

# IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE DE INTESTINO E MULTIVISCERAL – REVISÃO DE LITERATURA

## *Immunosuppression in Small Bowel and Multivisceral Transplantation – Literature Review*

Alisson Paulino Trevizol<sup>1</sup>, Pedro Takata<sup>1</sup>, Rafael Arruda Pécora<sup>2</sup>, André Ibrahim David<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Avanços nos protocolos de imunossupressão, diagnóstico precoce e manejo adequado da Rejeição Celular Aguda tornaram viável a realização do Transplante de Intestino Isolado, Multivisceral e Multivisceral Modificado. **Objetivo:** Analisar os protocolos de imunossupressão dos principais centros de transplante. **Método:** Revisão de artigos indexados ao PubMed, publicados no período de 2006 a 2012, com foco em receptores adultos. Um total de 211 adultos foi transplantado em sete centros. A imunossupressão foi realizada de três maneiras: Protocolo 1: Indução com Daclizumab e manutenção com Tacrolimus e corticosteróides. Protocolo 2: Indução com Alemtuzumab e manutenção com Tacrolimus. Protocolo 3: Indução com Timoglobulina e Rituximab e Tacrolimus. Resultados: Protocolo 2 teve a menor taxa de rejeição aguda (34%) e os Protocolos 1 e 3 tiveram 54% e 48%, respectivamente. A taxa de sobrevida de um ano foi de 70%, 79%, e 81% nos Protocolos 1,2 e 3, respectivamente. No Protocolo 3, a sobrevida de um ano para transplante de intestino e para transplante multivisceral separadas foi 86% e 79%, respectivamente. **Conclusão:** Protocolo 2 utilizou imunossupressores mais potentes, capazes de reduzir a taxa de rejeição celular aguda, no entanto, apresentou menor taxa de sobrevida de um ano, possivelmente devido a um aumento de sepse grave devido à imunossupressão mais forte. O Protocolo 3 apresenta-se aparentemente como a melhor opção, com sobrevidas superiores.

**Descritores:** Transplante; Imunossupressão; Intestino Delgado; Rejeição de enxerto.

### INTRODUÇÃO

O transplante de intestino (TI) é o único tratamento curativo para pacientes com falência do trato intestinal com complicações que ameaçam a vida devido à nutrição parenteral. O primeiro transplante de intestino foi realizado em 1964 no Boston Floating Hospital.<sup>1</sup> Após 20 anos, o primeiro transplante multivisceral (TMV) foi realizado pela Universidade de Pittsburgh.<sup>2</sup> De acordo com o relatório anual de 2010 do Organ Procurement and Transplantation Network<sup>3</sup> (OPTN), de 1998 a 2009, o número de novos pacientes listados para TI ou TMV triplicou, de 38 para 114. O número de transplantes foi de 70 para 180, passando de 28 para 81 o número de TIs e de 42 para 89 o número de TMVs.

No início, os protocolos de imunossupressão incluíam a ciclosporina, e a rejeição do enxerto e infecção grave impossibilitavam o progresso do procedimento. Este tornou-se viável com o advento do Tacrolimus em 1989.<sup>4</sup> A expressão de antígenos de histocompatibilidade no intestino, micro-organismos e células imunológicas residentes, e a defesa imunológica inata tornavam a rejeição ao enxerto e infecção problemas maiores do que no transplante de outros órgãos sólidos.<sup>5,6</sup>

As taxas de sobrevida de pacientes e enxertos elevaram-se após a introdução da terapia de indução, que reduz a necessidade de altas doses de Tacrolimus e diminui as taxas de Rejeição Celular Aguda (RCA). No entanto, complicações relacionadas à infecção mantêm-se o principal fator de óbito de receptores devido à forte imunossupressão.<sup>7</sup> A chave para um adequado protocolo de imunossupressão é atingir o equilíbrio entre a RCA e a taxa de infecção.

---

#### Instituições:

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Gastroenterologia, Disciplina de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo da FMUSP.

