



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 712, DE 13 DE AGOSTO DE 2014.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Renal.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a imunossupressão no transplante renal no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos sob imunossupressão;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia; e

Considerando a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo a esta Portaria, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Renal.

§ 1º O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da imunossupressão no transplante renal, critérios de diagnóstico da rejeição, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da rejeição ao rim transplantado, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos submetidos a transplante renal em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria nº 666/SAS/MS, de 17 de julho de 2012, publicada no Diário Oficial da União nº 140, de 20 de julho de 2012, Seção 1, página 69 a 75.

FAUSTO PEREIRA DOS SANTOS

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em 22 de março de 2012 foram efetuadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, foram utilizados os termos “Kidney Transplantation”[Mesh] AND “Immunosuppression”[Mesh]. A busca, não restrita para data, foi limitada para estudos em humanos e para ensaios clínicos randomizados e meta-análises, resultando em 212 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos ‘kidney transplantation’/exp AND ‘immunosuppressive treatment’/exp, a busca, não restrita para data e limitada para ensaios clínicos randomizados em humanos e meta-análises, identificou 178 artigos.

Os artigos provenientes destas buscas foram revisados individualmente, tendo sido incluídos neste Protocolo os com desfechos clínicos relevantes (taxas de rejeição aguda e crônica e de sobrevida do paciente ou do enxerto).

Na base de dados Cochrane, foi realizada busca com o termo ‘kidney transplantation’, resultando em 120 revisões sistemáticas. Apenas 3 delas se referiam à imunossupressão no transplante renal, tendo sido incluídas neste Protocolo.

Em 6/05/2014 foi feita atualização da busca a partir de 22/03/2012, data da revisão bibliográfica da última versão do protocolo publicado em portaria final, com os mesmos termos e limites. Na base de dados Medline/Pubmed identificou-se 8 artigos, no Embase 101 artigos e na Cochrane 47 revisões sistemáticas com qualidade avaliada. Nenhum novo artigo foi incluído neste protocolo, por não possuírem desfechos clínicos relevantes.

Além disso, também foram utilizados para elaboração do protocolo o UpToDate, versão 20.2, e artigos não indexados. Outras referências bibliográficas também foram revisadas, e as identificadas como sendo de interesse na elaboração deste Protocolo, incluídas.

2 INTRODUÇÃO

Transplante é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado no receptor. Seu grande limitador é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular ou humoral. O transplante renal é a terapia de substituição renal mais custo-efetiva, como evidência estudo realizado em nosso país (1).

Segundo o DATASUS, foram realizados pelo SUS 3.851 transplantes renais em 2010 e 4.430 em 2011, sem considerar os transplantes duplos de pâncreas e rim, respectivamente 77 e 123 (2). Pelos dados do Sistema Nacional de Transplantes, em 2013 foram realizados 5.288 de rim e 121 de rim e pâncreas. A partir de dados epidemiológicos internacionais, estima-se que há no Brasil um grande contingente de pacientes sensibilizados com anticorpos anti-HLA (antígenos leucocitários humanos). Cerca de 30% dos que aguardam na fila de transplantes são sensibilizados. Do ponto de vista prático, esses pacientes permanecem mais tempo em diálise em virtude das dificuldades de se encontrar um órgão compatível (3).

O diagnóstico da doença renal é estabelecido por parâmetros clínicos e laboratoriais. Uma vez firmado o diagnóstico, tornam-se obrigatórias a pesquisa da causa da nefropatia, independentemente da faixa etária do paciente, e a avaliação do grau de comprometimento funcional. Os métodos mais comumente utilizados para estimar a função renal incluem a determinação do nível da creatinina sérica, da depuração da creatinina e da ureia e equações que estimam a função renal baseadas na concentração sérica e urinária da creatinina e da ureia, respectivamente (3, 4).

A determinação da depuração da creatinina é a mais utilizada. A equação de Cockcroft-Gault permite a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG). A fórmula utilizada (5, 6) é a da depuração de creatinina = [(140-idade) x peso (kg)]/[creatinina sérica (mg/dl) x 72]. Para mulheres, recomenda-se multiplicar o resultado por 0,85 em virtude da menor massa muscular. Além disso, é também recomendável ajustar os dados obtidos pela superfície corporal.

