

Módulo 1: O Desafio Fundamental – Aloimunidade e Histocompatibilidade

Introdução

Se na autoimunidade o desafio do sistema imunológico é manter a tolerância ao "próprio", na imunologia dos transplantes o desafio médico é o oposto: induzir tolerância a um "não-próprio" intencionalmente introduzido.

O sistema imune evoluiu precisamente para reconhecer e destruir qualquer tecido que não seja "próprio". Um órgão transplantado é, por definição, estranho. O processo de reconhecimento e ataque a um tecido de outro indivíduo da mesma espécie é chamado de **Aloimunidade**.

Tópico 1.1: O Conceito de Aloimunidade

Vamos definir a terminologia essencial:

- **Enxerto:** O tecido ou órgão que é transferido.
- **Hospedeiro (Receptor):** O indivíduo que recebe o enxerto.
- **Autoenxerto:** Transplante de um tecido do indivíduo para ele mesmo (ex: enxerto de pele de uma coxa para um braço). Não há rejeição.
- **Isoenxerto:** Transplante entre indivíduos geneticamente idênticos (gêmeos monozigóticos). Não há rejeição.
- **Aloenxerto (ou Alotransplante):** O foco desta apostila. É o transplante entre dois indivíduos geneticamente diferentes, mas da *mesma espécie* (ex: humano para humano). Este enxerto contém **aloantígenos**.
- **Aloantígenos:** São os抗ígenos (moléculas) do doador que diferem dos抗ígenos do receptor e são capazes de disparar uma resposta imune.
- **Alorreconhecimento:** O processo pelo qual o sistema imune do receptor reconhece os aloantígenos do doador como estranhos.

Tópico 1.2: A Barreira Absoluta – Grupos Sanguíneos (ABO)

A primeira e mais rígida barreira ao transplante de órgãos sólidos (como rim ou coração) não é o HLA, mas sim o sistema ABO.

- **O Problema:** Os抗ígenos A e B não são expressos apenas em hemácias. Eles são carboidratos expressos na superfície de virtualmente todas as células, incluindo, de forma crucial, as **células endoteliais** que revestem os vasos sanguíneos do órgão a ser transplantado.
- **Os Anticorpos Pré-formados:** Ao contrário de outros抗ígenos, nós possuímos anticorpos "naturais" (IgM, conhecidos como isoaglutininas) contra os抗ígenos ABO que não temos. Um indivíduo do tipo O tem anticorpos Anti-A e Anti-B em alta concentração no plasma.

- **Implicação Clínica (DCNs):** Realizar um transplante ABO incompatível (ex: doar um rim Tipo A para um receptor Tipo O) é uma **contraindicação absoluta** na maioria dos cenários.
- **Mecanismo da Lesão:** Segundos após a reperfusão do órgão (anastomose cirúrgica), os anticorpos Anti-A pré-formados do receptor ligam-se maciçamente ao endotélio do enxerto. Isso ativa imediatamente a via clássica do Complemento, levando à trombose intravascular disseminada, necrose isquêmica e destruição do órgão em minutos ou horas. Este processo é chamado de **Rejeição Hiperaguda**.
- **Conclusão:** A compatibilidade ABO é o primeiro passo obrigatório em qualquer transplante de órgão sólido.

Tópico 1.3: A Barreira Principal – O Complexo HLA (MHC Humano)

Após a barreira ABO ser superada, o sistema HLA (Antígeno Leucocitário Humano) emerge como o principal desafio imunológico. O HLA é a versão humana do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC).

- **Revisão (Módulo 1 de Autoimunidade):**
 - **HLA Classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C):** Expressos em *todas as células nucleadas*. No transplante, isso significa que *todas as células do enxerto* (células endoteliais, células do parênquima renal/hepático/cardíaco) apresentam HLA Classe I do doador em sua superfície. Elas são o *alvo* direto do ataque por Linfócitos T CD8+.
 - **HLA Classe II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP):** Expressos constitucionalmente apenas em Células Apresentadoras de Antígenos (APCs). No transplante, o órgão doado (o "enxerto") vem contaminado com APCs do doador (células dendríticas, macrófagos) chamadas de **células "passageiras"**. Essas células são as *iniciadoras* da resposta imune, apresentando o "não-próprio" aos Linfócitos T CD4+ do receptor.
- **O Conceito-Chave: Polimorfismo Extremo**
 - Ao contrário do sistema ABO, que tem poucas variações, o sistema HLA é a região mais polimórfica do genoma humano. Existem *milhares* de versões (alelos) diferentes para cada gene HLA (A, B, DR, etc.) na população.
 - Nós herdamos um conjunto de alelos (um "haplótipo") da nossa mãe e um do nosso pai.
 - **Implicação Clínica (DCNs):** A probabilidade de dois indivíduos não aparentados serem perfeitamente idênticos para o HLA (um *match* 6/6 para HLA-A, B, DR) é astronomicamente baixa. Mesmo entre irmãos, a chance de serem HLA-idênticos é de apenas 1 em 4 (25%).
 - **Conclusão:** Exceto em gêmeos idênticos, o receptor *sempre* enxergará as moléculas de HLA do doador como estranhas. O grau de

incompatibilidade (o número de alelos HLA diferentes, ou *mismatches*) correlaciona-se diretamente com o risco e a intensidade da rejeição.

Tópico 1.4: Antígenos Menores de Histocompatibilidade (mHA)

Este é um conceito mais sutil, porém clinicamente vital, especialmente em transplantes de medula óssea.