#### Correspondência:

André Ibrahim David

Rua Pamplona, 1808, apto 52, CEP 01405-002, São Paulo/SP, Brasil.

Tel: 3663-2595

E-mail: andredavidmd@gmail.com

Recebido em: 03/12/2011

Aceito em: 10/01/2012

## OBJETIVO

Analisar os resultados segundo protocolo de imunossupressão dos principais centros de transplante publicados nos últimos cinco anos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Realizamos uma revisão no PubMed, focando em protocolos de imunossupressão no TI e TMV em receptores adultos. Selecionamos artigos de 2006 a 2011.<sup>8-13</sup> Os critérios de seleção incluíam artigos com informações sobre o protocolo de imunossupressão utilizado. Três diferentes protocolos foram comparados: (Protocolo 1) Daclizumab (2mg/kg/semana por três meses e 1 mg/kg/semana por outros três meses) como indução e manutenção com Tacrolimus (15-20 ng/dL) e corticosteróides. (Protocolo 2) Alemtuzumab (0,3 mg/Kg em quatro doses nos dias 0, 1, 3, 7 de pós-operatório) como indução e manutenção com Tacrolimus (8-12 ng/mL) e (Protocolo 3) Timoglobulina (ATGr 10 mg/Kg divididos em cinco doses equivalentes de 2 mg/Kg nos dias 0, 2, 4, 6 de pós-operatório) e Rituximab (150 mg/m<sup>2</sup> em dose única no terceiro dia de pós-operatório) como indução e manutenção com Tacrolimus (12-15 ng/dL). As taxas de infecção, RCA e sobrevida do paciente foram comparadas.

## RESULTADOS

Um total de 211 adultos foram transplantados: 74 pacientes no Protocolo 1, 105 no Protocolo 2 e 27 no Protocolo 3.

A Figura 1 mostra a taxa de sobrevida dos pacientes por protocolo de imunossupressão. A Figura 2 mostra a taxa de RCA por protocolo de imunossupressão.

Figura 1 – Taxa de sobrevida do paciente por protocolo de imunossupressão

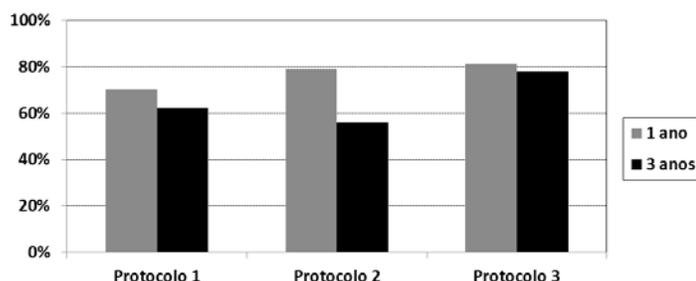
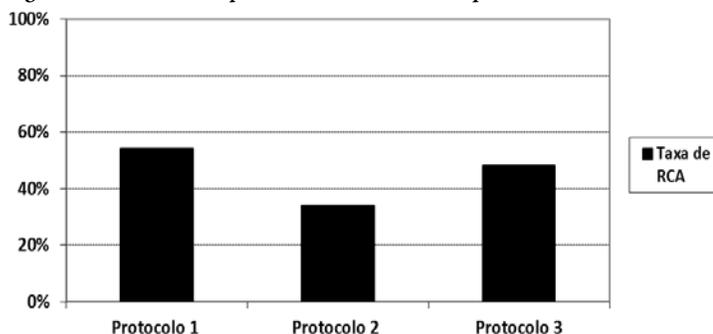


Figura 2 - Taxa de RCA por Protocolo de Imunossupressão



Encontramos que o Protocolo 2 apresentou menor taxa de RCA (34%). Os Protocolos 1 e 3 tiveram taxas de 54% e 48%, respectivamente. A taxa de sobrevida em um ano foi de 70%, 79% e 81% para os Protocolos 1, 2 e 3, respectivamente. Protocolos 1 e 2 apresentaram taxas de infecção grave de 62,5% e 52%, respectivamente. A taxa de sobrevida em três anos foi de 63%, 56% e 78% para os Protocolos 1, 2 e 3, respectivamente (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Taxa de sobrevida do paciente, por autor e protocolo de imunossupressão.

