

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição III

Capítulo 11

IMUNOLOGIA DOS TRANSPLANTES

GIORDANA NOVELLO FIOREZE¹
CAROLINA ANDRADE BISSANI¹
LUANA COLARES DOS SANTOS DA COSTA¹
PEDRO NUNES HUMMES¹
ALINE PIZZATO SALDANHA DE SOUZA¹
BEATRIZ PAGANIN GONÇALVES¹
ANITA SCHWEIG¹
ELISA WEIRICH BRAIDO¹
LARA OTÍLIA ANTONIAZZI KLEIN¹
LAURA FORTES RÜHLING¹
LEONARDO FERREIRA BOENO¹
MARIA ANTÔNIA SALDANHA¹
THIAGO BONATTO ARLAQUE¹
VICTORIA DA SILVA SERRATTE¹
LEONARDO VILIANO KROTH²

1. Discente – Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Rio Grande do Sul.

2. Docente – Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Rio Grande do Sul.

Palavras-chave
Transplantes; Resposta Imune; Rejeição.

DOI

10.59290/978-65-6029-197-3.11

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é um sistema complexo formado por diferentes órgãos e células circulantes que regulam muitos processos fisiológicos, como a homeostasia, resposta a infecções ou agentes estranhos (não-próprios), como um transplante de órgãos. Seu desbalanço pode resultar em patologias como doenças autoimunes.

O mecanismo pelo qual essa resposta ocorre depende do reconhecimento do que é próprio do organismo daquilo que é “estranho” pelas células imunes. Existem dois tipos de resposta imune: inata e adaptativa.

A inata é menos específica ao antígeno que está sendo reconhecido, sendo representada por células como os macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. A partir do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) pelos receptores “*toll-like*”, há a produção de células mediadoras da inflamação, como o TNF-alfa, IL-1 e IL-6, para recrutamento de novas células e propagação da resposta ao estresse tecidual.

A adaptativa é uma resposta mais específica. Compreendido, basicamente, pelos linfócitos T e B, juntamente com os anticorpos produzidos pelos plasmócitos (derivados de linfócitos B), esse padrão de resposta se constitui pelo reconhecimento do antígeno pelos linfócitos a partir do reconhecimento deles ligados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC).

O MHC é um termo que se refere a um complexo de genes que expressam proteínas que funcionam como apresentadoras de antígenos em humanos e animais. Quando queremos nos referir ao MHC, mais especificamente ao humano, descrevemos como antígeno leucocitário humano (HLA).

O HLA é um conjunto de genes de caráter codominante que se localizam no braço curto do cromossomo 6 e podemos dividi-los em três classes: MHC classe I, MHC classe II e MHC classe III. O MHC de classe III é ainda incerto quanto ao seu papel no sistema imune, portanto, não vamos nos deter a ele neste capítulo. Por outro lado, o MHC de classe I e II tem papel fundamental na resposta imune adaptativa.

O MHC de classe I possui três loci no cromossomo 6, e a partir de cada um desses loci há a expressão de uma proteína de membrana diferente, o HLA-A, HLA-B e o HLA-C. Da mesma forma, o MHC de classe II, com os loci HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR. Dessa forma, considerando que o ser humano possui dois cromossomos 6, um oriundo da parte paterna e outro materna, ao todo são 12 proteínas no MHC.

Há, no entanto, um grande polimorfismo entre cada locus de expressão do HLA. Dessa forma, há uma extensa combinação de possibilidades do conjunto de 12 proteínas que cada indivíduo expressa. Pensando nisso, além da função de apresentar antígenos para o seu sistema imune, as moléculas de HLA podem ser reconhecidas como aloantígeno quando em contato com o sistema imune de outra pessoa, como em um transplante de órgãos, pois o receptor não reconhece um ou mais antígenos do paciente doador.

Os linfócitos T do subtipo CD4, também conhecidos por “auxiliares”, identificam os antígenos pelo MHC de classe II, expresso pelas células apresentadoras de antígeno, como macrófagos e células dendríticas (constituintes da imunidade inata) e medeiam a resposta através de sinais de propagação de resposta àquele agente e ajuda na efetivação de outras células, como os linfócitos B e, por conseguinte, na produção de anticorpos contra esse antígeno e moléculas, como o sistema do complemento. Já os

linfócitos T CD8 reconhecem moléculas expressas pelo MHC de classe I, que estão na superfície de quase todas as células nucleadas. Esses linfócitos possuem atividade citotóxica, provocando a lise da célula.