- **A Pergunta:** Por que um transplante entre irmãos que são *HLA-idênticos* (um *match* perfeito) ainda assim pode sofrer rejeição, ou pior, a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GvHD)?
- **Definição:** Os mHA não são moléculas de HLA. São peptídeos normais derivados de outras proteínas do corpo (proteínas citoplasmáticas, por exemplo) que por acaso possuem pequenas diferenças (polimorfismos de um único aminoácido) entre o doador e o receptor.
- **Mecanismo:** A molécula de HLA (que é idêntica) do doador apresenta esse peptídeo "menor" (que é diferente) aos linfócitos T do receptor.
- **Exemplo Clássico: O antígeno H-Y.** Se um doador (masculino, XY) doa medula óssea para sua irmã (feminina, XX) HLA-idêntica, as células do sistema imune da irmã (receptor) nunca viram as proteínas codificadas pelo cromossomo Y (como a SMCY). As APCs do doador (nas células da medula) apresentam peptídeos H-Y (um mHA). As células T da receptora reconhecem esses peptídeos como "estranhos" e atacam as células do enxerto.
- **Implicação Clínica:** Os mHA são a principal causa de rejeição em transplantes HLA-idênticos e um alvo central na Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GvHD), que discutiremos no Módulo 6.

Conclusão do Módulo 1: O sistema imune está pré-programado para rejeitar um enxerto. As barreiras são absolutas (ABO, devido a anticorpos pré-formados) e complexas (HLA, devido ao extremo polimorfismo). Mesmo quando as barreiras principais são superadas, barreiras secundárias (mHA) persistem. O sucesso do transplante depende de como lidamos com esse reconhecimento.

Módulo 2: Mecanismos de Alorreconhecimento

Introdução

O sistema imune do receptor (hospedeiro) é "educado" no timo (Módulo 1 de Autoimunidade) para reconhecer peptídeos apresentados *apenas* pelo HLA próprio. Surge a pergunta central: como, então, o Linfócito T do receptor reconhece o HLA do doador?

A resposta é que ele o faz de duas maneiras fundamentalmente distintas: a via **Direta** e a via **Indireta**.

Tópico 2.1: Alorreconhecimento Direto (A Via da Rejeição Aguda)

Esta é a via dominante no período pós-transplante imediato e a principal causa da Rejeição Aguda Celular.

- **Definição:** Ocorre quando um Linfócito T do *receptor* reconhece a molécula de HLA *intacta* (HLA Classe I ou Classe II) diretamente na superfície de uma Célula Apresentadora de Antígeno (APC) do *doador*.
- **Quem são as APCs do Doador?** São as chamadas **células "passageiras"**: células dendríticas, macrófagos e linfócitos B do doador que residem no órgão transplantado (especialmente em enxertos ricos em linfoïdes, como fígado ou medula óssea) ou que são transportados no sangue vascular do órgão.
- **O Mecanismo:**
 1. As APCs passageiras do doador migram do enxerto para os órgãos linfoïdes do receptor (linfonodos, baço).
 2. Lá, elas apresentam seu complexo [HLA-doador + peptídeo-doador] aos Linfócitos T do receptor.
 3. Os Linfócitos T do receptor (especialmente T CD4+ e CD8+) interpretam essa molécula de HLA estranha (que se assemelha estruturalmente a um [HLA-próprio + peptídeo-viral]) como um sinal de "perigo" de altíssima afinidade.
 4. Como as APCs do doador já são "profissionais", elas também expressam as moléculas coestimuladoras (Sinal 2, B7/CD80/86) necessárias.
- **A Consequência (Ativação Maciça):** Em uma resposta a um vírus comum, talvez 1 em 100.000 linfócitos T reconheça o antígeno. No alorreconhecimento direto, estima-se que **1 a 10% de todos os linfócitos T** do receptor tenham alguma reatividade cruzada contra o HLA estranho.
- **Implicação Clínica (DCNs):** Esta ativação maciça e potente leva a uma rápida expansão clonal de Linfócitos T CD8+ citotóxicos (CTLs) e T CD4+ auxiliares (Th1). Esses CTLs migram de volta ao enxerto, reconhecem o HLA Classe I do doador em *todas* as células do órgão (endotélio, parênquima) e as destroem. Este é o mecanismo clássico da **Rejeição Aguda Celular (RAC)**.

Tópico 2.2: Alorreconhecimento Indireto (A Via da Rejeição Crônica)

Esta via é mais lenta, mais parecida com uma resposta imune convencional, e é a principal impulsionadora da rejeição tardia e crônica.

- **Definição:** Ocorre quando Células Apresentadoras de Antígeno (APCs) do *próprio receptor* fagocitam, processam e apresentam peptídeos derivados dos aloantígenos do doador.
- **O Mecanismo:**

1. Com o tempo, células do enxerto morrem (por apoptose normal ou pelo ataque inicial da via direta) e liberam fragmentos celulares, incluindo as moléculas de HLA do doador.
 2. As APCs do **receptor** (células dendríticas, macrófagos) que estão patrulhando o enxerto fagocitam esses detritos.
 3. A APC do receptor **quebra** (processa) a molécula de HLA estranha em pequenos peptídeos.
 4. Crucialmente, a APC do receptor apresenta esses *peptídeos derivados do HLA do doador* em suas *próprias* moléculas de **HLA Classe II (do receptor)**.
- **A Consequência (Ativação de Células B):**
 1. Esta apresentação [HLA-receptor-Classe II + peptídeo-doador] é reconhecida pelos Linfócitos T CD4+ (Helpers) do receptor.
 2. Esses T CD4+ (agora chamados de T Follicular Helpers) ativam os Linfócitos B do receptor que também reconheceram o aloantígeno.
 3. Os Linfócitos B ativados diferenciam-se em plasmócitos e começam a produzir **anticorpos contra o HLA do doador**.
 - **Implicação Clínica (DCNs):** Esta é a via que gera **Anticorpos Específicos do Doador (DSAs)** de novo (após o transplante). Estes DSAs circulam, atacam o endotélio do enxerto e são o principal motor da **Rejeição Humoral (Mediada por Anticorpos)** e da **Rejeição Crônica** (Vasculopatia do Enxerto), que discutiremos no Módulo 4.