A indicação de diálise ou transplante geralmente se faz quando a eTFG estiver abaixo de 18 ml/minuto (7). A sociedade canadense de transplante sugere que o transplante não deva ser feito a menos que a filtração glomerular seja menor que 20 ml/m e com sinais de declínio funcional nos últimos 6 a 12 meses (8). O protocolo da sociedade canadense recomenda que o transplante “preemptivo” (pré-dialítico) é o preferido e deve ser encorajado, não devendo também ser realizado com filtração glomerular maior que 20 ml/m.

O objetivo geral da imunossupressão é evitar a rejeição do órgão ou tecido transplantado, com aumento da sobrevida do enxerto e do paciente. Constituem os objetivos específicos estabelecer o estado de imunossupressão, referindo-se ao tratamento utilizado no momento do transplante, manter o estado de imunossupressão, prevenir o desenvolvimento e tratar os episódios de rejeição aguda e crônica.

A expressão terapia de indução ou inicial refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período transoperatório e que pode se estender por 07 a 10 dias em âmbito hospitalar. Já a terapia de manutenção refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período.

Mas vale salientar que a identificação e o controle dos fatores de risco da insuficiência renal e do seu diagnóstico em estágio inicial, bem como o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, inclusive quanto aos transplantados.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Z94.0 Rim transplantado

- T86.1 Falência ou rejeição de transplante de rim

4 DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de rejeição aguda

A rejeição aguda de enxerto renal é, em geral, definida como uma deterioração aguda da função do enxerto associada às alterações histopatológicas definidas de acordo com a Classificação Internacional de Banff (9).

É importante salientar que, diferentemente do que se considerava no passado, quando se valorizavam apenas variações da creatinina sérica acima de 20% ou 30%, em relação ao valor basal do paciente, atualmente a elevação persistente acima de 10% já é suficiente para se considerar a hipótese de rejeição.

Nessas situações, recomenda-se a repetição da dosagem da creatinina sérica a cada sete dias para confirmação ou não da variação observada. Se confirmada, todos os esforços devem ser feitos para impedir a progressão do quadro.

Como a perda funcional pode ser secundária a outras causas, como nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina, anormalidades urológicas ou vasculares e uso de diuréticos, caberá ao nefrologista ponderar sobre a necessidade de biópsia renal.

Rejeição humoral, atualmente chamada de rejeição mediada por anticorpos (RMA), ocorre quando anticorpos atacam antígenos endoteliais, desencadeando reação em cadeia do sistema do complemento e culminando com lesão capilar. Os principais aloanticorpos são os que se dirigem contra moléculas do complexo maior de histocompatibilidade, também chamadas de antígenos leucocitários humanos (HLA). Recentemente, o desenvolvimento imunopatológico de coloração para a fração C4d do complemento, um marcador resultante da agressão anticórpica, possibilitou melhores condições para o diagnóstico da RMA. A incidência de RMA varia de 1,8% a 3,2%, mas pode resultar em 27% a 40% de perda de enxertos em um ano (10).

A Classificação Internacional de Banff (9) apresenta as seguintes categorias:

1) Normal - A histologia é normal.

2) Alterações mediadas por anticorpos - Caracterizam-se pela presença de C4d ou alterações histológicas sugestivas e de anticorpos específicos anti-HLA (DSA). O depósito de C4d sem evidências histológicas de rejeição aguda e a presença de anticorpos circulantes anti-HLA do doador podem significar rejeição mediada por anticorpos em fase inicial. Algumas vezes, as alterações histológicas são muito discretas, como necrose tubular aguda (NTA) focal, e devem ser encaradas como rejeição humoral se associadas a C4d e a anticorpos específicos anti-HLA do doador. Na rejeição aguda mediada por anticorpos, os tipos histológicos subdividem-se em:

Tipo 1: achado de NTA, com C4d positivo e mínima inflamação.

Tipo 2: glomerulite, com marginação ou trombozes, e C4d positivo.

Tipo 3: inflamação arterial transmural, alterações fibrinoides e C4d positivo.

Na rejeição crônica ativa mediada por anticorpos, o exame histológico mostra duplo contorno glomerular ou múltiplas camadas da membrana basal dos capilares peritubulares ou fibrose intersticial/atrofia tubular ou espessamento intimal de artérias e C4d positivo.

3) Alterações limitrofes (*borderline*) - Suspeita-se que sejam devidas à rejeição mediada por células e incluem tubulites focais sem arterite intimal.

4) Rejeição mediada por célula T - Pode estar associada com as categorias 2, 5 e 6.

