

Como citar este artigo:

Machado FP, Vicari AR, Spuldaro F, Castro Filho JB, Manfro RC. Monitoramento da terapia com anticorpo policlonal antilinfócitos T em transplantados renais: comparação da contagem de células T CD3⁺ e de linfócitos totais. *einstein* (São Paulo). 2018;16(4):eAO4278. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2018AO4278

Autor correspondente:

Roberto Ceratti Manfro
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
Largo Eduardo Zaccaro Faraco
CEP: 90035-903 – Porto Alegre, RS, Brasil
Tel.: (51) 3359-8295
E-mail: rmanfro@hcpa.edu.br

Data de submissão:

3/10/2017

Data de aceite:

30/4/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2018

Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

ARTIGO ORIGINAL

Monitoramento da terapia com anticorpo policlonal antilinfócitos T em transplantados renais: comparação da contagem de células T CD3⁺ e de linfócitos totais

Polyclonal anti T-lymphocyte antibody therapy monitoring in kidney transplant recipients: comparison of CD3⁺ T cell and total lymphocyte counts

Fabiani Palagi Machado^{1,2}, Alessandra Rosa Vicari², Fábio Spuldaro², João Batista Saldanha de Castro Filho^{1,2}, Roberto Ceratti Manfro^{1,2}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2018AO4278

RESUMO

Objetivo: Investigar a correlação entre a contagem de linfócitos totais e células T CD3⁺ no sangue periférico em receptores de transplante renal submetidos a tratamento com globulina antitimocitária, e discutir resultados relacionados. **Métodos:** Estudo retrospectivo de centro único envolvendo 226 pacientes submetidos a transplante renal entre 2008 e 2013 e tratados com globulina antitimocitária, para fins de indução ou tratamento de rejeição celular. As doses foram ajustadas de acordo com a contagem de células T CD3⁺ ou linfócitos totais no sangue periférico. **Resultados:** No total, 664 amostras pareadas foram analisadas. O coeficiente de correlação de Spearman para as amostras em geral foi de 0,416 ($p < 0,001$) e o coeficiente Kappa, de 0,267 ($p < 0,001$). Os parâmetros diagnósticos estimados com base na contagem de linfócitos totais foram recalculados, empregando-se o número de células T CD3⁺ (padrão-ouro) e adotando-se o ponto de corte > 20 células/mm³. **Conclusão:** A contagem de linfócitos totais no sangue periférico não substitui a contagem de células T CD3⁺ enquanto estratégia de monitorização da terapia à base de globulina antitimocitária.

Descritores: Transplante de rim; Imunossupressão; Linfócitos T; Monitorização imunológica; Complexo receptor-CD3 de antígeno de linfócitos T

ABSTRACT

Objective: To investigate the correlation between total lymphocyte and CD3⁺ T cell counts in peripheral blood in renal transplant patients treated with anti-thymocyte globulin, and discuss related outcomes. **Methods:** A single-center, retrospective study involving 226 patients submitted to kidney transplant between 2008 and 2013, and treated with anti-thymocyte globulin for induction or treatment of cellular rejection. Doses were adjusted according to CD3⁺ T cell or total lymphocyte counts in peripheral blood. **Results:** A total of 664 paired samples were analyzed. The Spearman's correlation coefficient was 0.416 ($p < 0.001$) for all samples combined; the overall Kappa coefficient was 0.267 ($p < 0.001$). Diagnostic parameters estimated based on total lymphocyte counts were also calculated using the number of CD3⁺ T cells (gold standard),

with a cut off of >20 cells/mm³. **Conclusion:** Total lymphocyte and CD3⁺ T cell counts in peripheral blood are not equivalent monitoring strategies in anti-thymocyte globulin therapy.

Keywords: Kidney transplantation; Immunosuppression; T-lymphocytes; Monitoring, immunologic; Receptor-CD3 complex, antigen, T-cell

INTRODUÇÃO

Atualmente, o transplante renal é o tratamento de eleição para pacientes bem selecionados que sofrem de doença renal crônica terminal. Comparado à diálise de manutenção, o transplante melhora a qualidade de vida e reduz a mortalidade. Ao longo das últimas décadas, os avanços da terapia imunossupressora, dos métodos diagnósticos e terapêuticos, e das técnicas cirúrgicas se traduziram em melhora da sobrevida dos pacientes e da função do enxerto, fazendo do transplante uma alternativa com boa relação custo-efetividade.⁽¹⁾ A maior compreensão dos aspectos envolvidos na resposta imunológica ao aloenxerto mostrou que os linfócitos T desempenham papel fundamental no processo de rejeição celular aguda.⁽²⁾ As terapias imunossupressoras disponíveis promovem controle eficaz da resposta ao aloenxerto mediada por células T, sendo a terapia baseada na depleção de anticorpos muito utilizada na fase inicial do transplante, principalmente em pacientes de alto risco imunológico. Além disso, tais agentes também são indicados no tratamento de pacientes com formas graves de rejeição aguda.⁽³⁾