Comparação das Vias de Alorreconhecimento

Característica	Via Direta	Via Indireta
APC Envolvida	APC do Doador (passageira)	APC do Receptor
Apresentação	Molécula de HLA <i>intacta</i> do Doador	<i>Peptídeos</i> do HLA do Doador
HLA Apresentador	HLA do Doador	HLA do Receptor (Classe II)
Célula T Ativada	T CD8+ e T CD4+	Primariamente T CD4+ (Helper)

Efeito Principal	Expansão de T Citolíticos	Produção de Anticorpos (DSAs)
Rejeição Típica	Rejeição Aguda Celular	Rejeição Crônica / Humoral
Tempo	Precoce (dias/meses)	Tardia (meses/anos)
Sustentação	Autolimitada (as APCs passageiras do doador morrem com o tempo)	Persistente (enquanto o enxerto existir, haverá "turnover" celular)

Tópico 2.3: O Papel dos Anticorpos (Rejeição Humoral)

Os anticorpos anti-HLA são os efetores centrais da rejeição humoral e podem surgir em dois momentos:

1. Anticorpos Pré-formados (Sensibilização Prévia):

- O receptor já possui anticorpos contra aloantígenos HLA **antes** do transplante.
- **Causas (DCNs):** Como alguém se sensibiliza contra HLA de outra pessoa?
 - **Gestações:** A exposição ao HLA paterno do feto é a causa mais comum de sensibilização em mulheres.
 - **Transfusões Sanguíneas:** Plaquetas e leucócitos em bolsas de sangue expressam HLA e podem imunizar o receptor.
 - **Transplante Prévio:** A falha de um enxerto anterior leva a uma forte produção de anticorpos contra aquele HLA.
- **Consequência:** Estes anticorpos causam a **Rejeição Hiperaguda** (Módulo 4).

2. Anticorpos de novo (DSAs):

- O receptor não tinha anticorpos no momento do transplante, mas os desenvolve **após** o procedimento.
- **Causa:** São gerados pela **via indireta** de alorreconhecimento.
- **Consequência:** Causam **Rejeição Aguda Humoral** ou **Rejeição Crônica**. A presença de DSAs de novo é um dos piores fatores prognósticos para a sobrevida do enxerto a longo prazo.

Conclusão do Módulo 2: A rejeição não é um processo único. É uma resposta imune complexa que ocorre em duas frentes: (1) um ataque celular rápido e maciço,

impulsionado pela **via direta** (T-CD8+ atacando o parênquima), e (2) um ataque humorai mais lento e crônico, impulsionado pela **via indireta** (T-CD4+ ajudando Células B a produzirem anticorpos), que leva à destruição vascular.

Módulo 3: Propedêutica Pré-Transplante (A "Janela de Oportunidade" na Prevenção)

Introdução

Na imunologia dos transplantes, a "janela de oportunidade" não é terapêutica, mas sim *preventiva*. Diferente das doenças autoimunes, aqui conhecemos o "gatilho" (o aloenxerto) antes que ele seja introduzido. O objetivo da propedêutica pré-transplante é caracterizar o risco imunológico do receptor e selecionar o doador mais compatível possível, a fim de prevenir a rejeição antes que ela tenha a chance de começar.

Este processo baseia-se em quatro pilares laboratoriais: (1) Tipagem ABO, (2) Tipagem HLA, (3) Rastreio de Sensibilização (PRA) e (4) Prova Cruzada (Crossmatch).

Tópico 3.1: Tipagem Sanguínea (ABO)

Este é o primeiro passo, inegociável, para transplantes de órgãos sólidos (rim, coração, pâncreas, pulmão).

- **Revisão (Módulo 1):** Antígenos ABO estão no endotélio vascular. Anticorpos Anti-A e Anti-B (isoaglutininas IgM) são pré-formados.
- **A Regra:** O transplante deve seguir as mesmas regras da transfusão de *hemácias*.
 - **O Doador Universal de Órgãos:** Tipo **O** (não possui antígenos A ou B no endotélio, não é alvo de anticorpos pré-formados).
 - **O Receptor Universal de Órgãos:** Tipo **AB** (não possui anticorpos Anti-A ou Anti-B).
- **Cenário Especial (DCNs):** O transplante ABO-incompatível (ABOi) *pode* ser realizado em centros especializados. Isso envolve protocolos complexos de **dessensibilização**, que buscam *remover* os anticorpos Anti-A/B do receptor (com plasmaférrese) e *inibir* sua produção (com Rituximabe, depletando células B), permitindo que o enxerto seja implantado. É um procedimento de alto risco e custo, reservado para situações de extrema necessidade.

Tópico 3.2: Tipagem HLA (Tipagem Tecidual)

Após garantir a compatibilidade ABO, o objetivo é minimizar a incompatibilidade HLA.

- **O que é:** É a "carteira de identidade" imunológica do indivíduo. O laboratório identifica quais alelos HLA o doador e o receptor expressam.
- **Loci Testados:** No mínimo, testam-se os loci mais imunogênicos:
 - **Classe I:** HLA-A, HLA-B
 - **Classe II:** HLA-DR
 - Idealmente, testa-se também C, DQ e DP, mas A, B e DR são o padrão mínimo (um *match* de 6 alelos: 2 de A, 2 de B, 2 de DR).
- **Conceito de Mismatch (MM) / Incompatibilidade:**
 - É o número de alelos HLA que diferem entre o doador e o receptor.
 - *Exemplo:* Doador (A1, A2; B7, B8; DR3, DR4) / Receptor (A1, A3; B7, B44; DR3, DR4).
 - *Cálculo:* Há 2 *mismatches* (um no loco A [A2 vs A3] e um no loco B [B8 vs B44]).
- **Impacto Clínico:**
 - **Transplante Renal:** O número de *mismatches* tem uma correlação linear inversa com a sobrevida do enxerto. Um enxerto 0-MM (match perfeito, geralmente de irmão) tem a melhor sobrevida a longo prazo. Um 6-MM (totalmente incompatível) tem o maior risco de rejeição crônica.
 - **Transplante de Fígado:** Surpreendentemente, o fígado é mais "tolerogênico". O *matching* de HLA tem muito *menos* impacto na sobrevida do enxerto hepático do que no renal.
 - **Transplante de Medula Óssea (TMO):** O *matching* de HLA é **crítico e essencial**. O objetivo é sempre um *match* 10/10 ou 12/12 (incluindo C e DQ), pois a disparidade HLA é o principal fator de risco para a letal Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GvHD).

