitating maintenance immunosuppression minimization following solid organ transplantation. *Transplant Immunology*, 20(1-2), 6–11.

Ahmed, W. M. S., Khalaf, a a, Moselhy, W. a, & Safwat, G. M. (2014). Royal jelly attenuates azathioprine induced toxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(1), 431–7.

Ailawadi, G., Smith, P. W., Oka, T., Wang, H., Kozower, B. D., Daniel, T. M., & Jones, D. R. (2008). Effects of induction immunosuppression regimen on acute rejection, bronchiolitis obliterans, and survival after lung transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135(3), 594–602.

Anil- Kumar, M. S., Irfan Saeed, M., Ranganna, K., Malat, G., Sustento-Reodica, N., Kumar, A. M. S., & Meyers, W. C. (2008). Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: Five-year outcomes. *Transplant Immunology*, 20(1-2), 32–42.

Arias, M., Campistol, J. M., & Vincenti, F. (2009). Evolving trends in induction therapy. *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)*, 23(2), 94–102.

Arosa, F.A., Cardoso, E.M., & Pacheco, F. C. (2007). *Fundamentos De Imunologia*. (Lidel, Ed.), 14-20.

Atala, A. (2009). Engineering organs, *Current Opinion in Biotechnology*, 20(5),575-92

Atala, A. (2012). Regenerative medicine strategies. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(1), 17–28.

Autoridade para os Serviços de Sangue da Transplantação (ASTT) – Circular Normativa nº16/GDG de 07/09/2009 ” Critérios de exclusão de doação de órgãos”, consultado em 13 de Janeiro de 2015, disponível na Internet em http://www.asst.min-saude.pt/SiteCollectionDocuments/circular_normativa_n16.pdf

O paciente transplantado e a imunossupressão

- Bhatia, M., Militano, O., Jin, Z., Figurski, M., Shaw, L., Moore, V., & Cairo, M. S. (2010). An Age-Dependent Pharmacokinetic Study of Intravenous and Oral Mycophenolate Mofetil in Combination with Tacrolimus for GVHD Prophylaxis in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *16*(3), 333–343.
- Bond, G. J., Mazariegos, G. V., Sindhi, R., Abu-Elmagd, K. M., & Reyes, J. (2005). Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. *Journal of Pediatric Surgery*, *40*(1), 274–9; discussion 279–80.
- Borel, J. F., Baumann, G., Chapman, I., Donatsch, P., Fahr, A., Mueller, E. A., & Vigouret, J.-M. (1996). In Vivo Pharmacological Effects of Ciclosporin and Some Analogues. In M. W. A. J. Thomas August Ferid Murad and Joseph T. Coyle BT - Advances in Pharmacology (Ed.), (Vol. 35, pp. 115–246). Academic Press.
- Borel, J. F., & Hiestand, P. C. (1999). Immunomodulation: particular perspectives. *Transplantation Proceedings*, *31*(3), 1464–71.
- Bosma, O. H., Vermeulen, K. M., Verschuuren, E. A., Erasmus, M., & Evan der Bij, W. (2011). Adherence to immunosuppression in adult lung transplant recipients: Prevalence and risk factors. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *30*(11), 1275–1280.
- Bradfield, Y. S., Kushner, B. J., & Gangnon, R. E. (2005). Ocular complications after organ and bone marrow transplantation in children. *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, *9*(5), 426–32.
- Bradley, B. (2005). Prognostic assays for rejection and tolerance in organ transplantation. *Transplant Immunology*, *14*(3-4), 193–201.
- Bradley, B. A. (2002). Rejection and recipient age. *Transplant Immunology*, *10*(2-3), 125–32.
- Brahm, M. M. T. (2012). Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais. *Programa D E Pós-Graduação Ciências, Medicina*, 15-40.

O paciente transplantado e a imunossupressão

Brahm, M. M. T., Manfro, R. C., Mello, D., Cioato, S., & Gonçalves, L. F. S. (2012). Evaluation of adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplantation by control of medication dispensing. *Transplantation Proceedings*, 44(8), 2391–3.

Brown, V. (2011). Principles of chemotherapy and radiotherapy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 21(12), 339–345.

