

EVOLUÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL APÓS SUSPENSÃO DA AZATIOPRINA EM PACIENTES ESTÁVEIS COM IMUNOSSUPRESSÃO TRÍPLICE

*Progression of renal transplant following removal of azathioprine
in stable triple immunosuppressed patients*

Euler Pace Lasmar¹, Augusto Cesar Santos Junior², Rafael Lage Madeira², José de Resende Barros Neto²,
Leonardo Faria Lasmar⁴, Julienne Borges Fuji⁴, Marcus Faria Lasmar⁵

RESUMO

Introdução: Até 1997, a imunossupressão clássica era tríplice, constituída pela associação da ciclosporina, azatioprina e prednisona. Entretanto, em alguns casos, a azatioprina era retirada devido a reações colaterais importantes. **Objetivo:** Comparar a evolução de pacientes transplantados renais, em que a azatioprina foi retirada do esquema imunossupressor de base inicial, com ciclosporina, azatioprina e prednisona, a pacientes que mantiveram a imunossupressão. **Método:** Estudo, retrospectivo e observacional. Foram avaliados trinta e quatro pacientes submetidos a primeiro transplante que apresentavam as mesmas características, divididos em dois grupos: no grupo 1, com dezessete pacientes, a azatioprina foi suspensa, e, no grupo 2, foi mantida e associada à ciclosporina e à prednisona. **Resultados:** A função renal, incidência de proteinúria, hipertensão arterial, dislipidemia, infecções e outras complicações foram semelhantes em ambos os grupos. **Conclusão:** A retirada da azatioprina do esquema de imunossupressão inicial, com ciclosporina e prednisona, em pacientes com mais de três meses de transplante, não determinou complicações importantes na evolução do enxerto.

Descritores: Azatioprina, Transplante, Evolução, Suspensão e Imunossupressão.

INTRODUÇÃO

Desde a introdução da ciclosporina como droga imunossupressora, a sobrevida do enxerto renal melhorou consideravelmente.^{1,2,3} A imunossupressão tríplice com ciclosporina (CsA), azatioprina (AZA) e prednisona (PRED) foi iniciada em transplante renal (Tx) em 1987^{4,5} com a finalidade de reduzir a dose e os efeitos colaterais da ciclosporina. Os resultados da associação desses imunossupressores resultou na melhora substancial da sobrevida do enxerto.^{6,7} Entretanto, a AZA pode determinar reações colaterais importantes,⁸ sendo necessária sua suspensão ou substituição por outra droga imunossupressora, como o micofenolato mofetil ou o sódico e o sirolimo.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a função renal do enxerto (desfecho primário) e a ocorrência de outras complicações (desfecho secundário) em pacientes transplantados renais estáveis (mais de três meses de Tx), com seguimento de dois anos, após a retirada da AZA do esquema imunossupressor de base inicial, com CsA, AZA, PRED.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo tipo coorte, retrospectivo e observacional. Foram avaliados trinta e quatro pacientes, com, no mínimo, três meses do primeiro Tx, sem proteinúria no exame de urina, no período de 1992 a 1995, divididos em dois grupos. No grupo 1 (n = 17), a AZA foi retirada do esquema imunossupressor devido à necessidade de tratamento

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas - Hospital Mater Dei - Unidade de Transplante Renal - Belo Horizonte - MG.

1. Professor Titular de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Coordenador do Serviço de Nefrologia e Transplante Renal do Hospital Mater Dei;
2. Médico Residente em Nefrologia do Hospital Felício Rocho;
3. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais;
4. Professora de Estatística da UNILESTE;
5. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade Paulista de Medicina - UNIFESP;

Endereço para correspondência: Euler Pace Lasmar - Rua Newton, 89 - Santa Lúcia - CEP: 30360-200 - Belo Horizonte - MG - Fone/Fax: (31) 3295-5000 - E-mail: lasmar@superig.com.br

Recebido em: 31.01.2005

Aceito em: 01.03.2005

de gota grave (41,2%), anemia importante (17,7%), hepatotoxicidade (17,7%), pancreatite (11,8%) e hepatite B ou C (11,8%). No grupo 2 (n = 17), o esquema tríplice foi mantido. O pareamento foi realizado observando-se a idade, o sexo, a data do transplante e o tipo de doador. A imunossupressão inicial com CsA foi feita na dose de 8 a 10mg/kg dia, a fim de se manter o *through level* entre 250 a 400 ng/ml (TDX monoclonal, Abbott) nos seis primeiros meses e 100 a 200 ng/ml após esse período. A AZA foi utilizada na dose de 2 mg/kg/dia e a PRED na dose de carga de 1 mg/kg; a seguir, reduzida para 0,5 mg/kg/dia e, progressivamente, 0,1 mg/kg/dia, semanalmente, até o terceiro mês. Em seguida 5,0 a 7,5 mg por dia. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto às variáveis demográficas e laboratoriais (Tabela 1). A doença de base é mostrada na Tabela 2. A função renal foi estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault e os resultados foram expressos por média desvio padrão. O teste t de Student foi utilizado para análise estatística. A significância foi estipulada para $p < 0,05$.