Tópico 3.3: Pesquisa de Anticorpos Anti-HLA (Rastreio de Sensibilização)

Este teste avalia o *receptor*. Queremos saber se ele já está "armado" com anticorpos anti-HLA *antes* de oferecermos um doador.

- **Contexto (Módulo 2):** Pacientes sensibilizados (gestações, transfusões, transplante prévio).
- **O que é o PRA (Panel Reactive Antibody / Painel de Reatividade de Anticorpos):**
 - **Técnica Clássica (Linfocitotoxicidade - CDC):** O soro do receptor é incubado com um "painel" de linfócitos (ex: 50-100 células de doadores aleatórios da população). Adiciona-se complemento. Se o soro do receptor contém anticorpos que matam (lisam) 30 dessas 50 células, o PRA = 60%.
 - **Técnica Moderna (Luminex - Single Antigen Beads):** Muito mais sensível e específica. O soro do receptor é incubado com microesferas ("beads") revestidas com moléculas de HLA *purificadas* (ex: uma

esfera só com A02:01, outra só com B07:01). Permite saber exatamente contra qual(is) HLA(s) o paciente tem anticorpos.

- **Interpretação Clínica (DCNs):**

- **PRA = 0%:** Paciente não sensibilizado. Fácil de encontrar um doador compatível.
- **PRA = 90-100%:** Paciente **hipersensibilizado**. Ele possui anticorpos contra 90-100% dos HLAs da população geral. Será **extremamente** difícil encontrar um doador para o qual ele não tenha anticorpos pré-formados. Esses pacientes ficam anos na fila de transplante.

Tópico 3.4: A Prova Cruzada (Crossmatch)

Este é o teste final e mais crítico, realizado *imediatamente* antes da cirurgia, usando as células do doador **específico** que foi alocado.

- **Definição:** É um teste biológico direto que pergunta: "O soro deste receptor, neste exato momento, ataca as células deste doador em potencial?"
- **Participantes:**
 - **Soro** do Receptor (contendo os anticorpos atuais).
 - **Linfócitos** do Doador (contendo os alvos HLA).
- **Metodologia (Crossmatch por CDC - Linfocitotoxicidade Dependente de Complemento):**
 - Misturam-se soro do receptor + linfócitos do doador.
 - Adiciona-se complemento de coelho (fonte de C1q, etc.).
 - Adiciona-se um corante vital (ex: eosina).
- **Resultados e Interpretação Clínica:**
 - **Crossmatch NEGATIVO:**
 - **Resultado:** Os linfócitos do doador permanecem vivos (não coram).
 - **Interpretação:** O receptor **NÃO** possui anticorpos pré-formados (IgM ou IgG) em nível clinicamente detectável contra os HLAs deste doador.
 - **Conduta:** **Transplante AUTORIZADO.**
 - **Crossmatch POSITIVO:**
 - **Resultado:** Os linfócitos do doador morrem (rompem a membrana e coram).
 - **Interpretação:** O receptor **POSSUI** anticorpos pré-formados (IgM ou IgG) que se ligam aos HLAs do doador e ativam o complemento.
 - **Conduta:** **Transplante CONTRAINDICADO.** Realizar este transplante resultaria em **Rejeição Hiperaguda** (o órgão seria perdido em minutos).

- **Crossmatch por Citometria de Fluxo:** Uma versão muito mais sensível, capaz de detectar níveis baixos de anticorpos IgG (não líticos no CDC) que ainda assim podem causar rejeição.

Conclusão do Módulo 3: A propedêutica pré-transplante é a gestão do risco imunológico. A compatibilidade **ABO** é a primeira barreira. A **Tipagem HLA** busca minimizar os *mismatches* (o risco de rejeição *futura*). O **PRA** avalia o estado de sensibilização basal do receptor. E o **Crossmatch** é o "teste de segurança" final, que previne a rejeição *imediata* (hiperaguda).

Módulo 4: Tipos Clínicos de Rejeição do Enxerto

Introdução

A rejeição não é um evento único, mas um espectro de processos patológicos. Historicamente, era classificada apenas pelo tempo (hiperaguda, aguda, crônica). Hoje, graças à biópsia e à imunopatologia, a classificação baseia-se no mecanismo efetor: **celular** (mediada por Linfócitos T) ou **humoral** (mediada por anticorpos).

Tópico 4.1: Rejeição Hiperaguda

Este é um evento catastrófico, mas que se tornou raro graças à propedêutica do Módulo 3.

- **Tempo: Minutos a horas.** Ocorre na mesa cirúrgica, logo após a anastomose vascular e a reperfusão do órgão.
- **Mecanismo (Hipersensibilidade Tipo II):** É causada pela presença de **anticorpos pré-formados** de alta afinidade (IgM ou IgG) no soro do receptor, que reconhecem imediatamente os aloantígenos no endotélio vascular do doador.
 1. **Alvo 1 (Mais comum):** Antígenos **ABO** (num transplante ABO-incompatível).
 2. **Alvo 2:** Antígenos **HLA Classe I** (num receptor hipersensibilizado).
- **Patologia:**
 1. Os anticorpos pré-formados ligam-se maciçamente ao endotélio do enxerto.
 2. Ativação imediata e em larga escala da **via clássica do Complemento**.
 3. A ativação do complemento leva à lise endotelial direta, quimiotaxia de neutrófilos e, o mais importante, ativação da cascata de coagulação.
 4. Resultado: **Trombose intravascular disseminada** em toda a microvasculatura do órgão.