Burkhalter, F., Oetl, T., Descoeudres, B., Bachmann, a, Guerke, L., Mihatsch, M. J., & Steiger, J. (2012). High incidence of rejection episodes and poor tolerance of sirolimus in a protocol with early steroid withdrawal and calcineurin inhibitor-free maintenance therapy in renal transplantation: experiences of a randomized prospective single-center study. *Transplantation Proceedings*, 44(10), 2961–5.

Casanovas, T., Argudo, a, & Peña-Cala, M. C. (2011). Everolimus in clinical practice in long-term liver transplantation: an observational study. *Transplantation Proceedings*, 43 (6), 2216-9.

Center, S. a, Randolph, J. F., Warner, K. L., Simpson, K. W., & Rishniw, M. (2013). Influence of body condition on plasma prednisolone and prednisone concentrations in clinically healthy cats after single oral dose administration. *Research in Veterinary*

Chadban, S., Morris, R., Hirsch, H. H., Bunnapradist, S., Arns, W., & Budde, K. (2008). Immunosuppression in renal transplantation: some aspects for the modern era. *Transplantation Reviews*, 22(4), 241–51.

Chen, C. K., & Dipchand, A. I. (2013). The current state and key issues of pediatric heart transplantation. *Indian Journal of Transplantation*, 7(3), 78–87.

Choi, I., Schmitt, W. E., & Ba, A. (2002). Recombinant chimeric OKT3 / IgM antibodies for immune suppression : evaluation in a human CD3 transgenic mouse model, 80, 125–128.

Choudhary, N. S., Saigal, S., Shukla, R., Kotecha, H., Saraf, N., & Soin, A. S. (2013). Current Status of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(2), 150–158.

O paciente transplantado e a imunossupressão

Cosimi, A. B., Colvin, R. B., Burtons, R. C., Rubin, R. H., Goldstein, G., Kung, P. C., Hansen, W. P., Delmonico, F. L., & Russel, P. S. (1981). Use of monoclonal antibodies to T-cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts. *N Engl J Med*, v. 305, N. 6, P. 308-14.

Costa, M. L. B., Surita, F. G. C., Passini JR, R., Cecatti, J. G., & Boin, I. F. S. F. (2011). Pregnancy Outcome in Female Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 43(4), 1337–1339.

Cotran, R. s., Kumar, V., & Colins, T. (1999). *Robins- Patologia Estrutural e Funcional* Sexta Edição. Guanabara Koogan. pp 1277.

Dandel, M., Lehmkuhl, H. B., Knosalla, C., & Hetzer, R. (2010). Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transplant Immunology*, 23(3), 93–103.

Davis, J. E., Harvey, M., Gherardin, N. A., Koldej, R., Huntington, N., Neeson, P., & Ritchie, D. S. (2015). A Radio-Resistant Perforin-Expressing Lymphoid Population Controls Allogeneic T Cell Engraftment, Activation, and Onset of Graft-versus-Host Disease in Mice. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(2), 242–249.

Desoize, B. (2005). Immunosuppressive agents are also carcinogens. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 56(1), 1–4.

Diário da República (2007), Decreto Regulamentar n.º 67/2007, consultado em 21/03/2015, disponível na Internet em www.portadasaude.pt/NR/rdonlyres/E086883-BDEF-7D7A-8FC3-1E6BD75979DE/0/35063509.pdf.

Diário da República (2015), Despacho n.º 2055/2015, consultado em 21/03/2015, disponível na Internet em <https://dre.pt/application/file/66598822>.

Dussauze, H., Bourgault, I., Doleris, L.-M., Prinseau, J., Baglin, a, & Hanslik, T. (2007). [Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases]. *La Revue de Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Francaise de Médecine Interne*, 28(12), 841–51.

O paciente transplantado e a imunossupressão

Edwards, S. V., & Hedrick, P. W. (1998). Evolution and ecology of MHC molecules: from genomics to sexual selection. *Trends in Ecology & Evolution*, 13(8), 305–11.

Faria, B. a, Silva, S. M., Abreu, M. T. C. L., & Napimoga, M. H. (2008). Ação dos linfócitos T regulatórios em transplantes. *Revista Brasileira de Hematologia E Hemoterapia*, 30(4), 309–315.

Farias, M. L. F. (2005). Osteoporose Após Transplante de Órgãos Sólidos, 49, 369–377.

Ferrara, J. L. M. (2008). Advances in the clinical management of GVHD. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 21(4), 677–682.