No transplante de órgãos, a compatibilidade HLA doador-receptor é fundamental para a funcionalidade do enxerto. Como visto anteriormente, o grande polimorfismo entre os alelos do complexo na espécie humana faz com que haja a necessidade de avaliação de compatibilidade do HLA doador-receptor para evitar a rejeição, visto que aqueles antígenos do doador que são diferentes aos do receptor podem ser reconhecidos pelo sistema imune como agentes não-próprios e, portanto, indivíduos com conjunto HLA mais semelhante tem uma tendência a melhor sobrevivência do órgão. Paralelamente, a imunossupressão medicamentosa é um artifício utilizado para a manutenção do transplante ao diminuir as respostas imunológicas.

Diante do exposto, esse capítulo tem como objetivo discutir a relação entre a imunologia e o transplante de órgãos, tendo como pontos-chave a compatibilidade HLA entre doador e receptor, os padrões de rejeição que podem ocorrer, bem como a modulação imunológica pós-transplante.

MÉTODO

O capítulo foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica, realizada no mês de novembro de 2024, com o objetivo de analisar os principais pontos e características da imunologia em transplantes de órgãos. A pesquisa buscou estudos que relatassem o processo de rejeição aos enxertos e a imunologia por trás desse processo. Foram utilizadas as plataformas PubMed, DailyMed, SciELO, ScienceDirect, além do capítulo de *Imunologia do Transplante* do li-

vro de Abbas *et al.* (2023), buscando pelas palavras-chave: “Imunologia dos transplantes”, “compatibilidade HLA”, “mecanismos de rejeição” e “*crossmatch* por citometria de fluxo”.

Além disso, a pesquisa incorporou documentos especializados, como o *Manual de Doação e Transplantes* (2017), particularmente o Capítulo 10 sobre avaliação imunológica pré-transplante, e a revisão sistemática publicada em 2023 sobre incompatibilidade HLA em transplantes renais. Também foram incluídos artigos relevantes sobre o uso de protocolos de *crossmatch* por citometria de fluxo (Halifax e Halifaster), bem como estudos recentes sobre mecanismos de rejeição hiperaguda, aguda e crônica, e terapias imunossupressoras.

O processo de coleta de dados envolveu uma análise detalhada de estudos experimentais e clínicos mais recentes, com ênfase nas estratégias para prevenir e tratar a rejeição de aloenxertos, além de considerar os avanços nas técnicas de detecção de anticorpos doador-específicos e na modulação da resposta imune. As fontes foram selecionadas com base em sua relevância e rigor científico, com o intuito de proporcionar uma visão abrangente dos mecanismos imunológicos no contexto dos transplantes de órgãos e suas complicações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A imunologia dos transplantes envolve os padrões e mecanismos de rejeição dos aloenxertos, que são processos complexos mediados pela resposta imune adaptativa do receptor. Para que ocorra a rejeição, as moléculas presentes no enxerto precisam ser polimórficas, ou seja, apresentar variações entre indivíduos da mesma espécie (exceto em gêmeos idênticos), e possuem expressão codominante, o que significa que os genes responsáveis por codificar essas moléculas são herdados e expressos de for-

ma igual por ambos os pais. O transplante de células e tecidos entre indivíduos geneticamente diferentes resulta na rejeição do aloenxerto devido à presença de antígenos polimórficos no enxerto, que são diferentes das moléculas de MHC (complexo principal de histocompatibilidade) do receptor.

A resposta imunológica contra o aloenxerto pode ser desencadeada de duas maneiras: pelo reconhecimento direto ou indireto dos antígenos do enxerto. No reconhecimento direto, as moléculas de MHC do doador são exibidas intactas no enxerto e são reconhecidas diretamente pelas células T do receptor, sem a necessidade de processamento pelas células apresentadoras de antígenos (APCs). Esse tipo de resposta é altamente reativa e destrutiva, podendo envolver a ativação de células T CD4⁺ e CD8⁺, estimulando-se que entre 1% e 10% de todas as células T do receptor possam reagir contra as moléculas de MHC alogênicas presentes no enxerto. No reconhecimento indireto, as moléculas de MHC do doador são capturadas pelas APCs do receptor, que as processam e apresentam como peptídeos nas moléculas de MHC do receptor. Esse processo pode resultar em uma resposta imune mediada por linfócitos T CD4⁺ (pela apresentação das moléculas de MHC classe II) ou linfócitos T CD8⁺ (pela apresentação das moléculas de MHC classe I, no processo de apresentação cruzada ou *cross-priming*). O reconhecimento indireto geralmente ganha importância ao longo do tempo após o transplante, à medida que as células dendríticas do receptor substituem as do doador no aloenxerto. Além disso, essa resposta pode se iniciar nos linfonodos que drenam o enxerto.

Os anticorpos doador-específicos, produzidos por células B alorreativas ativadas por células T auxiliares, também desempenham um papel crucial na rejeição. Esses anticorpos, que são altamente específicos para os antígenos do

enxerto, geralmente reconhecem as moléculas de MHC classe I e II do doador presentes no aloenxerto. Os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ alorreativos desempenham papéis distintos na rejeição. As células T CD4⁺ se diferenciam em células efetoras produtoras de citocinas, que causam danos ao enxerto através da inflamação, simulando uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia (DTH). Já as células T CD8⁺ alorreativas se transformam em linfócitos citotóxicos (CTLs), que induzem a morte das células do enxerto, tanto diretamente quanto indiretamente.