- **Clínica (DCNs):** O cirurgião observa o órgão (ex: rim) ficar pálido, depois cianótico (azul-escuro) e flácido. O fluxo sanguíneo cessa e ocorre necrose isquémica. O enxerto é perdido e deve ser removido imediatamente.
- **Prevenção:** Este é considerado um "evento nunca" (never event) na medicina de transplantes moderna. É 100% prevenível pela testagem pré-transplante: (1) **Compatibilidade ABO** e (2) **Prova Cruzada (Crossmatch) Negativa.**

Tópico 4.2: Rejeição Aguda Celular (RAC)

Esta é a forma clássica de rejeição e a mais comum no período pós-transplante inicial.

- **Tempo: Dias a meses** (tipicamente nos primeiros 3-6 meses), quando a imunossupressão de indução diminui ou a de manutenção é inadequada.
- **Mecanismo (Hipersensibilidade Tipo IV):** É a manifestação clínica do **Alorreconhecimento Direto** (Módulo 2).
 - Linfócitos T do receptor são ativados por APCs "passageiras" do doador.
 - Ocorre expansão maciça de **Linfócitos T CD8+ citotóxicos** (CTLs) específicos para o HLA Classe I do doador.
 - Estes CTLs infiltram o enxerto e atacam diretamente as células do parênquima (ex: células tubulares renais, hepatócitos) e o endotélio vascular.
- **Patologia (Diagnóstico por Biópsia):** A biópsia é o padrão-ouro e revela um intenso **infiltrado linfocitário (mononuclear)**.
 - **Rim (Lesão "Clássica"):** Tubulite (linfócitos invadindo o epitélio dos túbulos renais) e/ou **Endotelialite/Arterite** (linfócitos infiltrando a camada íntima das artérias).
 - **Fígado:** Infiltração dos espaços porta, com **colangite** (linfócitos atacando os ductos biliares).
- **Clínica:** Sinais de falência do órgão (ex: aumento da creatinina no rim; aumento de TGO/TGP/Bilirrubinas no fígado), acompanhados de sintomas inflamatórios sistêmicos (febre, mal-estar, dor ou sensibilidade no local do enxerto).
- **Tratamento:** Geralmente tem boa resposta. A terapia de "resgate" é feita com **pulsoterapia com altas doses de Glicocorticoides** (ex: Metilprednisolona 500mg-1g IV por 3 dias).

Tópico 4.3: Rejeição Aguda Humoral (Mediada por Anticorpos - RAM)

Esta forma de rejeição é mais grave, mais difícil de tratar e um preditor de mau prognóstico a longo prazo.

- **Tempo:** Dias a anos, mas frequentemente precoce.

- **Mecanismo (Hipersensibilidade Tipo II):** Causada por **Anticorpos Específicos do Doador (DSAs)** que atacam o endotélio vascular. Estes anticorpos podem ser:
 1. De memória (pré-existentes, mas em níveis baixos demais para serem detetados pelo Crossmatch CDC, mas talvez positivos na Citometria de Fluxo).
 2. **DSAs de novo:** A causa mais comum. Gerados *após* o transplante através do **Alorreconhecimento Indireto** (Módulo 2).
- **Patologia (Biópsia):** A lesão central é no endotélio da microvasculatura (capilares).
 1. Os DSAs ligam-se ao endotélio -> Ativação do Complemento.
 2. **Marcador Imuno-histoquímico (Patognomónico):** Presença de **depósitos de C4d** (um subproduto estável da ativação da via clássica do complemento) na parede dos capilares peritubulares (no rim) ou sinusoides (no fígado).
 3. Outros achados: **Capilarite** (acúmulo de neutrófilos e monócitos dentro dos capilares inflamados) e trombos de fibrina.
- **Clínica:** Disfunção do enxerto, muitas vezes severa e rápida.
- **Tratamento (DCNs):** Muito mais complexo que a RAC. O objetivo é "limpar" os anticorpos e parar a sua produção. Envolve terapia multimodal:
 1. **Plasmaférese:** Para remover fisicamente os DSAs circulantes.
 2. **Imunoglobulina Intravenosa (IVIG):** Em altas doses, "neutraliza" o complemento e inibe a ativação de células B.
 3. **Rituximabe (Anti-CD20):** Para depletar as células B e impedir a formação de novos plasmócitos.

Tópico 4.4: Rejeição Crónica (Vasculopatia Crónica do Enxerto)

Esta é a principal causa de falência e perda do enxerto a longo prazo (após o primeiro ano). É um processo lento, insidioso e largamente irreversível.

- **Tempo: Meses a anos.**
- **Nome Oficial:** Depende do órgão. **Nefropatia Crónica do Aloenxerto (CAN)** ou, mais modernamente, **Lesão Crónica Mediada por Anticorpos** (se DSAs presentes). A lesão central é a **Vasculopatia Crónica do Aloenxerto (VCA)**.
- **Mecanismo (Multifatorial):**
 1. **Fator Imunológico (Principal):** A via de **Alorreconhecimento Indireto** (Módulo 2). A produção crónica e de baixo nível de DSAs causa lesão endotelial persistente. O endotélio lesado liberta fatores de crescimento.
 2. **Fatores Não-Imunológicos (Agravantes):** Lesão de isquemia-reperfusão (do ato cirúrgico), nefrotoxicidade crónica pelos

Inibidores de Calcineurina (Módulo 5), hipertensão arterial sistémica, diabetes pós-transplante, dislipidemia.