Tabela 1 – Características demográficas e laboratoriais dos pacientes

Variável	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Idade (média em anos)	38,2±10,1	34,9±7,0	0,31
Sexo (M / F)	12/05	12/05	--
Raça (B / M / N)	11/04/02	12/05/00	--
Tempo de suspensão da			
AZA (média em meses)	61,8±34,5	61,1±34,5	0,69
Doador (DVR/Cad)	14/3	14/3	--
Dose da CsA (média antes)	268,7±121,5*	200,2±156,7*	0,14
Dose da CsA (média após)	384,1±316,3*	530,0±436,0*	0,14
Dose de AZA (média antes)	102,5±45,4*	105,8±40,4*	0,38
Dose de AZA (média após)	----	108,7±39,5*	0,001
Dose de PRED (média antes)	8,7±4,3*	7, ±2,2	0,12
Dose de PRED (média após)	7,1±1,3*	6,9±1,1*	0,67

DVR = vivo relacionado; Cad = cadáver; B= Branca; M= Mulata; N= Negra; * mg/dl

Tabela 2 - Etiologia da doença básica

Doença	Grupo 1	Grupo 2
Glomerulonefrite crônica	4	4
Nefrosclerose hipertensiva	4	1
Nefropatia diabética	0	1
Nefropatia do refluxo	1	0
Indeterminada	8	11
Total	17	17

RESULTADOS

A média da depuração de creatinina estimada no grupo 1 foi de $51,6 \pm 23,1$ ml/min (inicial) e $57,2 \pm 18,8$ ml/min (final), com p de 0,33; e, no grupo 2, de $58,4 \pm 15,59$ (inicial) e $61,6 \pm 24,2$ ml/min (final), com p de 0,49 (Tabela 3). Os dois grupos apresentaram como complicações: hipertensão arterial, dislipidemia, proteinúria, gota, anemia, infecções bacterianas e viróticas (CMV), leucopenia e outras (Tabela 4). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto à função renal e às complicações entre os dois grupos durante o período avaliado, sendo que não ocorreram episódios de rejeição aguda, perdas de enxertos e óbitos no seguimento.

Tabela 3 - Desfecho primário da suspensão da azatioprina

Função renal	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Depuração da creatinina inicial(CG)	51,6 ± 23,1	58,4 ± 15,5	0,33
Depuração da creatinina final(CG)	57,2 ± 18,8	61,6 ± 24,2	0,49

CG = Cockcroft-Gault

Tabela 4- Desfechos secundários da suspensão da azatioprina

Desfechos	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Hipertensão arterial	9	13	NS
Dislipidemia	5	2	NS
Proteinúria	3	2	NS
Gota	1	2	NS
Anemia	1	1	NS
Infecção bacteriana	2	1	NS
Citomegalovirose	1	0	NS
Leucopenia	1	1	NS
Outros	8	4	NS

DISCUSSÃO

Desde a década de 1960 a AZA, um análogo da mercaptopurina, é utilizada na imunossupressão em transplantes renais,⁹ sendo seu mecanismo de ação feito através da inibição da síntese das purinas com o conseqüente bloqueio da proliferação dos linfócitos T e B. É bem absorvida no tubo digestivo, apresentando nível sanguíneo de pico (C max) 1 a 2 horas após a administração oral. A metabolização dá-se no fígado pela ação da enzima xantina oxidase, sendo excretada sob forma de metabólitos inativos pelo rim.

Efeitos adversos como leucopenia, trombocitopenia, anemia, infecções, distúrbios gastrointestinais, pancreatite, hepatotoxicidade, doença hepática veno-oclusiva e predisposição a neoplasias são atribuídas ao seu uso. Além disso, em casos de hiperuricemia importante, a administração conjunta de alopurinol e AZA resulta na inibição da enzima xantina oxidase pelo alopurinol, resultando em uma maior exposição a 6-mercaptopurina, provocando

mielotoxicidade grave. Quando é necessária a administração conjunta dessas drogas, recomenda-se reduzir a dose de AZA para 65 a 75% da dose habitual, ou suspendê-la em alguns casos, ou, atualmente, substituí-la por outras drogas antiproliferativas, como o micofenolato ou sirolimo.