Autor	N	Protocolo	Taxa de Sobrevida % 1 / 3 / 5 anos
Nishida 2006	39	1	57 / 48 / -
Nishida 2006	37	2	70 / 47 / -
Zanfi 2010	12	1	78 / 76 / 66
Zanfi 2010	28	2	79 / 50 / 43
Lauro 2006	12	1	92 / 82 / -
Lauro 2006	17	2	82 / 64 / -
Kimura 2008	11	1	80 / 80 / 75
Kimura 2008	23	2	90 / 70 / 60
Yuan-Xin 2010	5	2	-
Vianna 2008	27	3	81 / 78 / -

Tabela 2 - Taxas de Rejeição Celular Aguda (RCA) e infecção, por autor e protocolo de imunossupressão.

Autor	Protocolo	Taxa de RCA % / n pacientes / n leve / n moderada / n grave	Taxa de infecção % / n pacientes
Nishida 2006	1	-	-
Nishida 2006	2	-	-
Zanfi 2010	1	66 / 8 / 9 / - / -	66 / 8
Zanfi 2010	2	42 / 12 / 11 / 3 / -	57 / 16
Lauro 2006	1	42 / 5 / 6 / - / -	58 / 7
Lauro 2006	2	12 / 2 / - / 2 / -	53 / 9
Kimura 2008	1	-	-
Kimura 2008	2	-	-
Yuan-Xin 2010	2	60 / 3 / 7 / 3 / 1	20 / 1
Vianna 2008	3	48 / 13 / 9 / 2 / 8	-

## DISCUSSÃO

A viabilidade do TI e do TMV foram possíveis após os avanços nos protocolos de imunossupressão, particularmente a indução. O relatório anual da OPTN mostra uma redução de RCA precoce de 20% em 1998 a 8,3% em 2009. No entanto, RCA permanece muito frequente, com 43,1% dos pacientes transplantados de 2005 a 2009 apresentando RCA no primeiro ano após o transplante.<sup>3</sup> Enquanto a RCA mantém-se a principal causa de perda de enxerto, tornando necessários elevadas doses de imunossupressores, a incidência de infecções bacterianas permanece alta, sendo a sepse a principal causa de óbito após TI e TMV.<sup>14</sup>

Comparamos três protocolos de imunossupressão utilizados pelos principais centros transplantadores de TI e TMV. O Protocolo 1 inclui Daclizumab como indução, Protocolo 2, Alemtuzumab, com efeito que dura aproximadamente seis meses, e Protocolo 3, com Rituximab e Timoglobulina como indução. Esta apresenta possível efeito protetor contra lesão de reperfusão, demonstrado quando administrada antes do transplante de órgãos sólidos.<sup>15-17</sup>

O Protocolo 2 teve a menor taxa de RCA (34%), provavelmente devido à forte imunossupressão atingida pelo Alemtuzumab. A taxa de infecção do Protocolo 2 (52%) foi menor do que a do Protocolo 1 (62,5%). Além disso, a taxa de sobrevida de um ano

foi melhor no Protocolo 2 (79%) do que no Protocolo 1 (70%), representando provável superioridade do Protocolo 2, com indução com Alemtuzumab, em comparação com o Protocolo 1.

Quando comparamos os Protocolos 2 e 3, encontramos que, apesar da maior taxa de RCA (48%) no Protocolo 3, com quase metade sendo grave (42,1%), apenas 30% dos episódios ocorreram nos primeiros 90 dias de pós-operatório, principal tempo de ação da indução. Além disso, apenas um paciente de TMV apresentou um episódio de RCA grave, possivelmente devido à remoção de maior quantidade de tecido linfóide nativo e à maior carga celular do TMV (fígado e intestino do mesmo doador).

