

EXPERIÊNCIA COM USO DE BASILIXIMAB (SIMULECT®) EM UM ÚNICO SERVIÇO DE TRANSPLANTE RENAL

Experience with Basiliximab (Simulect®) in a particular Kidney Transplant Unity

Tereza Matuck ¹, Luciano Morgado ¹, Maria de Fátima Alvarenga ¹, Álvaro Borela ², Ana Cláudia Pires ¹,
Marília Drumond Reis ¹, Miguel Luis Graciano ³, Jayne Almeida da Trindade ¹, Deise Monteiro de Carvalho ¹

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia e a segurança do uso de Basiliximab, anticorpo monoclonal quimérico que atua bloqueando o receptor de interleucina-2, na profilaxia de rejeição aguda em transplantes renais de alto risco realizados entre agosto/1999 e agosto/2002. **Métodos:** Foram analisados 75 receptores de transplante renal, considerados de alto risco para rejeição, que receberam Basiliximab como terapia de indução, na dose de 20mg no dia zero e no quarto dia após o transplante, com exceção das crianças com menos de 40kg de peso que tiveram a dose reduzida à metade. Os pacientes foram avaliados quanto ao sexo, idade, raça, doença de base, tipo de doador, tempo em diálise, tempo de isquemia fria, reação ao medicamento, incidência de rejeição e de infecção, sobrevida do paciente, causas de perda do enxerto e óbitos. **Resultados:** Episódios de infecção ocorreram em 70,6% dos casos, sendo o sítio mais freqüente o trato urinário (38,7%). O tempo de aparecimento foi em média $2,27 \pm 1,8$ meses. Rejeição ocorreu em 17,6% dos pacientes, sendo que nenhuma córtico-resistente. Apenas um paciente (criança) apresentou efeito colateral (crise convulsiva). Um paciente perdeu o enxerto por problema técnico e dois foram ao óbito com rim funcionando. A sobrevida do paciente em seis meses foi de 97,6%. **Conclusão:** O uso de Basiliximab foi seguro e eficaz na profilaxia da rejeição neste grupo de pacientes de alto risco.

Descritores: Eficácia, Profilaxia, Rejeição, Transplante renal, Basiliximab.

INTRODUÇÃO

O Basiliximab é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga à sub-unidade CD25 do receptor de Interleucina-2 (IL-2), a qual se expressa exclusivamente na superfície de células T ativadas, impedindo a expansão e a proliferação clonal dos linfócitos.¹ Vem sendo utilizado na prevenção de rejeição celular aguda em transplantes renais (Tx),² sendo que sua utilidade na profilaxia da rejeição já foi comprovada em vários estudos multicêntricos.³⁻⁷ O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e a segurança da terapia de indução com uso de Basiliximab em Tx de alto risco.

Pacientes e Métodos

No período de agosto de 1999 a agosto de 2002, foram realizados 75 transplantes renais considerados de alto risco para rejeição (criança, doador cadáver, retransplante, doador vivo não relacionado, reatividade contra painel > 30%), que receberam como terapia de indução Basiliximab, na dose de 20mg no dia zero e no quarto dia de pós-operatório, com exceção das crianças com menos de 40kg, que tiveram a dose reduzida à metade. Foi feita análise retrospectiva deste grupo de pacientes, levando-se em consideração sexo, idade, raça, doença de base, tempo em diálise, tipo de doador, tempo de isquemia fria para os pacientes que receberam rim de doador cadáver, esquema de imunossupressão, reação adversa ao medicamento, incidência de rejeição, incidência e tempo de

Trabalho realizado na Unidade de Transplante Renal - Serviço de Nefrologia - Hospital Geral de Bonsucesso - Ministério da Saúde - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

¹ Médico Nefrologista;

² Mestre em Nefrologia;

³ Doutor em Nefrologia.

Endereço para correspondência: Dra. Deise Monteiro de Carvalho - Av. Sernambetiba, 3300 - Bloco 2 - Apto. 202 - Barra da Tijuca - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22630-010 - Fone/Fax: (21) 2491-5482 / (21) 2561-5073 - E-mail: deisemc@cybernet.com.br

Recebido em: 30.06.2003

Aceito em: 20.01.2005

aparecimento de infecção, sobrevida do paciente, causas de perda e sobrevida do enxerto. A Comparação entre as médias foi realizada pelo teste t de Student. A análise das proporções foi feita pelo χ^2 (Fisher ou Yates conforme o indicado).