Nas duas últimas décadas, a globulina antitimocitária (ATG) vem sendo empregada na profilaxia e no tratamento da rejeição aguda do aloenxerto,⁽⁴⁾ promovendo redução importante da incidência de retardo da função do enxerto, melhora da função precoce e diminuição do tempo de hospitalização.⁽⁵⁾ A ATG é um agente antilinfocitário policlonal, que contém ampla gama de anticorpos específicos para epítopos de células T, que induzem uma depleção rápida e profunda de linfócitos T CD3⁺ no sangue periférico.⁽⁶⁾ Inicialmente, o amplo uso de doses ajustadas com base apenas no peso corporal, aliado à ocorrência de efeitos colaterais, foi causa frequente de imunossupressão excessiva. Estratégias de monitoramento foram, então, desenvolvidas para minimizar os efeitos colaterais e os custos do tratamento, sem comprometimento da eficácia. Atualmente, recomenda-se a monitorização com base na contagem de linfócitos no sangue periférico, que pode ser realizada estimando-se o número absoluto de linfócitos entre os leucócitos periféricos ou contando-se as células T CD3⁺ neste mesmo compartimento.⁽⁷⁾ A primeira estratégia tem a evidente vantagem de ser simples e ba-

rata, enquanto a segunda é mais precisa.⁽⁸⁾ Este estudo foi concebido para determinar se a contagem total de linfócitos e de células T CD3⁺ no sangue periférico são equivalentes enquanto estratégias de monitorização da dosagem de ATG.

OBJETIVO

Investigar a correlação entre a contagem total de linfócitos e a de células T CD3⁺ no sangue periférico em pacientes submetidos a transplante renal tratados com globulina antitimocitária, e discutir os resultados relacionados.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, número do parecer 1.152.441, CAAE: 42923714.9.0000.5327, dispensando a necessidade de obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Um total de 667 transplantes isolados de rim foi realizado em receptores adultos em nossa instituição entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013. Destes, 526 (78,9%) envolveram órgãos de doadores falecidos e 141 (21,1%), de doadores vivos. As indicações para terapia de indução com ATG foram risco imunológico (painel de reatividade de anticorpos - PRA >50 ; presença de anticorpos doador específico (ADE) determinada por meio da plataforma Luminex[®]; doador com insuficiência renal aguda e creatinina sérica terminal $\geq 2,0$ mg/dL; e tempo de isquemia fria (TIF) >24 horas. As indicações para uso o terapêutico de ATG foram a rejeição esteroide-resistente e a rejeição celular aguda, com índice Banff $\geq 2A$. Duas ou mais doses de anticorpos policlonais depletoras de células T foram administradas a 201 (30,1%) pacientes em regime de indução e a 25 (3,7%) em regime de tratamento da rejeição aguda grave.

Pacientes que foram a óbito nas primeiras 24 horas após o transplante; receberam menos de duas doses de ATG; e receptores de menos de 18 anos de idade foram excluídos da análise.

Pacientes de alto risco imunológico foram submetidos a regime de indução com quatro doses de 1,5mg/kg de ATG. Nos demais casos, o ATG foi administrado até que os níveis de creatinina sérica do paciente chegassem a 2,5mg/dL ou até um máximo de quatro doses – o que ocorresse primeiro. A administração de tacrolimo foi introduzida no dia em que cada paciente recebeu a última dose de ATG.

A primeira dose de ATG foi administrada durante a cirurgia e as subseqüentes de acordo com a contagem de células T CD3⁺, adotando-se o parâmetro de

>20 células/mm³. Nos casos de rejeição, o ATG foi administrado na dose de 1,5mg/kg, sendo as doses subsequentes ajustadas, de acordo com a contagem de células T CD3⁺, por 7 a 14 dias, dependendo da gravidade da rejeição e da resposta do enxerto ao tratamento. A contagem de leucócitos e das células T CD3⁺ foi realizada diariamente.

Todos os receptores foram medicados com corticosteroides, micofenolato de sódio e agente inibidor de calcineurina, geralmente tacrolimo. O efeito imunomodulador da ATG foi monitorado com base na contagem de células T CD3⁺ e/ou linfócitos totais no sangue periférico.