A resposta imunológica mediada por anticorpos envolve a ativação do sistema complemento e de células como neutrófilos, macrófagos e células NK, que são recrutadas através da ligação ao receptor Fc dos anticorpos. A imunidade inata também tem papel fundamental na rejeição do aloenxerto, particularmente devido ao dano causado pela isquemia fria durante a preservação do órgão antes do transplante. Esse dano pode levar à expressão de DAMPs, que ativam respostas imunes inatas no enxerto e no receptor, gerando lesão adicional. Esse processo intensifica a resposta adaptativa, com migração de células T de memória alorreativas para o aloenxerto e ativação das APCs, que aumentam a expressão de coestimuladores e a produção de citocinas, resultando em maior ativação de linfócitos T naive alorreativos.

Os padrões de rejeição incluem três tipos principais: rejeição hiperaguda, rejeição aguda e rejeição crônica. Na rejeição hiperaguda, que ocorre entre minutos a horas após a anastomose dos vasos do receptor com o enxerto, a oclusão vascular trombótica é mediada por anticorpos preexistentes no sangue do receptor que se ligam aos antígenos endoteliais do enxerto, ativando o sistema complemento e provocando trombose intravascular e necrose isquêmica irreversível. Embora rara, a rejeição hiperaguda ainda pode ocorrer, geralmente em pacientes

com histórico de exposições prévias a aloantígenos, como transfusões sanguíneas, transplantes anteriores ou múltiplas gestações. Por isso, é fundamental monitorar pacientes em espera de transplante para a presença de anticorpos que possam reagir contra células sanguíneas de um possível doador.

Na rejeição aguda, a lesão do parênquima e dos vasos do enxerto ocorre devido à mediação de células T alorreativas e anticorpos. Os mecanismos principais envolvidos são a morte de células do enxerto por CTLs, inflamação induzida por citocinas secretadas por linfócitos T auxiliares e a ligação de aloanticorpos aos antígenos em células endoteliais vasculares, resultando em lesão endotelial, trombose intravascular e falha do enxerto.

A rejeição crônica, por sua vez, é a principal causa de falha de aloenxertos de órgãos vascularizados. A lesão predominante nesse tipo de rejeição é a oclusão arterial, que ocorre devido à proliferação de células musculares lisas na camada íntima das artérias, levando à isquemia e falha do enxerto. A ativação de células T alorreativas e a secreção de citocinas, especialmente o interferon-gama (IFN- γ), são fatores críticos para a proliferação dessas células musculares e o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, que diminuem a perfusão sanguínea no órgão transplantado e resultam na substituição do parênquima por tecido fibrótico não funcional.

As estratégias mais utilizadas no tratamento imunossupressor para prevenir a rejeição de aloenxertos envolvem terapia de indução com anticorpos monoclonais ou policlonais, bem como uma “terapia tríptica” baseada em inibidores de calcineurina (ICN), fármacos antiproliferativos e corticosteroides (ABTO, 2022). A terapia de indução, realizada no momento perioperatório, tem como objetivo evitar a rejeição aguda (HARDINGER & BRENNAN, 2024).

A escolha do agente utilizado depende do risco imunológico do paciente e do tipo de transplante realizado. Um dos agentes mais utilizados é a timoglobulina, um depletor de linfócitos que reduz significativamente a população de células T circulantes. Isso ocorre por meio de anticorpos policlonais que se ligam a vários marcadores de superfície das células T, incluindo CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR, cadeias pesadas de HLA Classe I e β 2-microglobulina. A ligação destes anticorpos resulta na depleção das células T circulantes, modulação da ativação das células T e inibição das respostas proliferativas a mitógenos (FDA, 2024).

Outro agente utilizado é o basiliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico que atua como antagonista do receptor de interleucina-2 (IL-2R). Ele se liga à subunidade alfa (CD25) do receptor de IL-2 em linfócitos T ativados, impedindo a ligação da IL-2 ao seu receptor e, consequentemente, bloqueando a ativação e proliferação dos linfócitos T, que são cruciais na resposta imune celular envolvida na rejeição do enxerto (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2024).

A terapia de manutenção, realizada após o transplante para prevenir a rejeição, consiste em uma combinação de agentes imunossupressores que diferem em seus mecanismos de ação. Essa combinação visa diminuir a morbidade e a mortalidade associadas a cada classe de agente, ao mesmo tempo em que aumenta a eficácia geral do tratamento por meio dos diferentes mecanismos de ação. Os esquemas específicos podem variar de acordo com o paciente, o centro de transplante e a área geográfica (HARDINGER & BRENNAN, 2024).