Na rejeição aguda mediada por célula T, os tipos histológicos subdividem-se em:

Tipo IA: inflamação intersticial significativa (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite focal moderada;

Tipo IB: inflamação intersticial significativa (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite acentuada;

Tipo IIA: arterite discreta a moderada;

Tipo IIB: arterite acentuada associada a mais de 25% de perda da área luminal; e

Tipo III: arterite transmural ou alterações fibrinoides e necrose da camada muscular lisa em associação com inflamação linfocítica do vaso.

A rejeição crônica ativa mediada por célula T caracteriza-se por arteriopatia crônica do enxerto, que envolve fibrose de íntima arterial com infiltração de células mononucleares e formação de neointima.

5) Fibrose intersticial e atrofia tubular, sem evidências de qualquer etiologia específica (anteriormente denominada nefropatia crônica do enxerto) - Caracterizam-se por arteriopatia crônica do enxerto que envolve fibrose íntima arterial com infiltração celular mononuclear e formação de neointima. São também chamadas de nefropatia crônica do enxerto e compreendem diferentes graus:

Grau I: fibrose intersticial discreta e atrofia tubular (menos de 25% da área cortical);

Grau II: fibrose intersticial moderada e atrofia tubular (25% a 50% da área cortical); e

Grau III: fibrose intersticial acentuada e atrofia tubular (50% da área cortical).

6) Outros

Nesta categoria, incluem-se alterações não resultantes de rejeição aguda ou crônica, como as secundárias a hipertensão arterial crônica, toxicidade por inibidores da calcineurina, obstrução crônica e infecções virais.

Diagnóstico da Fibrose intersticial e atrofia tubular (nefropatia crônica do enxerto)

Fibrose intersticial e atrofia tubular (anteriormente denominada nefropatia crônica do enxerto) são identificadas pelos seguintes achados histológicos: alterações de capilares glomerulares, desdobramento da membrana basal de capilares peritubulares à microscopia ótica, com multiplicação da membrana basal à microscopia eletrônica, e graus variados de fibrose intersticial e atrofia tubular. Não há uma causa definida, e admite-se que fatores imunológicos e não imunológicos sejam os responsáveis pela disfunção crônica do enxerto. Clinicamente, se diagnosticam por declínio funcional lento e progressivo, com proteinúria variável, às vezes em nível nefrótico, e piora da hipertensão arterial (11, 12).

A classificação da gravidade da nefropatia crônica do enxerto se apoia nos critérios definidos na Classificação Internacional de Banff. O depósito de C4d pode também ser observado, sugerindo, pelo menos em alguns pacientes, a participação de anticorpos anti-HLA na gênese da nefropatia crônica do enxerto (11, 12).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com recidiva de doença primária, estenose de artéria renal, complicações urológicas, nefrite induzida pelo vírus BK e rejeição, situações que podem ser confirmadas ou descartadas com exames apropriados.

A prevenção de rejeição aguda representa um fator decisivo no aparecimento tardio da nefropatia crônica. Rejeições precoces e repetidas devem ser evitadas com imunossupressão eficaz, incluindo indução da imunossupressão, doses adequadamente ajustadas pelos níveis séricos preconizadas neste Protocolo e controles precoces, semanais, nos primeiros meses pós-transplante (11).

Fatores não imunológicos são também considerados importantes na gênese da nefropatia crônica do enxerto e devem ser objeto da terapêutica com agentes específicos. Assim, hipertensão arterial, hiperfiltração glomerular, hiperlipemia e toxicidade dos inibidores da calcineurina são os mais comumente considerados. Nesse sentido, recomenda-se manter os níveis de pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg, reduzir a hiperfiltração com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, corrigir a dislipidemia conforme protocolo específico do Ministério da Saúde e reajustar a dose dos inibidores da calcineurina.

Depósito de C4d em capilares peritubulares tem sido encontrado em biópsias realizadas em razão de perda funcional tardia e associado ao diagnóstico de glomerulopatia crônica do enxerto (glomerulopatia do transplante), achado que tem levado os autores a admitir que esse tipo de rejeição seja, pelo menos em alguns casos, mediada por anticorpos (13).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes submetidos a transplante renal, conforme o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes, tanto para o estabelecimento do estado de imunossupressão quanto para o tratamento de indução ou de manutenção.

Para tratamento da rejeição aguda

Pacientes transplantados que apresentem perda funcional aguda definida por aumento persistente (pelo menos 2 dosagens com intervalo de 2 dias) da creatinina sérica de pelo menos 10% em relação ao valor anterior, com ou sem confirmação histológica, deverão ser incluídos neste Protocolo.