O número absoluto de linfócitos periféricos foi determinado a partir da contagem automatizada de leucócitos (Sysmex XE-5000, Sysmex Corporation, Japão), realizada segundo as instruções do fabricante. A contagem de células T CD3⁺ no sangue periférico foi realizada por citometria de fluxo (FACSCanto™ II, BD Bioscience, EUA), empregando-se anticorpos monoclonais anti-CD45 (anti-CD45/FITC conjugado, BD Bioscience, Beckman Coulter, Exbio, Inc.) e anti-CD3 (anti-CD3/PE conjugado, BD Bioscience, Beckman Coulter, Exbio, Inc.).

Aproximadamente 4mL de sangue periférico foram coletados em tubos contendo EDTA; as células foram, então, marcadas com os anticorpos descritos acima e submetidas à citometria de fluxo, com aquisição de até 200 mil eventos e análise por meio do *software* Infinicyt™ (Cytognos SL, Espanha). Os linfócitos T CD3⁺ foram identificados com base no fenótipo CD45^{hi}/CD3⁺, e a porcentagem de células CD3⁺ foi calculada a partir do número de leucócitos (células CD45⁺).

Análise estatística

A análise descritiva de frequência e os dados demográficos estão expressos na forma de média±desvio padrão, mediana ou porcentagem. A análise estatística foi realizada por meio dos programas SAS, versão 9,4 e *Statistical Package of the Social Science* (SPSS), versão 18. Os dados foram analisados com base no coeficiente de correlação de Spearman e no coeficiente de Kappa. Uma curva Característica de Operação do Receptor (COR) foi gerada para análise dos parâmetros diagnósticos. Curvas de sobrevida foram construídas pelo método Kaplan-Meier. O nível de significância adotado foi de 5% (p<0,05).

RESULTADOS

As características demográficas e relacionadas ao transplante são apresentadas na tabela 1. A terapia profilática

Tabela 1. Características demográficas dos receptores e doadores, e variáveis relacionadas ao transplante

Características e variáveis	Resultados
Características dos receptores	
Idade, anos	46,3±13,5
Sexo masculino	115 (50,9)
Etnia	
Branco/não branco	179 (79,2)/47 (20,8)
Doença renal primária	
Hipertensão	55 (24,3)
<i>Diabetes mellitus</i>	25 (11,1)
DRPA	22 (9,8)
Glomerulonefrite	20 (8,9)
Uropatia obstrutiva e refluxo	8 (3,5)
Outros	8 (3,5)
Desconhecido	88 (38,9)
Características dos doadores	
Doador	
Falecido	192 (85)
Vivo	34 (15)
Idade do doador, anos	42,6±17,3
DCE	83 (36,7)
Incompatibilidade HLA-ABDR	3,1±1,2
Variáveis relacionadas ao transplante	
Pico PRA classe I (mediana P25-75)	23,5 (0-67)
Pico PRA classe II (mediana P25-75)	18,5 (0-50,3)
Último PRA classe I	11,0 (0-55)
Último PRA classe II	5 (0-35,3)
Compatibilidade do doador vivo	
HLA idêntico	1 (2,9)
1 haplotipo	29 (85,3)
0 haplotipo	3 (8,9)
Não relacionado (cônjuge)	1 (2,9)

Resultados expressos como média±desvio padrão, n (%) e mediana (percentil 25-75).

DRPA: doença renal policística do adulto; DCE: doador de critério expandido; HLA: antígeno leucocitário humano; ABDR: antígeno leucocitário humano classe I (A e B) e classe II (DR); PRA: reatividade contra painel de anticorpos.

ca com ATG foi empregada em 201 pacientes e a terapêutica, em 25. Os receptores na amostra considerada eram de meia-idade, predominantemente caucasianos e com distribuição equivalente de sexo; a maioria recebeu enxertos de doadores falecidos. A ATG foi administrada com fins profiláticos em 158 pacientes (78,6%) de alto risco imunológico (PRA elevado, presença de ADE ou prova cruzada positiva na citometria de fluxo), 40 pacientes (19,9%) com TIF >24 horas e 3 receptores (1,5%) de enxertos obtidos de doadores com insuficiência renal aguda. O uso terapêutico do ATG se restringiu ao tratamento de 13 pacientes (52%) com índice Banff ≥2A e 12 pacientes (48%) com rejeição esteroide-resistente.

A dose profilática cumulativa média de ATG administrada foi de 5,6±1,3mg/kg e a dose terapêutica cumu-

lativa média de $7,2 \pm 3,4$ mg/kg; a dose cumulativa média por paciente foi de $5,8 \pm 1,7$ mg/kg. Sete pacientes (3,1%) receberam duas doses de ATG, 52 (23%) receberam 3 doses, 113 (50%) receberam 4 doses e 54 (23,9%) receberam 5 ou mais doses.

Contagens pareadas de linfócitos totais e células T CD3⁺ estavam disponíveis para 664 amostras coletadas de 226 receptores de transplante renal tratados com ATG com fins de indução ou tratamento de rejeição aguda. A correlação entre a contagem total de linfócitos e de células T CD3⁺ pode ser apreciada na figura 1.