Entre os agentes utilizados na terapia de manutenção, estão os inibidores de calcineurina (ICN), como o tacrolimo e a ciclosporina. O tacrolimo se liga à proteína intracelular FKBP-12,

formando um complexo que se associa ao cálcio, calmodulina e calcineurina. Esse complexo inibe a atividade fosfatase da calcineurina, impedindo a desfosforilação e translocação de fatores nucleares que são essenciais para a transcrição de genes responsáveis pela ativação e proliferação de células T. Além disso, o tacrolimo suprime a produção de várias outras citocinas, incluindo IL-1 beta, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, interferon-gama, fator de necrose tumoral-alfa e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2024).

A ciclosporina, por sua vez, atua na via da calcineurina bloqueando a transcrição do RNAm da IL-2, o que inibe a proliferação de células T (ABTO, 2022).

Os antimetabólitos ou antiproliferativos, como o micofenolato sódico e o mofetil, são utilizados para reduzir a proliferação linfocitária. O componente ácido micofenólico inibe reversivelmente a enzima responsável pela mitose de linfócitos, ajudando a prevenir a rejeição em transplantes cardíacos, pulmonares, renais e hepáticos. A azatioprina age na inibição da proliferação clonal das células em divisão, por meio de citotoxicidade durante a resposta imunológica, deprimindo as reações celulares e mediadas por anticorpos. Ela é indicada para transplantes renal, pulmonar e cardíaco (ABTO, 2022).

Inibidores da MTOR, como o sirolimo e o everolimo, impedem a transdução do sinal do receptor de citocinas, causando um efeito sinérgico quando usados com inibidores de calcineurinas. Eles também preservam seletivamente o desenvolvimento de células T reguladoras e são indicados para uso de novo ou conversão em transplante renal e hepático (ABTO, 2022).

Os corticosteroides, como a prednisona e a prednisolona, são utilizados tanto para a indução quanto para a manutenção e o tratamento de

rejeições agudas, sendo a base da profilaxia no pós-operatório e no tratamento de rejeições em combinação com outros imunossupressores (ABTO, 2022).

Para o tratamento da rejeição aguda celular, os corticoides são utilizados como primeira linha, com pulsos de metilprednisolona. Em casos mais graves ou resistentes aos corticoides, pode-se utilizar a timoglobulina. No tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos, a plasmafereze é uma opção, pois remove anticorpos e outros fatores plasmáticos da circulação. Outra possibilidade é o uso de imunoglobulina intravenosa, que contém anticorpos provenientes de plasma humano saudável. Essa imunoglobulina separa frações de anticorpos por meio de múltiplos mecanismos, ajudando a tratar a rejeição mediada por anticorpos (ABTO, 2022).

CONCLUSÃO

O transplante de órgãos é um processo complexo que envolve uma resposta imunológica múltipla, cujos mecanismos de rejeição são influenciados pela interação entre os antígenos do aloenxerto e o sistema imunológico do receptor.

A compatibilidade HLA entre os envolvidos e o reconhecimento dos antígenos do enxerto desempenham papel importante para o sucesso ou rejeição do órgão.

A resposta imune pode se manifestar de formas diversas, como rejeição hiperaguda, aguda ou crônica, sendo fundamental o monitoramento contínuo dos pacientes, além de reconhecer sinais precoces de rejeição e para ajustar os planos terapêuticos.

O conhecimento dos processos de rejeição e a modulação da resposta imune são vitais para a melhoria dos resultados dos transplantes, com ênfase nas abordagens imunossupressoras que

buscam equilibrar a prevenção da rejeição com a minimização dos efeitos colaterais.

O uso de medicamentos como anticorpos monoclonais, inibidores de calcineurina e anti-proliferativos, bem como terapias específicas como plasmaferese, tem sido essencial para o controle das complicações imunológicas pós-

transplante. Apesar dos avanços no tratamento e no manejo da rejeição, a imunologia dos transplantes continua sendo um campo dinâmico, com muitos desafios e oportunidades para aprimorar os cuidados com os pacientes transplantados e expandir a longevidade e a funcionalidade dos aloenxertos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K. *et al.* Imunologia celular e molecular. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS - ABTO. Manual dos transplantes. Porto Alegre: Libretos, 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. Thymoglobulin. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/thymoglobulin>. Acesso em: 20 nov. 2024.

HARDINGER, K. & BRENNAN, D.C. Kidney transplantation in adults: maintenance immunosuppressive therapy. UpToDate, 2024.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Simulect: drug label information. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1af01887-b69d-444b-91ed-ebfe12784440>. Acesso em: 20 nov. 2024.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Prograf: drug label information. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7f667de1-9dfa-4bd6-8ba0-15ee2d78873b>. Acesso em: 20 nov. 2024.