Entretanto, para o tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos, deve-se comprovar o diagnóstico por dados imunológicos e por alterações histológicas, conforme exposto a seguir:

a) imunologia - presença de anticorpos específicos anti-HLA;

b) histologia - alterações histológicas diagnósticas de rejeição são de 3 tipos, segundo a Classificação Internacional de Banff:

Tipo 1: achado de NTA, com C4d positivo e mínima inflamação;

Tipo 2: glomerulite, com marginação ou trombozes, e C4d positivo; ou

Tipo 3: inflamação arterial transmural, alterações fibrinoides e C4d positivo.

Salienta-se que a presença de C4d em capilares peritubulares representa quesito indispensável para o diagnóstico anatomopatológico da rejeição mediada por anticorpos.

Para tratamento da rejeição crônica

Pacientes transplantados que apresentem perda tardia da função do enxerto (aumento lento e progressivo da creatinina sérica) deverão ser incluídos neste Protocolo. Recomenda-se para o diagnóstico de rejeição crônica:

a) exclusão de complicações urológicas ou, vasculares, como já mencionadas anteriormente, por meio de ultrassonografia e Doppler colorido da vasculatura do enxerto;

b) exclusão de nefrotoxicidade crônica por inibidores da calcineurina; e

c) presença de alterações anatomopatológicas segundo critérios definidos por Banff (9).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do respectivo tratamento os pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

7 TRATAMENTO

Indução da imunossupressão

Para o início de imunossupressão recomenda-se o estabelecimento do “Estado de Imunossupressão” que se efetiva com os imunossupressores clássicos, além da utilização, em ambiente hospitalar, de globulina anti-timocítica (ATG) ou do anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3). Este protocolo sugere como esquema imunossupressor inicial o composto por tacrolimo, azatioprina, prednisona e timoglobulina (ATG), salvo para pacientes hipersensibilizados, para os quais sugere-se o OKT3. Recomenda-se também que, paralelamente ao início da imunossupressão, outros tratamentos de suporte sejam realizados, como para estreptocidose e profilaxia da infecção pelo citomegalovírus (CMV).

A terapia de indução com anticorpos anticélulas T propicia melhores resultados, com menores taxas de rejeição (14, 15). A terapia de indução com imunoglobulina antitimócito é o tratamento que se associa a melhores respostas e, posteriormente, a esquema de manutenção sem corticosteroides (16, 17).

Os anticorpos monoclonais antirreceptores de IL-2, como basiliximabe administrado em 2 doses de 20 mg, a primeira no dia zero e a segunda no quarto dia pós-operatório, podem reduzir a frequência de rejeições agudas sem ocasionar maior incidência de infecções ou de doença linfoproliferativa, com resultados equiparáveis aos obtidos com ATG ou muromonabe CD3 em pacientes de menor risco imunológico (18, 19). Já a imunoglobulina antitimócito é mais efetiva do que os anticorpos anti-IL-2 para indução da imunossupressão e para receptores de maior risco imunológico, como os sensibilizados, pacientes com tempo de isquemia fria prolongada (mais de 18 horas) e retransplantados, pois previne rejeições agudas e aumenta a sobrevivência de enxertos (20, 21). Recomenda-se que a dose total de ATG não ultrapasse 6 mg/kg, devendo a primeira dose sempre ser administrada no intraoperatório (22-25). Doses acima de 6 mg/kg aumentam o risco de infecção e possivelmente de linfomas, enquanto doses abaixo de 3 mg/kg podem não ter a mesma eficácia preventiva de rejeições (23). Assim, aconselha-se o uso de 3 mg/kg no intraoperatório seguido de 2 doses de 1,5 mg/kg no 1º e no 2º dias pós-operatórios ou 1,5 mg/kg no intraoperatório e 3 doses subsequentes de 1,5 mg/kg.

O uso profilático do muromonabe CD3 é mais eficaz na prevenção de rejeições nos pacientes hipersensibilizados ou de maior risco imunológico (26), sendo preconizado neste Protocolo. Não se deve utilizá-lo simultaneamente com os inibidores da calcineurina em virtude do maior risco de nefrotoxicidade pela grande liberação de citocinas provocada pelo muromonabe CD3 (27). Assim, os inibidores da calcineurina devem ser iniciados após o uso do anticorpo monoclonal, mas, apesar dessa orientação, há relatos que mostram bloqueio na formação de anticorpos específicos antimuromonabe CD3 quando ele é empregado simultaneamente com micofenolato e ciclosporina (28-30). Apesar desses dados, sugere-se iniciar os inibidores da calcineurina após o uso do OKT3. Este Protocolo recomenda o uso dos anti-receptores de IL-2, somente para aqueles casos que não puderem utilizar o ATG, em razão da maior eficácia dos demais anticorpos mencionados.