Ferrara, J. L. M., Levine, J. E., Reddy, P., & Holler, E. (2009). Graft-versus-host disease. *The Lancet*, 373(9674), 1550–1561.

Fonseca-Neto, O. C. L., Miranda, L. E. C., Melo, P. S. V. De, Sabat, B. D., Amorim, A. G., & Lacerda, C. M. (2011). Preditores de Injúria Renal Aguda em Pacientes Submetidos ao Transplante Ortotópico de Fígado Convencional sem Desvio Venovenoso. *ABCD Arq Bras Cir Dig*.24(2), 152–158.

Fuchs, K. M., & Coustan, D. R. (2007). Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Seminars in Perinatology*, 31(6), 363–71.

Gadalla, S. M., & Savage, S. a. (2011). Telomere biology in hematopoiesis and stem cell transplantation. *Blood Reviews*, 25(6), 261–9.

Gaïes, E., Salouage, I., Sahnoun, R., Trabelsi, S., Jebabli, N., Lakhal, M., & Klouz, A. (2011). Interaction médicamenteuse entre des antifongiques azolés et le tacrolimus chez quatre greffés rénaux Interaction between azole antifungals drugs and tacrolimus in four kidney, 46–50.

Geissler, E. K. (2015). Skin Cancer in Solid Organ Transplant Recipients: are mTor inhibitors a game changer?. *Transplant Res*, 4:16

Gerlei, Z., Wettstein, D., Rigó, J., Asztalos, L., & Langer, R. M. (2011). Childbirth After Organ Transplantation in Hungary. *Transplantation Proceedings*, 43(4), 1223–1224.

O paciente transplantado e a imunossupressão

Germani, G., Lazzaro, S., Gnoato, F., Senzolo, M., Borella, V., Rupolo, G., & Burra, P. (2011). Nonadherent Behaviors After Solid Organ Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 43(1), 318–323.

Gilman, A. G., Hardman, J. G., & Limbird, L. E. (2003). *Goodman & Gilman - Bases farmacológicas da Terapêutica* (10^o Edição), 1011-1358.

Gökmen, M. R., Lombardi, G., & Lechler, R. I. (2008). The importance of the indirect pathway of allorecognition in clinical transplantation. *Current Opinion in Immunology*, 20(5), 568–574.

Greenhalgh, T. A. (2014). Principles of chemotherapy and radiotherapy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 24(9), 259–265.

Gungor, O., Sen, S., Kircelli, F., Yilmaz, M., Sarsik, B., Ozkahya, M., & Toz, H. (2011). Plasmapheresis Therapy in Renal Transplant Patients : Five-Year Experience, 857, 853–857.

Hawksworth, J. S., Leeser, D., Jindal, R. M., Falta, E., Tadaki, D., & Elster, E. a. (2009). New directions for induction immunosuppression strategy in solid organ transplantation. *American Journal of Surgery*, 197(4), 515–24.

Hu, Y., Turner, M. J., Shields, J., Gale, M. S., Hutto, E., Roberts, B. L., & Kaplan, J. M. (2009). Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*, 128(2), 260–70.

Hur, M., Moon, H., & Kwon, S. (2004). ABO-Incompatible Kidney Transplantation, Understanding the complexis of Kidney Transplantation, Prof. Jorge Ortiz (Ed.), 335-343.

Ioannidou, E., & Makris, G. P. (2003). Twelve-year follow-up of an autogenous mandibular canine transplant, 582–590.

Italia, J. L., Bhardwaj, V., & Kumar, M. N. V. R. (2006). Disease, destination, dose and delivery aspects of ciclosporin: the state of the art. *Drug Discovery Today*, 11(17-18), 846–54.

O paciente transplantado e a imunossupressão

Iyer, R. R. (2004). Organ transplantation: a synopsis in its genesis. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 23(1), 2–5.

Izbicki, G., Shirtrik, D., Aravot, D., Sulkes, J., Saute, M., Sahar, G., & Kramer, M. R. (2002). Improved Survival After Lung Transplantation in Patients Treated With Tacrolimus / Mycophenolate Mofetil as Compared With Cyclosporine/Azathioprine, 3259, 3258–3259.