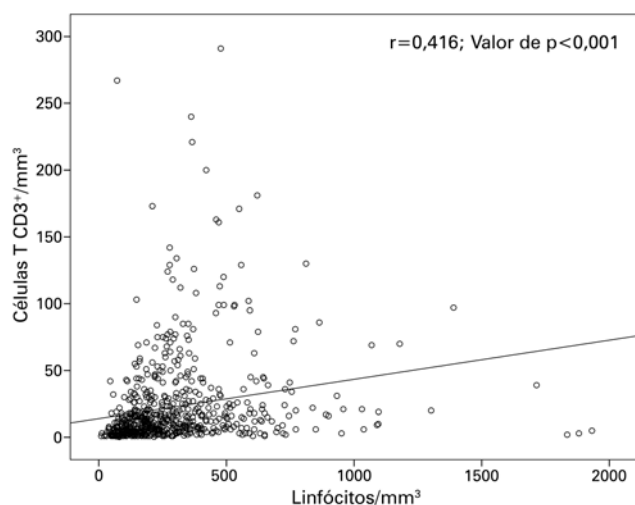


Figura 1. Correlação entre contagens de células T CD3⁺ e linfócitos totais

O coeficiente de correlação de Spearman foi de 0,41 ($p < 0,001$) para o total de amostras, de 0,43 ($p < 0,001$) para amostras coletadas de pacientes submetidos à terapia de indução, e de 0,28 ($p < 0,005$) para amostras coletadas de pacientes que receberam ATG terapêutico. O coeficiente de Kappa foi de 0,27 ($p < 0,001$) para as amostras em geral, de 0,28 ($p < 0,001$) para amostras coletadas de pacientes submetidos à terapia de indução com ATG e de 0,15 ($p = 0,081$) para amostras coletadas de pacientes que receberam ATG terapêutico. O melhor ponto de corte para contagem de linfócitos foi de 256 (curva COR), com sensibilidade de 66,8% e especificidade de 66,9% (área sob a curva – ASC: 0,71; intervalo de confiança de 95% – IC95% 0,67-0,75). A sensibilidade e o valor preditivo negativo aumentaram quando pontos de corte mais baixos para linfócitos periféricos foram adotados em conjunto com contagens de células T CD3⁺ < 20 células/mm³. Entretanto, esta relação se traduziu em prejuízo importante da acurácia, conforme mostrado na tabela 2.

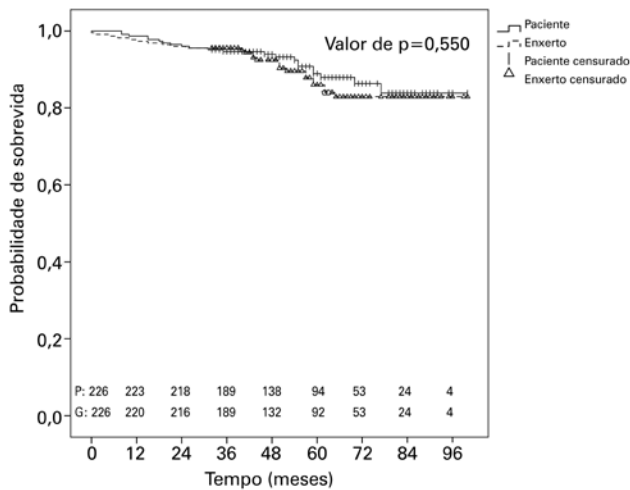
Tabela 2. Parâmetros diagnósticos de acordo com a contagem total de linfócitos no sangue periférico

Ponto de corte para linfócitos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
300	55,4	73,4	47,7	79,0	67,9
256	66,8	66,5	46,6	82,1	66,6
200	79,7	53,5	42,8	85,8	61,4
150	89,6	37,0	38,3	89,1	53,0
100	98,0	19,7	34,8	95,8	43,5