Imunossupressão de manutenção

Para receptores de doador vivo (HLA idêntico ou distinto) ou falecido, recomenda-se o esquema de imunossupressão tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Alternativamente o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila ou de sódio e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado, sendo que o uso dos precursores do ácido micofenólico (micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio) fica reservado para as seguintes situações: intolerância clínica comprovada à azatioprina, evidenciada clinicamente por leucopenia intensa e precoce ou, laboratorialmente, pela deficiência da enzima TPMT; nefropatia crônica do enxerto comprovada com dados clínicos e histológicos; ou após rejeições celulares agudas recorrentes, histologicamente comprovadas, ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpos. Em ambas as situações recomenda-se também reformulação de outros imunossupressores, como reajuste na dose dos imunossupressores ou troca de ciclosporina por tacrolimo.

A azatioprina mantém-se como um dos imunossupressores preferenciais, pois ensaios clínicos recentes demonstram resultados (de curto e longo prazos) semelhantes aos observados com micofenolato (taxas de rejeição aguda e chances de sobrevida em longo prazo do enxerto), inclusive para outros tipos de transplantes (31-35). Além disso, há indicativos de maior incidência de complicações infecciosas em pacientes em uso de micofenolato (36). Estudo multicêntrico mais recente, realizado na Austrália e Nova Zelândia, com seguimento médio de 13,8 anos, demonstrou não haver diferenças estatisticamente significativas quanto à sobrevida de enxertos de pacientes incidência de câncer e função renal entre os três grupos analisados, isto é, azatioprina, MMF 2 g/dia e MMF 3 g/dia (37). Os autores enfatizaram que 42% dos pacientes pertencentes ao grupo MMF foram direcionados definitivamente para o grupo azatioprina, enquanto a mudança (“conversão”) do grupo AZA para o grupo MMF foi rara. Outros estudos (38, 39) evidenciaram também resultados de sobrevida similares em esquema tríplice com ciclosporina, prednisona e azatioprina ou micofenolato.

A equivalência desses resultados se estende também às recorrências das glomerulopatias pós-transplante, semelhantes entre pacientes com micofenolato ou azatioprina. (39-42) Dados recentes da base de dados OPTN/UNOS (*Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing*) mostraram não haver diferenças para perda de enxertos renais, após seguimento de 10 anos, por recorrência de vários tipos de glomerulonefrites, como membranoproliferativa, nefropatia da IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal, nefrite lúpica, nos pacientes sob tratamento imunossupressor de manutenção com ciclosporina + azatioprina ou ciclosporina + micofenolato de mofetila. (42)

Os resultados são claros e mostram no mínimo a mesma evolução, concluindo que não há diferença entre os grupos tratados com micofenolato e azatioprina (39-42). Sendo assim, as evidências atuais mostram claramente, em curto e longo prazos, que são obtidos com azatioprina, no mínimo, os mesmos resultados dos alcançados com micofenolato.

Esquemas imunossupressores sem corticosteroides ainda não têm, em nosso meio, suporte para recomendação rotineira. Entretanto, alguns centros transplantadores vêm há anos realizando com sucesso transplante de rim sem corticosteroides (16, 17). Esses centros incluem, no protocolo, indução com imunoglobulina antitímocito para todos os pacientes, desde o intraoperatório, e usam esteroides por até 5 dias com o objetivo de evitar reações alérgicas adversas relacionadas a imunoglobulina antitímocito. Uma meta-análise confirma que a redução ou a interrupção de corticosteroides não se associam com aumento da mortalidade ou perda do enxerto e podem permitir redução de efeitos adversos dos corticosteroides após poucos dias do transplante se a terapia de indução tiver incluído anticorpos ou após 3 a 6 meses se tal indução não houver sido utilizada (43).