Quando a AZA foi retirada do esquema de imunossupressão nos pacientes estudados, não se dispunha ainda de informações consistentes na literatura sobre a evolução, a longo prazo, com regime terapêutico baseado em duas drogas (CsA e PRED), além da inexistência de outras drogas antiproliferativas, que pudessem substituí-la. Uma meta-análise, realizada em 1997, sugere a equivalência entre os dois regimes.¹⁰

Em nosso estudo, as principais causas para retirada da AZA da terapia imunossupressora foram a necessidade de tratamento da hiperuricemia pelo alopurinol, hepatotoxicidade, pancreatite, anemia importante e pacientes portadores de hepatite B ou C.

A hepatite por AZA é caracterizada pela icterícia associada à colestase intra-hepática, com rápida regressão clinicolaboratorial, após suspensão da droga. Em pacientes transplantados renais, a

hepatite por AZA parece ser facilitada ou induzida pela infecção crônica do vírus da hepatite B ou C. A redução ou suspensão das doses de AZA, na ocorrência de possível hepatotoxicidade, deve ser combinada à avaliação diagnóstica e ao tratamento das doenças hepáticas virais.¹¹

A suspensão da AZA do esquema com CsA e PRED reduz a potência da imunossupressão e, por conseqüência, seus efeitos colaterais,^{12,13} principalmente, a anemia e as infecções, o que não ocorreu neste estudo. A proteinúria, provavelmente decorrente da nefropatia crônica do enxerto, foi semelhante em ambos os grupos.

Concluindo, a retirada da AZA do esquema de imunossupressão com CsA e PRED em pacientes com mais de três meses de Tx não determinou complicações importantes na evolução do enxerto renal, no período de 2 anos, sendo semelhantes quando comparadas ao do esquema CsA, AZA e PRED. Entretanto, devido ao número pequeno de pacientes incluídos neste trabalho, a poucas publicações na literatura, e, ao seguimento de apenas dois anos, julgamos necessários estudos com um maior número de pacientes e uma análise mais tardia.

ABSTRACT

Introduction: Until 1997 classical immunosuppression included three drugs, namely cyclosporine, azathioprine and prednisone. However, in selected cases azathioprine was removed due to significant adverse effects. **Objective:** To compare the progression of renal transplant patients in which following azathioprine was removed from the immunosuppression regimen of cyclosporine, azathioprine and prednisone, to patients maintained under the triple immunosuppression regimen. **Method:** The study was a cohort, retrospective and observational investigation. Thirty-four similar patients submitted to first transplant were divided into two groups: azathioprine was removed in the 17-patient group 1 and was maintained in the group 2, together with cyclosporine and prednisone. **Results:** Renal function, proteinuria, arterial hypertension, dyslipidemia, infection and other complications were similar in both groups. **Conclusion:** The removal of azathioprine from the initial immunosuppression regimen, which also includes cyclosporine and prednisone, in renal transplant patients with at least three months of following transplant, did not cause significant complications in the progression of the graft.

Key words: Azathioprine, Transplant, Progression, Removal and immunosuppression.

REFERÊNCIAS

1. Cecka JM, Terasaki PI. The Unos Scientific Renal Transplant Registry. In: Clinical Transplants 1992. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1993.
2. Opelz G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney drug regimen outcome. *Transpl* 1994; 58:443.
3. Burke JF, Pirsch JD, Ramos EJ et al. Long term efficacy and safety of cyclosporine in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1994; 331:358.
4. Simmom RL, Carafax DM, Fryd DS et al. New immunosuppression drug combinations for mismatch related and cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1986;18 (suppl 1):36.
5. Fries D, Kechrid C, Charpentier B et al. A prospective study of a triple association: cyclosporin, corticosteroids and azathioprine in immunologically high risk renal transplantation. *Transplant Proc* 1985;17:1213.
6. Fries D, Hiesse C, Charpentier B et al. Triple combination of low dose cyclosporin, azathioprine and steroids in first cadaver donor renal allografts. *Transplant Proc* 1987; 19:1911.
7. Jones RM, Murie JA, Allen RD. Triple therapy in cadaver renal transplantation. *Br J Surg* 1988;75:4.
8. Danovitch G. Handbook of kidney transplantation. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2001.
9. Opelz T. Collaborative transplant study: 10 year report. *Transplant Proc* 1992; 24:2342.
10. Kunz R, Neumayer H. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a metaanalysis. *Transpl* 1997; 63:386.
11. Pol S, Cavalcant R et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients: a predisposing role of chronic renal hepatitis. *Transpl* 1996;61(12):1774.
12. Lindholm A, Albrecht D, Karlberg I et al. A randomized trial of cyclosporine, azathioprine and prednisolone in primary cadaveric renal transplantation. *Transpl* 1992; 54:624.
13. Ponticelli C, Tarantino A, Montagnino G et al. A randomized trial comparing triple drug and double drug therapy in renal transplantation. *Transpl* 1998;45:913.