Jabiry-Zieniewicz, Z., Kamiński, P., Pietrzak, B., Cyganek, A., Bobrowska, K., Ziółkowski, J., & Krawczyk, M. (2006). Outcome of Four High-Risk Pregnancies in Female Liver Transplant Recipients on Tacrolimus Immunosuppression. *Transplantation Proceedings*, 38(1), 255–257.

Jeffery, K. J., & Bangham, C. R. (2000). Do infectious diseases drive MHC diversity? *Microbes and Infection / Institut Pasteur*, 2(11), 1335–41.

Jolly, E. C., & Watson, C. J. E. (2011). Modern immunosuppression. *Surgery (Oxford)*, 29(7), 312–318.

Joo, Y.-D., Lee, W.-S., Won, H.-J., Lee, S.-M., Kim, H. R., Park, J. K., & Seo, S.-K. (2012). G-CSF-treated donor CD4+ T cells attenuate acute GVHD through a reduction in Th17 cell differentiation. *Cytokine*, 60(1), 277–83.

June, N. (2002). Alexis Carrel ' s Legacy: Visionary of Vascular Surgery and, 1345(June 1902), 1061–1065.

Kahan, B. D. (1989). Cyclosporine. *N Engl J Med*, v. 321, N. 25, P. 1725-38.

Kalpana, K. B., Devipriya, N., Thayalan, K., & Menon, V. P. (2010). Chemico-Biological Interactions Protection against X-ray radiation-induced cellular damage of human peripheral blood lymphocytes by an aminothiazole derivative of dendrodoine, *Chemico-Biological Interactions*. 186, 267–274.

Karuthu, S., & Blumberg E.A. (2012). Common Infections in kidney Transplant Recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrology*. 7:2058-2070

O paciente transplantado e a imunossupressão

Kasper, D., Braunwal, E, Fauci, A., Hauser, S., Longo, D. & Jameson, L. (2006). *Harrison Manual de Medicina*. 16^a Edição. Mcgraw-Hill, Ed..pp1089.

Kaul, A., & Chauhan, T. S. (2014). Opportunistic infection in renal transplant recipients. *Indian Journal of Transplantation*, 8, S57–S64.

Kawahara, T., Asthana, S., & Kneteman, N. M. (2011). m-TOR inhibitors: what role in liver transplantation? *Journal of Hepatology*, 55(6), 1441–51.

Kovalik, M., Thoday, K. L., & van den Broek, A. H. M. (2012). The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 193(2), 317–25.

Kurtovic, S., Grehn, L., Karlsson, A., Hellman, U., & Mannervik, B. (2008). Glutathione transferase activity with a novel substrate mimics the activation of the prodrug azathioprine. *Analytical Biochemistry*, 375(2), 339–44.

LaCasce, A. S. (2006). Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. *The Oncologist*, 11: 674-680

Ladrière, M. (2013). Current indications of azathioprine in nephrology. *Néphrologie & Thérapeutique*, 9(1), 8–12.

Langer, R. M. & Kahan, B. D. (2002). 100 Years Ago: Ullmann ' s Pioneering Operation — Autotransplantation of the Kidney, *Transplantation Proceedings*, 1345(02), 429–433.

Lanzetta, P. (2004). Major Ocular Complications After Organ Transplantation, *Transplantation Proceedings*, 3048, 3046–3048.

Le Gall, F., Reusch, U., Moldenhauer, G., Little, M., & Kipriyanov, S. M. (2004). Immunosuppressive properties of anti-CD3 single-chain Fv and diabody. *Journal of Immunological Methods*, 285(1), 111–27.

Le Jeune, C., & Aslangul, E. (2013). [Prolonged corticosteroid therapy and diet]. *La Revue de Médecine Interne / Société Nationale Francaise de Médecine Interne*, 34(5), 284–6.