Recomenda-se que a azatioprina seja administrada, na fase de insuficiência renal, no período imediatamente pré-transplante ou no período pós-transplante, quando houver insuficiência renal aguda, situação frequente e que geralmente perdura por 10 a 14 dias depois da cirurgia, sobretudo nos receptores de rim de doador falecido, em dose menor (de 1 a 2 mg/kg de peso), em razão do maior risco de mielotoxicidade. Esse medicamento se transforma rapidamente, depois de ingerido, em 6-mercaptopurina que, por sua vez, é biotransformado por três vias - duas catabólicas e uma anabólica. A via catabólica ocorre pela ação da enzima TPMT (tiopurina metiltransferase), e a outra, de oxidação, pela xantina oxidase (XO). A via anabólica inicia pela ação da enzima HGPRT (hipoxantina fosforibosiltransferase) sobre a 6-mercaptopurina e leva à formação dos metabólitos ativos 6-TGN (6-tioguanínicos), que são os responsáveis pela ação imunossupressora e mielotóxica da azatioprina.

Pacientes que geneticamente não apresentam atividade da enzima TPMT, ou a têm em nível muito baixo, são intolerantes a azatioprina em razão da maior oferta de 6-mercaptopurina para se formar 6-TGN. Esses pacientes são extremamente sensíveis a azatioprina, mesmo com doses pequenas, e a mielotoxicidade se manifesta precocemente após poucos dias de uso (44, 45). Por isso, é obrigatório o controle com hemoograma em intervalos semanais nos primeiros 2 meses de uso, tanto de azatioprina como de 6-mercaptopurina, em razão da precocidade com que a mielotoxicidade se manifesta nessas situações.

Da mesma forma que há intolerância a azatioprina nos pacientes com atividade muito baixa ou nula de TPMT, o uso simultâneo de alopurinol, agente que bloqueia a XO, provoca as mesmas consequências. É por isso que a associação de azatioprina ou 6-mercaptopurina com alopurinol, sem criterioso reajuste da dose de ambos, é formalmente contraindicada (45, 46). Por outro lado, a associação de azatioprina com dose baixa de alopurinol propicia bloqueio apenas parcial da XO e poderá ser alternativa terapêutica para aumentar a eficácia imunossupressora da azatioprina sem o risco de mielotoxicidade (47).

A hepatotoxicidade da azatioprina é incomum e parece estar relacionada ao metabólito 6-metilmercaptopurina. A associação com alopurinol, com o devido reajuste de dose de azatioprina, tem sido estudada para pacientes com doença inflamatória intestinal que apresentam alterações das enzimas hepáticas atribuídas a azatioprina (48, 49). Entretanto, as evidências são ainda muito limitadas para que a associação possa ser recomendada.

O tacrolimo age como a ciclosporina, porém tem sido mais utilizado em razão da evidência de melhores resultados, como demonstrado em estudo multicêntrico japonês com mais de 1.000 receptores de rim de doador vivo, falecido, ABO compatível e incompatível (50). Comparado com a ciclosporina, o tacrolimo reduz as taxas de rejeição aguda (47). Em uma meta-análise que incluiu 123 publicações com 4.102 pacientes, verificou-se que a perda de enxerto em pacientes em uso de tacrolimo foi menor do que a dos que recebiam ciclosporina no 6º mês pós-transplante, resultado que continuou sendo observado no 3º ano de seguimento (51). Além disso, a incidência de rejeições agudas e rejeições resistentes a corticosteroides foi menor nos pacientes que recebiam tacrolimo (51, 52).

Em relação à nefrotoxicidade, não parece haver diferença entre ciclosporina e tacrolimo. Seu uso exige rígida monitorização dos níveis sanguíneos para adequado acerto de dose e prevenção de lesão renal aguda ou crônica, não raramente irreversível. Hirsutismo, hipertensão arterial, hiperplasia gengival são mais frequentes com o uso de ciclosporina e também para esses pacientes a substituição (“conversão”) pelo tacrolimo geralmente é benéfica. Por outro lado, diabetes melíto é mais observado nos que recebem tacrolimo. Alguns destes pacientes se beneficiam com a mudança para ciclosporina. Além disso, há maior incidência de alopecia, miocardiopatia hipertrofica, infecção pelo vírus BK e diarreia com o uso de tacrolimo (52-54). Entretanto, estudo de coorte realizado no Brasil, que comparou pacientes que utilizaram esquemas imunossupressores com ciclosporina ou tacrolimo, por 5 anos, demonstrou que a razão de chances de falha terapêutica (perda do enxerto ou morte) foi maior com tacrolimo (RC 1,38 IC95% 1,14-1,67) (55). Este achado necessita de confirmação em estudos randomizados para poder basear uma recomendação.