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

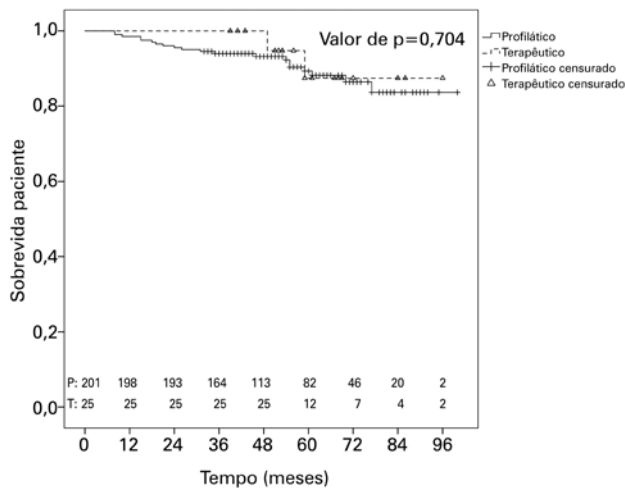
Nenhum paciente foi diagnosticado com rejeição aguda durante o tratamento profilático com ATG. Ao curso de ATG ser finalizado, 39 pacientes (19,4%) que receberam a droga em regime de indução desenvolveram rejeição aguda. Destas, 23 foram rejeições celulares, 14 rejeições foram mediadas por anticorpos e 2 rejeições mistas. Dez pacientes apresentaram um segundo episódio de rejeição e dois, três episódios. Em todos os pacientes com rejeições recorrentes, a ATG fora indicada devido ao alto risco imunológico.

A sobrevida geral de pacientes e enxertos pode ser apreciada na figura 2. As taxas de sobrevida dos pacientes e enxertos foram de 98,7% e 97,8% após 1 ano, e de 88,8% e 87,4% após 5 anos, respectivamente. A sobrevida dos pacientes, de acordo com a indicação da terapia à base de ATG, encontra-se ilustrada na figura 3. A taxa de sobrevida de pacientes que receberam ATG com fins de indução foi de 98,5% após 1 ano e de 89,2% após 5 anos, enquanto que a dos que receberam a droga com fins terapêuticos foi de 100% após 1 ano, e 87,4% após 5 anos. A figura 4 mostra a sobrevida dos enxertos, de acordo com a indicação da terapia à base de ATG. Nos casos em que a droga foi indicada para indução, a sobrevida do enxerto foi de 97,5% e 100% em 1 e 5 anos, respectivamente, contra 88,2% e 81,7% em casos de indicação terapêutica. A tabela 3 descreve os parâmetros relacionados à função do enxerto 6 e 12 meses após o transplante, de acordo com a indicação da terapia à base de ATG. Em ambos os momentos, houve discreta melhora da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de acordo com a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), independente da indicação. Nos pacientes com rejeição aguda, a concentração mediana basal de creatinina sérica (início da terapia com ATG) foi de 2,9 mg/dL (P25-75: 2,0-6,3), com valores de pico de 3,4 mg/dL (P25-75: 2,5-7,4) durante o tratamento e queda para 2,4 mg/dL (P25-75: 1,7-4,0) ao final do mesmo.



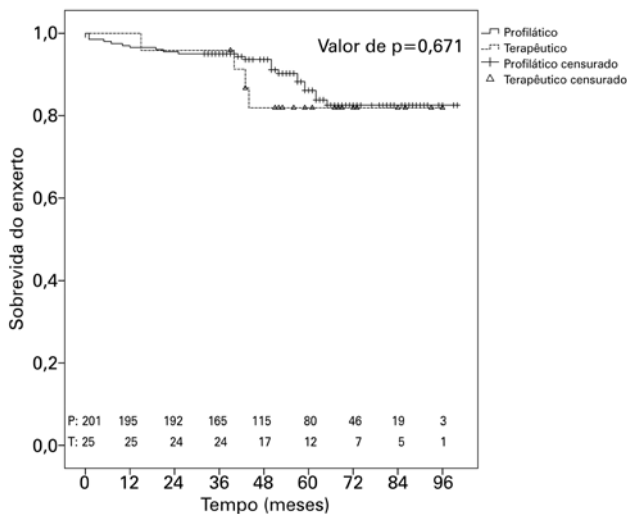
P: paciente; E: enxerto.

Figura 2. Sobrevida geral estimada (Kaplan-Meier) dos pacientes e enxertos avaliados



P: profílató; T: terapêutico.

Figura 3. Sobrevida estimada (Kaplan-Meier) dos pacientes, de acordo com a indicação de uso da globulina antitimocitária



P: profílató; T: terapêutico.

Figura 4. Sobrevida estimada (Kaplan-Meier) dos enxertos, de acordo com a indicação de uso da globulina antitimocitária

Tabela 3. Parâmetros funcionais do enxerto renal, de acordo com a indicação de uso da globulina antitimocitária

	Resultados	
	6 meses	12 meses
ATG profilático, n=201		
Creatinina sérica	1,4 (1,2-2,0)	1,4 (1,1-1,8)
TFG estimada por CKD-EPI	49,7±23,7	54,3±24,6
RPC	1,4 (1,2-2,0)	1,4 (1,1-1,8)
ATG terapêutico, n=25		
Creatinina sérica	1,6 (1,3-2,2)	1,6 (1,1-2,6)
TFG estimada por CKD-EPI	45,4±17,4	47,4±21,3
RPC	0,15 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,5)

Resultados expressos por mediana (percentil 25-75) e média±desvio padrão.