- **Patologia (A Lesão Característica):**

1. **Arteriolopatia Obliterante (VCA):** Esta é a lesão definidora. Ocorre uma **proliferação concêntrica da camada íntima** das artérias do enxerto. As células musculares lisas migram e depositam matriz, estreitando progressivamente a luz do vaso.
 2. **Consequência:** Isquemia crônica do parênquima.
 3. **Resultado Final: Fibrose intersticial e Atrofia** do parênquima (ex: atrofia tubular e glomeruloesclerose no rim).
- **Clínica:** Perda de função lenta, progressiva e inexorável (ex: aumento lento e constante da creatinina ao longo de anos).
 - **Tratamento:** Não há tratamento de "resgate" eficaz. A lesão é fibrótica e irreversível. O foco é a **prevenção**: otimizar a imunossupressão (para evitar DSAs *de novo*), garantir a adesão do paciente à medicação e controlar rigorosamente os fatores de risco não-imunológicos (HAS, DM).

Módulo 5: Princípios da Terapia Imunossupressora

Introdução

O sucesso do transplante de órgãos sólidos é inteiramente dependente da nossa capacidade de modular farmacologicamente a resposta imune do receptor. Sem imunossupressão, a maioria dos aloenxertos (exceto fígado, em alguns casos) seria agudamente rejeitada em dias.

O manejo é um "fio da navalha": imunossupressão *de menos* leva à **rejeição** (Módulo 4); imunossupressão *em excesso* leva às duas principais complicações de longo prazo: **(1) Infecção Oportunista e (2) Neoplasias Malignas** (especialmente linfomas e câncer de pele, devido à falha na vigilância imune).

O foco das DCNs aqui é o **uso racional e o monitoramento terapêutico** destas drogas potentes e tóxicas.

Tópico 5.1: As Fases da Imunossupressão

O protocolo de imunossupressão não é estático; ele muda drasticamente do perioperatório para o acompanhamento crônico.

- 1. **Fase de Indução:**

- **Quando:** Imediatamente antes, durante e nos primeiros dias após a cirurgia.

- **Objetivo:** Prevenir a rejeição aguda precoce. É a nossa "força-tarefa" para neutralizar a maciça ativação de Linfócitos T causada pelo **Alorreconhecimento Direto** (Módulo 2).
- **Perfil da Terapia:** Potência máxima. Doses altas de agentes biológicos e/ou corticoides.

2. Fase de Manutenção:

- **Quando:** Inicia-se logo após a cirurgia e é mantida *por toda a vida* do enxerto.
- **Objetivo:** Prevenir a rejeição aguda tardia e, crucialmente, a **rejeição crônica** (prevenindo a formação de DSAs de novo pela via indireta).
- **Perfil da Terapia:** Terapia combinada (geralmente tripla), em doses mais baixas, visando um balanço sustentável entre eficácia e toxicidade.

3. Fase de Resgate (Tratamento da Rejeição):

- **Quando:** Ao diagnosticar um episódio de rejeição aguda (celular ou humorai), confirmado por biópsia.
- **Objetivo:** Reverter o processo inflamatório e salvar o enxerto.
- **Perfil da Terapia:** Retorno a doses altas de "resgate" (ex: pulsoterapia com corticoides para RAC) ou terapias complexas (plasmaférese/IVIG para RAM).

Tópico 5.2: Agentes de Indução (Bloqueio Potente de Células T)

Para "apagar" a resposta imune inicial, usamos agentes biológicos potentes.

1. Anticorpos Polyclonais (Depletores): Timoglobulina (ATG - Globulina Antitimocito)

- **O que é:** Anticorpos de cavalo ou coelho imunizados com timócitos humanos.
- **Mecanismo:** Liga-se a múltiplos marcadores na superfície dos Linfócitos T (CD2, CD3, CD4, CD8) e causa sua **depleção profunda** (destruição) através da lise mediada pelo complemento e opsonização.
- **Uso (DCNs):** Reservada para pacientes de **alto risco imunológico** (ex: hipersensibilizados, re-transplante) ou como terapia de resgate para rejeição aguda celular grave refratária a corticoides.

2. Anticorpos Monoclonais (Não-Depletores): Basiliximabe

- **O que é:** Anticorpo monoclonal quimérico que mira **especificamente** o alvo.
- **Alvo:** CD25 (Receptor de IL-2, cadeia alfa).
- **Mecanismo (Elegante):** A IL-2 é o "Sinal 3" (combustível) para a proliferação dos Linfócitos T ativados. O CD25 só é expresso em *alta afinidade* por Linfócitos T que já foram ativados (pela via direta). O Basiliximabe liga-se ao CD25 e impede a IL-2 de se ligar, bloqueando a expansão clonal (proliferação) sem matar a célula.

- **Uso (DCNs):** Usado na indução de pacientes de **baixo a moderado risco imunológico**. É muito bem tolerado.

Tópico 5.3: A Terapia de Manutenção (O "Tripé" Clássico)

Este é o pilar da sobrevida do enxerto. A estratégia de manutenção padrão-ouro envolve uma **terapia tripla**, combinando drogas de diferentes classes para atacar a ativação do Linfócito T em múltiplos pontos. Isso permite **sinergia** (efeito somado) e **doses menores** de cada droga, minimizando a toxicidade individual.

A ativação do Linfócito T requer 3 sinais. A terapia de manutenção visa bloquear todos eles.