É necessário um acompanhamento mais cuidadoso (revisões mais frequentes, a cada 10 dias ou a cada 30 dias, dependendo da modificação feita) dos pacientes que tiveram o esquema imunossupressor tardiamente modificado, mesmo quando o novo agente é teoricamente mais potente. A troca de ciclosporina para tacrolimo geralmente é segura, sem causar maior ocorrência de rejeições (56), e é possível que o inverso, ou seja, substituição de tacrolimo pela ciclosporina, seja também seguro, mas esta última mudança foi pouco estudada.

O ácido micofenólico é a forma ativa de um antibiótico com propriedades imunossupressoras, isolado a partir do cultivo de *Penicillium*. Há dois compostos disponíveis, micofenolato de mofetila (MMF) e micofenolato de sódio (MFS), que, após a absorção, são rapidamente convertidos em ácido micofenólico no fígado. Estes medicamentos podem ser usados em combinação com corticosteroide e inibidor da calcineurina. O ácido micofenólico atua inibindo seletivamente a síntese de purinas e, portanto, é um potente inibidor específico da proliferação das células T e B. Sua biodisponibilidade oral varia de 80,7% a 94% após a administração de MMF e é de aproximadamente de 72% após a de MFS. Os efeitos adversos são similares nas duas formulações, e a eficácia e a segurança são similares para doses de 1.000 mg 2 vezes/dia de MMF e de 720 mg 2 vezes/dia de MFS (57-61). Este Protocolo sugere que esses imunossupressores sejam utilizados como alternativa a azatioprina, pelas razões já expostas, ou seja: intolerância clínica comprovada à azatioprina, evidenciada clinicamente por leucopenia intensa e precoce ou, laboratorialmente, pela deficiência da enzima TPMT; nefropatia crônica do enxerto comprovada com dados clínicos e histológicos; ou após rejeições celulares agudas recorrentes, histologicamente comprovadas, ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpos.

Diarreia persistente é a manifestação adversa mais comum de ambos (62, 63). Se a diarreia for relacionada a micofenolato, recomenda-se a redução da dose diária, medida geralmente eficaz. Entretanto, a subexposição ao imunossupressor está associada a aumento significativo da perda de enxertos (64). Como a redução de dose do micofenolato tem implicações graves sobre o enxerto, recomenda-se pesquisar outras causas de diarreia antes de atribuí-la ao micofenolato (65).

O sirolimo foi o primeiro inibidor da mTOR (*mammalian target of rapamycin*) a ser utilizado e, por isso, é o mais conhecido. Trata-se de um antibiótico macrolídeo produzido pelo fungo *Streptomyces hygroscopicus*. O uso de sirolimo no pós-transplante imediato associa-se a um retardamento na recuperação da função renal do enxerto, comprometimento da cicatrização e aumento da incidência de linfocelose (66), motivos pelos quais não deve ser utilizado no esquema imunossupressor inicial.

Os inibidores da mTOR têm sido estudados em pacientes com neoplasia maligna, como câncer de pele recorrente e sarcoma de Kaposi (67-69). Em meta-análise recente, estes medicamentos foram avaliados em quatro estratégias de imunossupressão: como substitutos aos inibidores da calcineurina, em combinação com estes em baixas e altas doses e em esquemas com doses variáveis de inibidores da calcineurina. Quando as análises envolveram desfechos relacionados à sobrevida do enxerto (rejeição aguda e função renal), houve benefício para os mTOR. Entretanto, quando os desfechos analisados foram toxicidade sobre a medula óssea e distúrbios metabólicos, observou-se piora nos grupos tratados com estes medicamentos. Assim, são necessários mais estudos e de longo prazo para sua recomendação (70). Outro estudo multicêntrico aberto, randomizado e controlado que avaliou a troca dos inibidores de calcineurina por sirolimo demonstrou a diminuição da taxa de câncer de pele, porém com significativa incidência de eventos adversos (71).

Uma revisão sistemática sobre o uso dos inibidores da mTOR em terapia inicial no transplante renal avaliou 27 estudos com sirolimo e 5 com everolimo, tendo concluído não haver diferença significativa na sobrevida dos pacientes, na perda do enxerto ou no risco de malignidade com qualquer comparação (72).

Outro estudo com seguimento mais prolongado (8 anos) sugeriu benefício da associação MMF e tacrolimo comparado com sirolimo e tacrolimo ou ciclosporina (73).