TFG: taxa de filtração glomerular; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; RPC: relação proteína-creatinina; ATG: globulina antitimocitária.

DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo de coorte não controlado investigou a correlação da contagem de células T CD3+ e de linfócitos totais na monitoração da dosagem de anticorpos policlonais anticélulas T. Ao contrário da citometria de fluxo, que determina o número de células T com precisão, a contagem de linfócitos no sangue periférico não discrimina células B, T, *natural killers* (NK) e outras células linfóides inatas. Daí a hipótese de a citometria de fluxo ser mais adequada para a monitorização do que a contagem de linfócitos no sangue periférico.

Os anticorpos policlonais anticélulas T vêm sendo usados em receptores de transplantes há décadas, tanto para indução quanto para tratamento de episódios agudos de rejeição.⁽⁹⁾ A terapia de indução tem por objetivo suprimir as respostas humorais e celulares, de forma a evitar a rejeição aguda. A ATG de coelhos, os bloqueadores do receptor de interleucina (IL) 2, e os anticorpos monoclonais anti-CD-52 são os anticorpos mais empregados na indução de receptores de transplante de órgãos. Hoje em dia, em torno de 80% dos centros de transplante dos Estados Unidos empregam a terapia de indução, principalmente à base de anticorpos policlonais anticélulas T.⁽¹⁰⁾ Em linhas gerais, trata-se de xenoproteínas produzidas mediante injeção de timócitos, linfoblastos e linfócitos humanos em animais (geralmente coelhos), a partir das quais se obtêm imunoglobulinas purificadas.⁽¹¹⁾ Tais produtos podem ser utilizados como estratégia geral para quase todos os pacientes, ou de forma individualizada naqueles que apresentam alto risco imunológico, TIF prolongado, ou que receberam rins de doadores com lesões agudas (nestes últimos, com objetivo de se evitar a administração precoce de inibidores de calcineurina).⁽¹²⁾ Anticor-

pos policlonais anticélulas T também são indicados no tratamento da rejeição aguda do enxerto, seja como terapia primária ou terapia de resgate no caso de rejeições esteroide-resistentes.⁽¹³⁾ O uso da ATG agrega benefícios importantes ao transplante renal, incluindo baixas taxas de rejeição, melhora da sobrevida e da função do enxerto, e possível facilitação do desenvolvimento de células T regulatórias CD4⁺/CD25⁺/FOXP3⁺ implicadas nos mecanismos de supressão, além de melhor aceitação do enxerto.⁽¹⁴⁾ De acordo com análise abrangente recente, a indução à base de anticorpos parece trazer vantagens importantes, tanto do ponto de vista de custos quanto de desfechos do transplante renal, sendo a ATG o agente mais eficaz.⁽¹⁵⁾ Em contrapartida, o uso destes produtos pode induzir imunossupressão excessiva, aumentando os riscos de infecções oportunistas e enfermidades neoplásicas.^(16,17)

Em vista do uso da ATG e de seus efeitos biológicos, estratégias voltadas para a menor exposição do paciente sem comprometimento da eficácia do tratamento foram desenvolvidas, para substituir o emprego de doses fixas. Diversos regimes de administração foram propostos, de acordo com os efeitos biológicos sobre as células T.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Este tipo de estratégia foi proposto pela primeira vez há décadas por Cosimi et al., a fim de melhorar a eficácia do tratamento, e passou a ser o procedimento padrão desde então.⁽²¹⁾ Atualmente, a monitorização é realizada com base na contagem de células T CD3⁺ no sangue periférico, destacando-se a contagem por citometria de fluxo.^(22,23) Entretanto, diversos centros de transplante não dispõem desta ferramenta e empregam a contagem de linfócitos no sangue periférico como método alternativo de monitoramento da terapia à base de anticorpos policlonais anticélulas T.⁽²⁴⁾

A correlação entre a contagem de células T CD3⁺ e a contagem total de linfócitos no sangue periférico foi avaliada em estudos anteriores.^(25,26) Embora os pontos de corte adotados para avaliação das correlações entre a contagem de células T CD3⁺ e de linfócitos totais tenha variado entre os estudos, a maioria adotou o parâmetro de 20 células T CD3⁺/mm³ contadas por citometria de fluxo e 200 linfócitos periféricos/mm³.⁽²⁷⁾