O TI e o TMV são potencialmente contaminados devido à natureza do procedimento e às complexas patologias abdominais comumente associadas. Além disso, lesão da barreira mucosa intestinal, causada pela preservação do órgão ou por rejeição, eleva o risco de translocação bacteriana e fúngica, com subsequente desenvolvimento de infecções sistêmicas, sobretudo no período de recuperação pós-operatória.<sup>18</sup>

Tzakis et al.<sup>19</sup> encontraram que o sítio de infecção mais comum dá-se na corrente sanguínea e no trato respiratório, seguidos da ferida operatória e cavidade abdominal. Metade das bacteremias estava associada ao local do catéter venoso central (CVC).

Oltean et al.<sup>20</sup> demonstraram que o CVC foi a principal localização de infecção, seguido pelo trato respiratório, cavidade abdominal e ferida operatória. No entanto, nenhum dos estudos separava sítios de infecção por protocolo de imunossupressão ou tempo de pós-operatório.

Kimura et al.,<sup>21</sup> em 2009, estudaram os principais sítios de infecção e patógenos nos Protocolos 1 e 2. No primeiro mês após o transplante, os principais sítios de infecção eram a ferida operatória e a cavidade abdominal, seguidos de CVC e bacteremia. Os principais agentes

infeciosos foram: *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* no Protocolo 1, e *Enterococcus*, *Klebsiella*, e *Pseudomonas aeruginosa* no Protocolo 2. Nos meses subsequentes, os principais sítios de infecção passaram a ser o CVC e bacteremia nos dois protocolos, seguidos de lavado bronco-alveolar no Protocolo 1 e ferida operatória no Protocolo 2. *Pseudomonas aeruginosa* era o principal patógeno no Protocolo 1, e foram relatados no Protocolo 2: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, e outros. Além disso, nos pacientes em que se utilizou o Protocolo 2, o tempo de infecção foi maior, provavelmente devido à forte indução. Quase 100% dos óbitos no estudo ocorreram devido a complicações infecciosas, incluindo sepse e enterite por citomegalovírus.

Cicalese et al.<sup>22</sup> propuseram o uso de doadores vivos com grau de parentesco para reduzir as infecções bacterianas após TI. No entanto, os riscos, incluindo síndrome do intestino curto, disvitaminoses, e diarreia devem ser considerados antes de se utilizar doadores vivos, sendo a principal dificuldade captar intestino de comprimento adequado ao receptor e ao mesmo tempo garantir autonomia preservando intestino delgado suficiente no doador. Além disso, não é provado que a utilização de doador vivo reduz o risco de infecções ou garanta melhor sobrevida.

## CONCLUSÃO

O Protocolo 2 obteve melhores resultados na redução das taxas de RCA quando comparado aos outros protocolos. A sobrevida de um e três anos dos pacientes é menor em comparação ao Protocolo 3, possivelmente por sepse grave, devido à forte imunossupressão provocada pelo Alemtuzumab. O Protocolo 3 parece ser o melhor protocolo disponível por reduzir a taxa de RCA e apresentar melhores resultados na sobrevida dos pacientes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Advances in immunosuppression protocols, early diagnosis and appropriate management of Acute Cellular Rejection made Small-Bowel, Multivisceral and Modified Multivisceral Transplantation feasible. **Purpose:** Analyze major transplantation centers immunosuppression protocols. **Methods:** Literature review based on PubMed indexed articles, published between 2006 to 2012, focusing on adult recipients. A total of 211 adults were transplanted in seven transplantation centers. Three immunosuppression protocols were used: Protocol 1: Induction with Daclizumab and maintenance with Tacrolimus and corticosteroids. Protocol 2: Induction with Alemtuzumab and maintenance with Tacrolimus. Protocol 3: Induction with Thymoglobulin and Rituximab and maintenance with Tacrolimus. **Results:** Protocol 2 had the lowest rate of acute rejection (34%), while Protocols 1 and 3 had 54% and 48% respectively. The survival rate 1 year was 70%, 79% and 81% in Protocols 1, 2 and 3, respectively. **Conclusion:** Protocol 2 used a more potent immunosuppressant capable of reducing the level of acute cellular rejection. However, it had a lower one-year patient survival rate, possibly due to severe sepsis aggravated by the strong immunosuppression. Protocol 3 seems to be the best protocol, capable of elevating patient survival rate.