O paciente transplantado e a imunossupressão

- Lee, A. U., & Farrell, G. C. (2001). Mechanism of azathioprine-induced injury to hepatocytes: roles of glutathione depletion and mitochondrial injury, *Journal of Hepatology*, 35, 756–764.
- Lischke, R., Simonek, J., Davidová, R., Schützner, J., Stolz, a J., Vojáček, J. , & Pafko, P. (2006). Induction therapy in lung transplantation: initial single-center experience comparing daclizumab and antithymocyte globulin. *Transplantation Proceedings*, 39(1), 205–12.
- Macário, F. (2011). (Des)Incentivos à Atividade da Transplantação em Portugal, *Sociedade Portuguesa de Transplantação*, acessido a 20 de Fevereiro de 2015, disponível em www.spt.pt/site/desktop/webpage-43.php
- Maddison, J. (2011). *Farmacologia Clínica de Pequenos Animais*, Elsevier B, 2ª ed., pp. 286.
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D., & Roitt, I. (2006). *Immunology 7th edition*.
- Manfro, R. C., Noronha, I. L. , & Filho, A. P. S. (2002). *Manual de transplante Renal*. (Manole, Ed.) (1ª ed.), pp. 396.
- Marco, M. R. L., Dons, E. M., van der Windt, D. J., Bhama, J. K., Lu, L. T., Zahorchak, a F. , & Thomson, A. W. (2013). Post-transplant repopulation of naïve and memory T cells in blood and lymphoid tissue after alemtuzumab-mediated depletion in heart-transplanted cynomolgus monkeys. *Transplant Immunology*, 29(1-4), 88–98.
- Martin-Dávila, P, Blanes, & M., Fortún, J.(2007). Immunosuppression and infection in transplant recipients, *Enferm Infecc Microbiol Clin.*;25(2):143-54.
- Martinez, J. (2001). *Imunologia Clínica- Bases moleculares e celulares*. Aran Ed., 2ª ed., pp 560.
- Matos, A. N. (2003). Transplantation in Portugal. *Transplantation Proceedings*, 35(3), 1056–1057.

O paciente transplantado e a imunossupressão

McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Am J. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Transplant.* 2006 Jul; 6(7):1578-85.

McDonald, M. a, Gustafsson, F., Almasood, a, Barth, D., & Ross, H. J. (2010). Sirolimus is associated with impaired hematopoiesis in heart transplant patients? A retrospective analysis. *Transplantation Proceedings*, 42(7), 2693–6.

Melo, J., Batista, a, Teixeira, a, Figueiredo, E., Ribeiro, O., Lopes, P., , & Granja, C. (2011). Knowledge and behavior among health professionals in relation to cadaveric organ donation and transplantation: a questionnaire-based analysis in Portuguese hospitals. *Transplantation Proceedings*, 43(5), 1429–33.

Mendes, K. D., Sasso, F., Murad, Rossin., Costa, L., Silva, O. Z. , & Galvão, C. M. (2012). Necessidades de informação de candidatos ao transplante de fígado: o primeiro passo do processo ensino-aprendizagem, *Rev. Gaúcha de Enfermagem*, 33(4), 152–158.

Merwe, P. V. (2001). The TCR Triggering Puzzle. *Immunity*, 14, 665–668.

Mnasria, K., Manaa, J., Ghazouani, E., Kochkar, R., Machghoul, S., Gritli, N., & Oueslati, R. (2004). Évolution Immunologique : Cellulaire Et Sérologique Chez Des Transplantés Cardiaques Et Rénaux. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 19(6), 360–365.

Mueller, X. M. (2004). Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *The Annals of Thoracic Surgery*, 77(1), 354–362.

Murray, J. E. (2005). The first successful organ transplants in man. *Journal of the American College of Surgeons*, 200(1), 5–9.

Neff, G. , Montalbano, M. , & Tzakis, A. (2003). Ten Years of Sirolimus Therapy in Orthotopic Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 35(3), S209–S216.

Nojima, M. et al., 2005. Sequential Blood Level Monitoring of Basiliximab During Multisession Plasmapheresis in a Kidney Transplant Recipient. , 878, pp.875–878.

Oger, J. (2007). Immunosuppression: promises and failures. *Journal of the Neurological Sciences*, 259(1-2), 74–8.

Osswald, W., & Guimarães, S. (2001). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*, Porto Editora, 4 edição, pp 1296 .

Pan, Q., Xu, Q., Boylan, N. J., Lamb, N. W., Emmert, D., Yang, J.-C., & Hanes, J. (2015). Corticosteroid-loaded biodegradable nanoparticles for prevention of corneal allograft rejection in rats. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 201, 32–40.

Pandey, P., Tiwari, A. K., Sharma, J., Dixit, S., & Raina, V. (2013). Plasmapheresis as preconditioning protocol in an extremely high titer ABO incompatible renal transplant (ABOiRTx) case: A new prospect for chronic kidney disease patients in India. *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis*, 49(1), 84–6.