Buchler et al., analisaram 302 pacientes de forma retrospectiva para avaliar a incidência de rejeição celular ao enxerto. Contagens de células T CD3⁺ >20 células/mm³ foram observadas em todos os 91 casos de rejeição. Em uma pequena amostra de pacientes, contagens de linfócitos periféricos inferiores a 200/mm³ coincidiram com contagens de células T CD3⁺ inferiores a 20 células/mm³.⁽²⁸⁾ Franco et al.,⁽²⁹⁾ avaliaram 298 amostras obtidas de 24 receptores de transplante renal medicadas com ATG, para fins de indução ou tratamento de rejeição aguda. Os pontos de corte adotados no estudo

foram de 10 células T CD3⁺/mm³ e <100 linfócitos periféricos/mm³, observando-se correlações significantes apenas nos dias 5 e 15 da terapia com ATG. Com base nestes resultados, os autores relataram discrepância importante entre os métodos.⁽²⁹⁾ Ata et al., analisaram dois grupos de pacientes submetidos à terapia de indução do transplante renal com ATG, nos quais a monitorização foi baseada na quantificação de linfócitos totais ou células T CD3⁺. No primeiro grupo, a instabilidade da imunomodulação foi maior, refletindo-se em necessidade de doses mais elevadas de ATG, a um custo mais alto. Não houve diferenças entre os grupos quanto à incidência de rejeição ou infecção nos 3 primeiros meses após o transplante. Segundo os autores, a monitorização da terapia com base na contagem de células T CD3⁺ tem boa relação custo-benefício e não há correlação entre este parâmetro e a contagem total de linfócitos.⁽³⁰⁾

Este estudo incluiu 226 pacientes submetidos a transplante renal tratados com anticorpos policlonais anticélulas T com fins preventivos ou terapêuticos. Nesta coorte, 664 amostras pareadas foram submetidas à citometria de fluxo e à contagem de linfócitos no sangue periférico. As correlações foram fracas e os índices de concordância, baixos, apesar da significância estatística obtida. Digno de nota, a manutenção das contagens de células T CD3⁺ abaixo de 20 células/mm³ (procedimento padrão) fez com que os parâmetros obtidos com o ponto de corte de 200 células/mm³ no sangue periférico fossem marcados por baixa especificidade e valor preditivo positivo, indicando que muitos pacientes teriam sido classificados de forma equivocada, em termos de modulação de células T CD3⁺. O melhor ponto de corte (curva COR) atingiu 66% de sensibilidade e especificidade. A redução do valor de corte para linfócitos aumentou a sensibilidade e o valor preditivo negativo, à custa de perdas significativas de especificidade e valor preditivo positivo. O aumento da taxa de falso-positivos poderia se traduzir em incremento desnecessário da terapia, com maiores riscos de efeitos colaterais importantes.

Os resultados deste estudo indicam que a depleção de linfócitos periféricos pode não ser estratégia adequada de monitorização da eficácia da terapia à base de ATG, devendo-se empregar a contagem de células T CD3⁺ por citometria de fluxo. Na ausência da citometria de fluxo, o clínico deve ser capaz de pesar as chances de infecção e rejeição, seja arriscando medicar pacientes modulados com ATG, com base em um ponto de corte mais baixo para linfócitos, ou arriscando não medicar pacientes não modulados com base em um ponto de corte mais elevado.

Este estudo tem algumas limitações, como desenho retrospectivo, abrangência unicêntrica, baixo número de amostras obtidas de pacientes sob tratamento para

rejeição e ausência de valores basais de células T CD3⁺ anteriores à administração de anticorpos anticélulas T. Entretanto, acreditamos que os achados apresentados sejam relevantes para a prática clínica e recomendamos a contagem de células T CD3⁺ por citometria de fluxo como método de eleição na monitorização da terapia com anticorpos policlonais anticélulas T.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que a substituição da contagem de células T CD3⁺ por citometria de fluxo pela contagem de linfócitos no sangue periférico não constitui estratégia adequada de monitorização e ajuste de dose na terapia com anticorpos policlonais anticélulas T, seja ela empregada com fins preventivos ou como forma de tratamento da rejeição aguda de aloenxertos renais.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Machado FP: <https://orcid.org/0000-0002-6308-0891>