**Keywords:** Transplantation; Immunosuppression; Intestine, Small; Graft Rejection.

## REFERÊNCIAS:

1. Kirkman RL. Small bowel transplantation. *Transplantation*. 1984;37:429–33.
2. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA*. 1989;261:1449-57.
3. OPTN Annual Report, 2010. [http://www.srtr.org/annual\\_reports/2010/](http://www.srtr.org/annual_reports/2010/)
4. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989;2:1000-4.
5. Abu-Elmagd K. The history of intestinal transplantation. In: Nakim NS, Papalouis VE, eds. *The History of Organ and Cell Transplantation*. London: Imperial College Press. 2003;171-93.
6. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, et al. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg*. 2001;234(3):404-17.
7. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg*. 2005; 241:607.
8. Nishida S, Levi DM, Moon JI, et al. Intestinal transplantation with alemtuzumab (Campath-1H) induction for adult patients. *Transplant Proc*. 2006; 38(6):1747-9.
9. Zanfi C, Lauro A, Cescon M, et al. Daclizumab and alemtuzumab as induction agents in adult intestinal and multivisceral transplantation: rejection and infection rates in 40 recipients during the early postoperative period. *Transplant Proc*. 2010;42(1):35-8.

10. Lauro A, Amaduzzi A, Dazzi A, et al. Daclizumab and alemtuzumab as induction agents in adult intestinal and multivisceraltransplantation: A comparison of two different regimens on 29 recipients during the earlypost-operative period. *Dig Liver Dis.* 2007;39(3):253-6. Epub 2007 Feb 1.
11. Kimura T, Lauro A, Cescon M, et al. Impact of induction therapy on bacterial infections and long-term outcome in adult intestinal and multivisceral transplantation: a comparison of two different induction protocols: daclizumab vs. alemtuzumab. *Clin Transplant.* 2009;23(3):420-5.
12. Yuan-Xin L, Ning L, You-Sheng L, et al. Preliminary experience with alemtuzumab induction therapy combined with maintenance low-dose Tacrolimus monotherapy in small-bowel transplantation in China. *Transplant Proc.* 2010;42(1):29-34.
13. Vianna RM, Mangus RS, Fridell JA, et al. Induction immunosuppression with thymoglobulin and rituximab in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation.* 2008;85(9):1290-3.
14. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: The problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:421.
15. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, et al. Influence of polyclonal anti-thymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transpl Immunol.* 2006;15:273.
16. Bogetti D, Jarzembowski TM, Sankary HN, et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury can be modulated with thymoglobulin induction therapy. *Transplant Proc.* 2005; 37: 404.
17. Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, et al. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clin Transplant.* 2005; 19:507.
18. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transpl Int.* 2009 Jan;22(1):96-109.
19. Tzakis AG, Kato T, Levi DM et al. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg.* 2005;242:480.
20. Oltean M, Herlenius G, Gabel M, et al. Infectious complications after multivisceral transplantation in adults. *Transplant Proc.* 2006;38:2683.
21. Kimura T, Lauro A, Cescon M, et al. Impact of induction therapy on bacterial infections and long-term outcome in adult intestinal and multivisceral transplantation: a comparison of two different induction protocols: daclizumab vs. alemtuzumab. *Clin Transplant.* 2009;23(3):420-5.
22. Cicalese L, Sileri P, Coady N et al. Proposed protocol to reduce bacterial infectious complications in living related small bowel transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002;34:950.