RESULTADOS

Dos 75 receptores analisados, a idade variou entre 8 e 67 anos, com média de $40,5 \pm 13,6$ anos. A maioria era do sexo masculino (54,4%) e da raça branca (60%). A doença de base mais freqüente foi glomerulonefrite crônica (36,4%); seguida por nefrosclerose (28,4%); pielonefrite crônica (13,5%); doença policística (6,8%); diabetes mellitus (2,2%) e outras causas (12,2%).

Quanto ao doador 57,3% (n= 43) foi doador cadáver (DC); 18,6% (n= 14) doador vivo não aparentado (DVNR); 24,0% (n= 18) doador vivo aparentado compreendendo 17,3% haplo-idêntico (DVH) (n=13 sendo 09 crianças e 04 retransplantes) e 6,6% (n= 5) doadores com HLA distintos (DVD).

Neste grupo de pacientes, o tempo médio de permanência em diálise pré Tx foi de $6,3 \pm 4,6$ anos, tempo prolongado devido ao grande número de receptores de rim de doador cadáver no grupo. Observou-se também que o tempo de isquemia fria nos receptores de rim de doador cadáver variou de 11 a 36 horas, com média de $25 \pm 8,5$ horas. Os dados demográficos podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas dos receptores de transplante renal.

Idade	8-67 anos (média = 40 ± 6)	
Sexo	Masculino 54,4% (n=40) Feminino 45,6% (n=35)	
Raça	Branca 60% (n=45) Não Branca 40% (n=30)	
Tipo de doador	DC 57,3% (n=42) DVNR 18,9% (n=13) DVR 24,4% (n=18)	DVH - 13 (17,3 %) DVD - 5 (6,6%)
HLA (nº mismatches)	I - 1 II - 2 III - 9 IV - 5 V - 4 VI - 7 Não realizado - 47*	

* Neste período não era tipado o doador cadáver.
DC = doador cadáver, DVNR = doador vivo não-aparentado,
DVH = doador vivo haplo, DVD = doador vivo distinto.

Nesta série de casos, o esquema imunossupressor mais utilizado foi tacrolimus (Tac), micofenolato mofetil (MMF) e prednisona (Pred) em 50,8% dos pacientes; Ciclosporina (CyA), MMF e Pred em 33,3% ; Azatioprina (AZA), CyA e Pred em 13,3; MMF, Rapamicina e Pred em 2,6%.

Em relação às possíveis complicações ou efeitos colaterais do uso do Basiliximab foi observado que infecções que necessitaram tratamento medicamentoso ocorreram em 53 pacientes, sendo a do trato urinário (38,7%) a mais prevalente, seguida de

citomegalovirose (14,7%), infecção das vias aéreas superiores - IVAS (8%), pneumonia comunitária (6,6%), infecção da incisão cirúrgica (4%), septicemia (1,3%) e outras (10%). O tempo de aparecimento das infecções foi em média $2,27 \pm 1,8$ meses. A distribuição dos episódios de infecção segundo o esquema imunossupressor pode ser vista nas tabelas 2a-2c. O único evento adverso ocorrido foi crise convulsiva em uma criança, imediatamente após a injeção de basiliximab.

Tabela 2 – complicações (nº de casos) segundo esquema imunossupressor

Tabela 2a – Infecção*

	presente	ausente
aza + cya + pred	3	6
cya + mmf + pred	14	11
tac + mmf + pred	19	20

Tabela 2b – Infecção do trato urinário*

	presente	ausente
aza + cya + pred	2	7
cya + mmf + pred	5	20
tac + mmf + pred	11	28

Tabela 2c – Infecção por CMV*

	presente	ausente
aza + cya + pred	0	9
cya + mmf + pred	5	20
tac + mmf + pred	4	35

Tabela 2d – Rejeição aguda*

	presente	ausente
aza + cya + pred	3	6
cya + mmf + pred	7	18
Tac + mmf + pred	6	33

* Diferenças estatisticamente não significativas.
Todos os pacientes receberam basiliximab. Aza = azatioprina, cya = ciclosporina, pred = prednisona, mmf = micofenolato mofetil e tac = tacrolimus.