- **Sinal 1:** Reconhecimento [TCR + MHC/HLA]
- **Sinal 2:** Coestimulação [CD28 + B7]
- **Sinal 3:** Proliferação [Sinalização da IL-2]

Pilar 1: Inibidores da Calcineurina (ICNs) (ex: Tacrolimus, Ciclosporina)

- **Alvo:** Bloqueiam o **Sinal 1**.
- **Mecanismo:** São as drogas mais importantes. A ligação do Sinal 1 (TCR) ativa a enzima **Calcineurina**. A Calcineurina desfosforila o fator de transcrição **NFAT**. O NFAT desfosforilado entra no núcleo e *transcreve o gene da IL-2*.
- **Ação:** Os ICNs (Tacrolimus, Ciclosporina) bloqueiam a Calcineurina. O NFAT permanece fosforilado, não entra no núcleo e **a produção de IL-2 (Sinal 3) é abortada na fonte**.
- **Toxicidade (Crítico para DCNs):** São essenciais, mas altamente tóxicos.
 1. **NEFROTOXICIDADE:** Causam vasoconstrição da arteriola aferente do glomérulo, levando à isquemia crônica e fibrose (lesão renal). *Isto é irônico: a droga que salva o rim transplantado é também a principal causa de sua falência crônica não-imunológica.*
 2. Metabólica: **Hipertensão Arterial, Hiperlipidemia, Diabetogênico** (especialmente o Tacrolimus).

Pilar 2: Agentes Antiproliferativos (Antimetabólitos) (ex: Micofenolato Mofetil - MMF)

- **Alvo:** Bloqueiam o **Sinal 3** (a proliferação celular).
- **Mecanismo:** A célula T foi ativada (Sinal 1+2) e recebeu o sinal de IL-2 (Sinal 3). Ela agora precisa se *dividir* (proliferar). Para isso, ela precisa sintetizar novo DNA.
- **Ação:** O MMF inibe a enzima **IMPDH (Inosina Monofosfato Desidrogenase)**. Esta enzima é crucial para a via *de novo* de síntese de purinas (Guanosina).

- **Seletividade:** A maioria das células do corpo tem uma "via de salvamento" para purinas. Linfócitos ativados *dependem* da via *de novo*. Portanto, o MMF é um inibidor antiproliferativo *relativamente seletivo* para linfócitos T e B ativados.
 - *Alternativa (mais antiga):* Azatioprina (bloqueia a síntese de purinas de forma menos seletiva).
- **Toxicidade:** Mielossupressão (leucopenia) e toxicidade gastrointestinal (diarreia).

Pilar 3: Glicocorticoides (ex: Prednisona)

- **Alvo:** Bloqueio amplo, anti-inflamatório.
- **Mecanismo:** (Como visto na Autoimunidade). Atuam como fator de transcrição, inibindo a transcrição de genes pró-inflamatórios (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α). Reduzem a expressão de moléculas de adesão e a quimiotaxia.
- **Ação:** Usados em doses baixas a médias na manutenção.
- **Estratégia (DCNs):** Devido à sua alta toxicidade crônica (diabetes, osteoporose, Cushing, HTA), a tendência moderna é tentar **minimizar ou retirar (abstinência de corticoide)** o corticoide após 6-12 meses em pacientes de baixo risco, mantendo-os em terapia dupla (ICN + MMF).

Alternativa: Inibidores da mTOR (imTOR) (ex: Sirolimus, Everolimus)

- **Alvo:** Bloqueiam o **Sinal 3** (*a resposta à IL-2*).
- **Mecanismo:** A IL-2 (Sinal 3) liga-se ao seu receptor (CD25) e ativa a via intracelular **mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)**. O mTOR é o "motor" que dispara a progressão do ciclo celular para a divisão. O Sirolimus bloqueia o mTOR.
- **Comparação (DCNs):**
 - *ICNs (Tacrolimus):* Impedem a *produção* de IL-2.
 - *imTOR (Sirolimus):* Impedem a *ação* da IL-2.
- **Vantagem: Não são nefrotóxicos.** Podem ser usados para substituir os ICNs em pacientes que desenvolvem nefrotoxicidade.
- **Toxicidade: Dislipidemia severa, Pneumonite, e má cicatrização de feridas** (por isso são evitados no pós-operatório imediato).

Módulo 6: Tópicos Especiais em Transplantes

Introdução

Com os pilares da rejeição e da imunossupressão estabelecidos, este módulo final aborda três cenários que desafiam ou redefinem as regras: (1) O cenário inverso, onde o enxerto ataca o hospedeiro (GvHD); (2) O cenário de exceção, onde a

rejeição não ocorre (sítios privilegiados); e (3) O cenário futuro, onde buscamos a aceitação sem fármacos (tolerância).

Tópico 6.1: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GvHD)

Este é o "espelho" da rejeição de órgãos sólidos e uma complicação temida e central no **Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH)**, também conhecido como Transplante de Medula Óssea (TMO).

- **Contexto Único (TCTH):** No transplante de órgão sólido (ex: rim), o órgão é "imunologicamente passivo" e o hospedeiro é "imunocompetente". No TCTH, o oposto é verdadeiro:
 1. O **hospedeiro** é intencionalmente tornado **imunoincompetente** através de quimioterapia e/ou radioterapia mieloablativa (o "condicionamento"), que destrói seu próprio sistema imune e sua medula óssea.
 2. O **enxerto** (a medula óssea ou células-tronco do doador) é **imunocompetente**, contendo Linfócitos T maduros do doador.
- **Definição de GvHD:** É uma síndrome clínica causada pelo ataque dos **Linfócitos T do doador** (contidos no enxerto) contra os tecidos do **receptor (hospedeiro)**, cujos aloantígenos (HLA e mHA) são reconhecidos como "estranhos".
- **Mecanismo:** É, essencialmente, uma **Rejeição Aguda Celular (RAC)** sistêmica, maciça e invertida, mediada pelo **Alorreconhecimento Direto**. Os T-CD8+ e T-CD4+ do doador são ativados pelas APCs do hospedeiro e atacam múltiplos órgãos.
- **Formas Clínicas e a Tríade Clássica (DCNs):**
 1. **GvHD Aguda (< 100 dias pós-TCTH):** Caracteriza-se por uma tríade de órgãos-alvo:
 - **Pele:** É o alvo mais comum e precoce. Manifesta-se como um *rash* maculopapular eritematoso (iniciando em palmas e plantas) que pode progredir para eritrodermia e, em casos graves, bolhas e descamação (Necrólise Epidérmica Tóxica).
 - **Trato Gastrointestinal (TGI):** Causa diarreia secretória volumosa (litros/dia), dor abdominal tipo cólica, náuseas, vômitos e íleo paralítico. A biópsia revela apoptose das células das criptas intestinais ("criptite").
 - **Fígado:** A lesão clássica é a colestase (aumento de Bilirrubina e Fosfatase Alcalina). Os T-cells do doador atacam os pequenos ductos biliares (colangite).
 2. **GvHD Crônica (> 100 dias pós-TCTH):** É um processo mais complexo, fibrótico e que mimetiza doenças autoimunes. Pode causar esclerodermia-like (fibrose cutânea), Síndrome de Sjögren-like (olhos e boca secos) e bronquiolite obliterante (pulmões).