Papini, H., Santana, R., Ajzen, H., Ramos, O. L., Osmar, J. , & Pestana, M. (1996). Alterações metabólicas e nutricionais e orientação dietética para pacientes submetidos a transplante renal, *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 18(4), 356–368.

Patel, J. K, & Kobashigawa, J. A. (2004). Immunosuppression, Diagnosis, and Treatment of Cardiac Allograft Rejection, *Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 378–385.

Patel, J. , & Kobashigawa, J. a. (2008). Minimization of immunosuppression: transplant immunology. *Transplant Immunology*, 20(1-2), 48–54.

Pekarek, B., Osher, L., Buck, S., & Bowen, M. (2011). The Foot Intra-articular corticosteroid injections : A critical literature review with up-to-date findings, 21, 66–70.

Penninga, L., Ei, P., Ch, M., Iversen, M., Da, S., & Gluud, C. (2013). *Tacrolimus Versus Cyclosporin as Primary Immunosuppression for Lung Transplant Recipients (Review)*. The Cochrane Library Ed. Volume 5, pp 47.

O paciente transplantado e a imunossupressão

- Playfair, J., & Chai, B. (2009). *Compêndio de Imunologia*. Instituto Piaget, Ed., pp196.
- Rapaport, F. T. (1999). Some landmarks in the evolution of transplantation. *Transplantation Proceedings*, 31(7), 2939–44.
- Reinke, P., Schwinzer, H., Höflich, C., Ode-Hakim, C., Döcke, W. D., Frei, U., & Volk, H. D. (1997). Selective in vivo deletion of alloactivated TH1 cells by OKT3 monoclonal antibody in acute rejection. *Immunology Letters*, 57(1-3), 151–3.
- Roitt, I. M. D. (2003). *Imunologia, Sexta Edição*. Ed. Manole, 6ª Edição, pp 488.
- Rubín, A., & Berenguer, M. (2013). Liver transplantation: personalized immunosuppression in patients with hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterología Y Hepatología*, 36(1), 48–57.
- Sade, R. M. (2005). Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *The Annals of Thoracic Surgery*, 80(6), 2415–8.
- Samonakis, D. N., Germani, G., & Burroughs, A. K. (2012). Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 56(4), 973–83.
- Sanofi-Aventis. (2013) *Resumo das Características do Medicamento LEMTRADA*. Consultado a 28/01/2015, disponível na Internet em http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141215130524/anx_130524_pt.pdf
- Schmitz, P. G. (2012). *Rins - uma abordagem integrada à doença*, McGraw Hill, 1º edição, pp 220.
- Sellami, M. H., Chaabane, M., Kaabi, H., Torjemane, L., Ladeb, S., Othmane, T. Ben, & Hmida, S. (2011). Evidence that erythrocyte DARC-positive phenotype can affect the GVHD occurrence after HLA-identical sibling HSCT. *Transplant Immunology*, 25(2–3), 148–152.
- Serraino, D., Piselli, P., Busnach, G., Burra, P., Citterio, F., Arbustini, E., & Franceschi, S. (2007). Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients

and in HIV-positive individuals in southern Europe. *European Journal of Cancer*, 43(14), 2117–2123.

Sgro, C. (1995). Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: bibliographic review. *Toxicology*, 105(1), 23–9.

Sharma, R. a., & Browning, M. J. (2005). Mechanisms of the self/non-self-survey in the defense against cancer: potential for chemoprevention? *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 56(1), 5–22.

Sipsas, N. V., & Kontoyiannis, D. P. (2012). Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 39(6), 464–471.

Somasundaran, M., & Quiroga, I. (2011). Principles in transplantation: immunology. *Surgery (Oxford)*, 29(7), 295–300.

Souza, M., Martins, M., Gonçalves, R. & Santos, R. (2009). Influência dos imunossupressores no metabolismo ósseo e movimento dentário : revisão de literatura Influence of immunosuppressants on bone metabolism and tooth, 24(1), 86–91.

Spierings, E., Vermeulen, C. J., Vogt, M. H., Doerner, L. E. E., Falkenburg, J. H. F., Mutis, T., & Goulmy, E. (2003). Identification of HLA class II-restricted H-Y-specific T-helper epitope evoking CD4+ T-helper cells in H-Y-mismatched transplantation. *Lancet*, 362(9384), 610–615.