Vicari AR: <https://orcid.org/0000-0003-3325-152X>

Spuldaro F: <https://orcid.org/0000-0002-4241-0871>

Castro Filho JB: <https://orcid.org/0000-0003-4719-2110>

Manfro RC: <https://orcid.org/0000-0001-8324-3734>

REFERÊNCIAS

- Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1451-62. Review.
- Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation*. 2006;82(5):593-602. Review.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-29. Review. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005;352(10):1056.
- Mueller TF. Mechanisms of action of thymoglobulin. *Transplantation*. 2007;84 Suppl 11:S5-10.
- Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(5):798-802.
- Naesens M, Berger S, Biancone L, Crespo M, Djamali A, Hertig A, et al. Lymphocyte-depleting induction and steroid minimization after kidney transplantation: a review. *Nefrologia*. 2016;36(5):469-80.
- Büchler M, Longuet H, Lemoine R, Herr F, Gatault P, Thibault G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of two different rabbit antithymocyte globulin dosing regimens: results of a randomized trial. *Transpl Immunol*. 2013;28(2-3):120-6.
- Shenton BK, Manas D, Dark J, Talbot D, Bell A. Immune monitoring of anti-thymocyte globulin (ATG) treatment in transplant patients. *Clin Appl Immunol Rev*. 2001;1(6):347-71.
- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1111-31.
- Padiyar A, Augustine JJ, Hricik DE. Induction antibody therapy in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(5):935-44. Review.
- Bishop G, Cosimi AB, Vaynow NK, Whelchel JD, Wortis HH. Effect of immunosuppressive therapy for renal allografts on the number of circulating sheep red blood cells rosetting cells. *Transplantation*. 1975;20(2):123-9.
- Buttigieg J, Julie BM, Sharma A, Halawa A. Induction Immunosuppression in High-risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(4):367-76. Review.
- Thomas F, Cunningham P, Thomas J, Gross U, Gaskins D, Sash C, et al. Superior renal allograft survival and decreased rejection with early high-dose and sequential multi-species antilymphocyte globulin therapy. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 3):1874-8.
- Lopez M, Clarkson MR, Albin M, Sayegh MH, Najafian N. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2844-53.
- Gharibi Z, Ayvaci MU, Hahsler M, Giacomini T, Gaston RS, Tanriover B. Cost-effectiveness of antibody-based induction therapy in deceased donor kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2017;101(6):1234-41.
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-9.
- Doycheva I, Amer S, Watt KD. De Novo Malignancies After Transplantation: Risk and Surveillance Strategies. *Med Clin North Am*. 2016;100(3):551-67. Review.
- Clark KR, Forsythe JL, Shenton BK, Lennard TW, Proud G, Taylor RM. Administration of ATG according to the absolute T lymphocyte count during therapy for steroid-resistant rejection. *Transpl Int*. 1993;6(1):18-21.
- Abouna GM, al-Abdullah IH, Kelly-Sullivan D, Kumar MS, Loose J, Phillips K, et al. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin induction in renal transplantation comparing a fixed daily dose with dose adjustment according to T cell monitoring. *Transplantation*. 1995;59(11):1564-8.
- Krasinskas AM, Kreisel D, Acker MA, Bavaria JE, Pochettino A, Kotloff RM, et al. CD3 monitoring of antithymocyte globulin therapy in thoracic organ transplantation. *Transplantation*. 2002;73(8):1339-41.
- Cosimi AB, Wortis HH, Delmonico FL, Russell PS. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients: importance of T cell monitoring. *Surgery*. 1976;80(2):155-63.
- Peddi VR, Bryant M, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, First MR. Safety, efficacy, and cost analysis of thymoglobulin induction therapy with intermittent dosing based on CD3+ lymphocyte counts in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation*. 2002;73(9):1514-8.
- Uber WE, Uber LA, VanBakel AB, Crumbley AJ 3rd, Pereira NL, Ikonomidis JS, et al. CD3 monitoring and thymoglobulin therapy in cardiac transplantation: clinical outcomes and pharmacoeconomic implications. *Transplant Proc*. 2004;36(10):3245-9.
- Gorrie M, Thomson G, Lewis DM, Boyce M, Riad HN, Beaman M, et al. Dose titration during anti-thymocyte globulin therapy: monitoring by CD3 count or total lymphocyte count? *Clin Lab Haematol*. 1997;19(1):53-6.
- Djamali A, Turc-Baron C, Portales P, Levenson G, Chong G, Clot J, et al. Low dose antithymocyte globulins in renal transplantation: daily versus intermittent administration based on T-cell monitoring. *Transplantation*. 2000;69(5):799-805.
- Clark K. Monitoring antithymocyte globulin in renal transplantation. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996;78(6):536-40.
- Mourad G, Morelon E, Noël C, Glotz D, Lebranchu Y. The role of Thymoglobulin induction in kidney transplantation: an update. *Clin Transplant*. 2012;26(5):E450-64. Review.
- Buchler M, Thibault G, al Najjar A, Valentin JF, Guerraoui A, Nivet H, et al. Monitoring of ATG therapy by flow cytometry and lymphocyte counts in renal transplantation. *Transplant Proc*. 1996;28(5):2817-8.
- Franco A, Álvarez L, Gimeno A, Sen ML, Muñoz C, Sánchez-Paya J, et al. Study of the correlation between two methods used to monitor thymoglobulin therapy in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1778-9.
- Ata P, Kara M, Özdemir E, Canbakan M, Gökçe AM, Bayraktar FA, et al. Monitoring of CD3(+) T-cell count in patients receiving antithymocyte globulin induction after cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(3):929-31.