- **O Dilema Terapêutico (GvL):** O GvHD é destrutivo, mas tem um "efeito colateral" desejável: o **Efeito Enxerto-versus-Leucemia (GvL)**. As mesmas T-cells do doador que atacam o hospedeiro também atacam e destroem quaisquer células cancerígenas (leucemia/linfoma) residuais do receptor. O manejo do TCTH é uma tentativa de suprimir o GvHD enquanto se preserva o GvL.

Tópico 6.2: Sítios Imunologicamente Privilegiados

Existem locais no corpo onde as regras da imunologia não se aplicam da mesma forma, para proteger estruturas vitais que seriam destruídas pela inflamação.

- **A Pergunta Clínica:** Por que o **transplante de córnea** é o transplante mais comum e bem-sucedido no mundo, realizado rotineiramente sem tipagem HLA, sem prova cruzada e sem imunossupressão sistêmica?
- **Definição:** Sítios (ou órgãos) imunologicamente privilegiados são ambientes anatômicos onde aloenxertos podem sobreviver por períodos prolongados, mesmo na ausência de imunossupressão.
- **Exemplos:** Câmara anterior do olho, cérebro, testículos, placenta (o feto é um "aloenxerto" natural).
- **Mecanismos do Privilégio (Foco na Córnea):**
 1. **Isolamento Físico (Ignorância Imunológica):** A córnea é **avascular** e não possui **vasos linfáticos aferentes**. Os aloantígenos do enxerto não "drenam" para os linfonodos do hospedeiro, impedindo a fase de sensibilização (iniciação) das vias direta e indireta.
 2. **Ambiente Imunossupressor Ativo (Tolerância Ativa):** O humor aquoso (o líquido na câmara anterior do olho) não é passivo; ele éativamente anti-inflamatório. É rico em citocinas como **TGF-β** (que promove Células T Reguladoras - Tregs) e moléculas que inibem a ativação de macrófagos.
 3. **Indução de Apoptose de Linfócitos:** As células na câmara anterior do olho expressam **Fas-Ligante (FasL)**. Se um Linfócito T ativado (que expressa Fas) entra no olho, a interação Fas-FasL induz sua morte por apoptose.
- **Quebra do Privilégio:** O privilégio é relativo. Se o olho hospedeiro estiver inflamado, traumatizado ou neovascularizado (vasos crescendo na córnea), a barreira é quebrada, os linfáticos surgem e a **rejeição de córnea** pode ocorrer (geralmente tratada com corticoides tópicos).

Tópico 6.3: O Futuro – Indução de Tolerância (O "Santo Graal")

O sucesso do transplante moderno depende da imunossupressão crônica, que é, em si, uma doença iatrogênica.

- **O Problema (DCNs):** O uso crônico de imunossupressores (Módulo 5) tem um custo elevado:
 1. **Toxicidade Direta:** Nefrotoxicidade (ICNs), Diabetes (ICNs, Corticoides), HTA, Dislipidemia.
 2. **Infecção Oportunista:** Risco aumentado para CMV, Vírus BK (poliomavírus), Pneumocistose, fungos.
 3. **Malignidade:** Risco aumentado de câncer de pele (não-melanoma) e Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante (PTLD), um linfoma associado ao EBV.
 - **O Objetivo ("Santo Graal"):** Alcançar a **Tolerância Operacional**.
 - **Definição de Tolerância Operacional:** A aceitação de um aloenxerto funcional (com biópsia normal) na *ausência completa* de toda e qualquer imunossupressão de manutenção. O paciente é efetivamente "curado" de sua necessidade de fármacos.
 - **Quem Atinge (O Modelo):** Uma pequena percentagem de pacientes transplantados de **fígado** (um órgão com propriedades tolerogênicas intrínsecas) que param sua medicação (geralmente por não adesão) e, surpreendentemente, não rejeitam o órgão.
 - **Estratégias de Pesquisa (Como induzir tolerância):**
 1. **Quimerismo Misto:** A estratégia mais promissora. O objetivo é fazer com que o sistema imune do receptor veja o doador como "próprio". No momento do transplante do órgão sólido (ex: rim), infunde-se também células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) do *mesmo doador*. Se essas células-tronco do doador "pegarem" e se estabelecerem (criando um **quimerismo** - um indivíduo com dois sistemas imunes), o novo sistema imune será "educado" (tolerância central) para aceitar tanto os抗ígenos do receptor quanto os do doador.
 2. **Terapia Celular Adotiva (Tregs):** Coletar as Células T Reguladoras (Tregs) do receptor, expandi-las em laboratório (potencialmente selecionando as que reconhecem o HLA do doador) e reinfundi-las em grande número, reforçando a tolerância periférica.
-