Quanto ao enxerto, a avaliação da função renal no 1º, 3º e 6º meses pós Tx, a média da creatinina sérica foi $1,8 \pm 0,2$ mg/dl, $1,3 \pm 0,1$ mg/dl e $1,3 \pm 0,1$ mg/dl respectivamente e a incidência de episódios de rejeição aguda foi de 17,6%, sendo que nenhum córtico-resistente. A única perda de enxerto ocorreu nos primeiros seis meses e foi devida a problema técnico. A distribuição dos episódios de rejeição segundo o esquema imunossupressor pode ser vista na tabela 2d. A sobrevida do paciente em seis meses foi de 97,6%, tendo havido dois óbitos: um após cinco meses devido à septicemia e outro após seis meses em decorrência de complicações anestésicas durante cirurgia para tratamento de linfocele, ambos com rim funcionante.

DISCUSSÃO

Ao se instituir uma nova terapêutica imunossupressora, a principal preocupação é que a medicação seja capaz de reduzir a taxa de rejeição sem aumentar a incidência de infecção. No nosso estudo, a adição de Basiliximab aos esquemas imunossupressores não acarretou uma maior incidência de infecção do que o relatado na literatura para receptores de transplante renal que não receberam indução. Observamos infecção em 70,6% dos pacientes, enquanto que vários estudos mostraram incidência de infecção em pacientes não-induzidos de 86% dos casos, 73%, 70% e 65%.⁸ Os mesmos estudos mostraram incidência de infecção nos pacientes induzidos

respectivamente de 84%, 74,5%, 62,7% e 65,4%.⁸ Embora a proporção de episódios de infecção geral, infecção por CMV ou rejeição aguda tenham sido maiores nos pacientes que receberam ciclosporina do que nos que receberam tacrolimus, as diferenças não foram estatisticamente significantes. De forma diversa, os pacientes que receberam tacrolimus tiveram mais infecção urinária e, novamente, não houve diferença estatística entre os grupos.

Quanto à rejeição, no presente estudo foi detectada uma incidência de 17,6% enquanto que nos trabalhos supra citados foi de 43,9%, 45,6%, 26,5% e 29,0%, respectivamente, nos pacientes sem indução⁸ e de 29,8%, 32,9%, 15,2% e 18,4% naqueles induzidos com Basiliximab,⁸ colocando nossos resultados dentro de uma média observada internacionalmente.

CONCLUSÃO

Considerando-se que esse grupo era constituído por pacientes de maior risco para rejeição e perda do enxerto devido ao grande número de receptores de DC (com TIF elevado), DVNR, DVD, crianças, retransplantes, pacientes hipersensibilizados, de raça negra e com tempo prolongado de tratamento dialítico (receptores de DC que estavam em lista de espera) concluímos que o Basiliximab foi seguro e eficaz na profilaxia da rejeição e que não houve aumento da incidência de infecção.

ABSTRACT

Objective: To evaluate if Basiliximab, a chimeric monoclonal antibody that blocks interleukin-2 receptor, is safe and effective in preventing acute rejection in high risk renal transplant recipients that were received a kidney allograft between august/1999 and august/2002. **Methods:** We analyzed 75 high-risk renal transplants. All patients received 20mg of Basiliximab on day zero and on day four post-transplant except children under 40kg that received 10 mg on both days. Sex, age, race, cause of end stage renal dysfunction, type of donor, dialysis vintage, immunosuppression regimen, side effects, incidence of rejection, incidence of infections, graft and patient survival were analyzed. **Results:** Infection rate was 70,6% and the most frequent site was urinary tract (38,7%). The time of appearance was $2,27 \pm 1,8$ months. Rejection episodes were diagnosed in 17,6% of the patients, with good answer to steroid therapy. The only important side effect occurred in a child: seizure. One patient lost the graft due to technical problem and two died with good graft function. The patient survival rate at 6 months a was 97,6%. **Conclusion:** Basiliximab use was safe and effective in the prevention of acute rejection in high-risk renal transplant recipients.

Key words: Efficacy, Prophylaxis, Rejection, Renal transplantation, Basiliximab.

REFERÊNCIAS

1. Waldman TA, O'Shea J. The use of antibodies against the IL-2 receptor in transplantation. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 507-512.
2. Mulloy LL, Wright F, Hall ML, Moore M. Simulect (basiliximab) reduces acute cellular rejection in renal allografts from cadaveric and living donors. *Transplant Proc* 1999; 31:1210-1213.
3. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003; 3: 306-311.
4. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 1997; 350:1193-1198.
5. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 276-284.
6. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, et al.; Simulect Phase IV Study Group. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72:1261-1267.
7. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L, et al.; Simulect International Study Group. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 37-43.
8. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 326:789.