Spurgin, L. G., & Richardson, D. S. (2010). How pathogens drive genetic diversity: MHC, mechanisms and misunderstandings. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, 277(1684), 979–88.

Stahalin, H. F. (1996). Reviews The history of cyclosporin A (Sandimmune) revisited : another point of view, *Experientia*, 16;52(1): 5–13.

Starzl, T. E. (2001). The birth of clinical organ transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*, 192(4), 431–46.

O paciente transplantado e a imunossupressão

Symonds, R. P. (2008). Principles of chemotherapy and radiotherapy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 19(3), 61–67.

Taylor, A. L., Watson, C. J. E., & Bradley, J. A. (2005). Immunosuppressive agents in solid organ transplantation : Mechanisms of action and therapeutic efficacy, *Oncology/Hematology*, 56, 23–46.

Teixeira, J., Cruz, J., Fiúza, C., Araújo, R., & Braga, A. (1999). Optimizing organ donation in Portugal. *Transplantation Proceedings*, 31(6), 2614–5.

Telles-Correia, D., Barbosa, a, Mega, I., & Monteiro, E. (2009). Adherence correlates in liver transplant candidates. *Transplantation Proceedings*, 41(5), 1731–4.

Terebelo, S., & Markell, M. (2010). Preferential adherence to immunosuppressive overnonimmunosuppressive medications in kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings*, 42(9), 3578–85.

Trowsdale, J. (2011). The MHC, Disease and Selection. *Immunology Letters*, 137(1-2), 1–8.

Tsai, M., Wu, M., Yang, C., Lee, C., Yeh, C., Hu, R., & Lai, H. (2013). B Cells and Immunoglobulin in ABO- Incompatible Renal Transplant Patients Receiving Rituximab and Double Filtration Plasmapheresis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 1–6. h

Urden, L. D., & Lough, M. E. (2013). *Cuidados Intensivos de Enfermagem.*, Elsevier, 6ª edição, pp 656.

Vermeire, E., Hearnshaw, H., Van Royen, P., & Denekens, J. (2001). Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26(5), 331–42.

Vial, T., Descotes, J. (2003). Immunosuppressive drugs and cancer, *Toxicology*, 185(3), 229–240.

Vicente, F. A. B. L. (2008). *Transplantação Renal: Mecanismos de Rejeição e Tolerância*. Universidade da Beira Interior, pp 103.

Vivarelli, M., Dazzi, a, Cucchetti, a, Gasbarrini, a, Zanello, M., Di Gioia, P., & Pinna, a D. (2010). Sirolimus in liver transplant recipients: a large single-center experience. *Transplantation Proceedings*, 42(7), 2579–84.

Wang, H. (2011). Comprehensive Biotechnology (Second Edition). *Medical Biotechnology and Healthcare*, 5, pp.669–683.

Warner, J. L., & Arnason, J. E. (2012). Alemtuzumab use in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: a history and discussion of future rational use. *Therapeutic Advances in Hematology*, 3(6), 375–89.

Weber, M., Rudolph, B., Stein, P., Yogeve, N., Bosmann, M., Schild, H., & Radsak, M. P. (2014). Biology of Blood and Marrow Transplantation Host-Derived CD8 β Dendritic Cells Protect Against Acute Graft-versus-Host Disease after Experimental Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 20(11), 1696–1704.

Webster, A. C., Woodroffe, R. C., Taylor, R. S., Chapman, J. R., & Craig, J. C. (2005). Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 331(7520), 810.

Woodcock, J., & Szent-gyorgyi, A. (2005). business trends Coping with rejection : immunosuppressants and organ transplantation, *Drug Discovery Today* 10(1), 2004–2006.

World Health Organization (WHO). (2003). *Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action*, *acedido a 10/12/14, consultado em <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>*

Zecca, M., Maccario, R., Basso, S., & Comoli, P. (2014). Possible alternatives to antimicrobial therapies. *Early Human Development*, 90, Supple(0), S16–S18.

Ziegler, C., Finke, J., & Grüllich, C. (2014). Rabbit anti-T-lymphocyte globulin (ATG) persists with differential reactivity in patients' sera after full hematopoietic regeneration from allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Immunology*, 3–6.

O paciente transplantado e a imunossupressão

Texto escrito conforme o Acordo Ortográfico - convertido pelo Lince.