O percentual de pacientes que utilizam inibidores da mTOR nos Estados Unidos da América do Norte é da ordem de 5%. De acordo com dados do *US Transplant* (74), cerca de 18% dos pacientes utilizavam sirolimo em 2001 no início do transplante ou no primeiro ano pós-transplante. Em 2008, esses valores caíram para 3% no início e para 6,5% no primeiro ano pós-transplante, dados que mostram que o entusiasmo inicial não teve suporte ao longo do tempo (74).

A utilização dos mTOR deve ocorrer nas seguintes situações: em substituição aos inibidores de calcineurina nos pacientes com neoplasia, em casos de retransplante, em pacientes previamente acometidos por tumor de Kaposi ou nas raras situações de pacientes com citomegalia resistente aos antivirais.

Tratamento da rejeição aguda celular

Pulsos de corticosteroide é, há décadas, a primeira opção terapêutica, em todos os centros transplantadores, das rejeições agudas celulares Banff IA ou IB. Recomendam-se pulsos de metilprednisolona (MP) (75). Paralelamente aos pulsos de MP, deve-se corrigir a dose dos imunossuppressores de base (inibidores de calcineurina, precursores do ácido micofenólico e tacrolimo) caso estejam aquém dos limites de doses recomendadas. A mudança de ciclosporina para tacrolimo pode ser útil como medida adicional.

Doses altas de corticosteroide têm inconveniências bem conhecidas, sobretudo as de origem infecciosa, razão pela qual seu uso deve ser bastante criterioso. A prevenção de doença péptica, com antagonistas dos receptores H2 da histamina, e de infecções fúngicas é medida útil a ser considerada.

O diagnóstico de rejeição deve ter confirmação histológica, em especial a resistente a corticosteroides. Normalmente, espera-se de 5 a 7 dias após o último pulso antes de se considerar o diagnóstico de resistência, não estando recomendados novos pulsos de metilprednisolona em caso de confirmação. Nessas situações, deve-se optar pelos anticorpos anticélulas T, ATG ou muromonabe CD3, primeira opção para rejeições histologicamente mais agressivas, isto é, acima de IB da Classificação Internacional de Banff, em âmbito hospitalar.

As principais complicações relacionadas a ATG são febre e sibilância respiratória durante a administração inicial. Hipotensão arterial e reações anafiláticas podem ocorrer, razão pela qual a sua administração deve ser feita com paciente internado e deve ser feita profilaxia com metilprednisolona e anti-histamínico antes das 2 primeiras doses. A profilaxia de infecção por CMV deve ser rotineira, por 3 a 6 meses, independentemente do estado sorológico do paciente. A doença do soro é relatada, e a literatura mostra que ela responde ao tratamento com sessões de plasmáfereze (76, 77). De modo diverso do que ocorre com muromonabe CD3, a readministração de ATG não leva à formação de anticorpos específicos antissoro de coelho ou cavalo.

O muromonabe CD3, anticorpo de rato antilinfócitos CD3, tem sido usado tanto para tratamento primário de rejeições agudas como para tratamento de rejeições resistentes a outros agentes, inclusive ATG (78-80). A dose habitualmente utilizada é de 5 mg/dia por 10 a 14 dias. Eventualmente pode ocorrer nova rejeição após o término do tratamento com muromonabe CD3 ("rebote"), que costuma ser responsiva ao tratamento com pulsos de metilprednisolona (81). Imunoglobulina antitimócito e muromonabe CD3 estão indicados para tratamento de rejeições celulares agudas mais graves - IIA, IIB ou III na Classificação Internacional de Banff. Usualmente prefere-se a imunoglobulina antitimócito por ser mais bem tolerada do que o muromonabe CD3. Incluem-se entre os principais efeitos adversos do muromonabe CD3: infecções, doença linfoproliferativa associada ao vírus Epstein Barr, reação da primeira dose, edema pulmonar, sobretudo em indivíduos, previamente hipervolêmicos e síndrome hemolítico-urêmica, razões pela qual a sua administração deve ser feita com paciente internado.

A reutilização de muromonabe CD3, em âmbito hospitalar, para tratamento de rejeição aguda recorrente é normalmente eficaz se esta se manifestar nos primeiros 3 meses pós-transplante e com título de anticorpos antirratos (HAMA – *human anti-mouse antibodies*) inferior a 1/100, situação que se associa a praticamente 100% de resposta terapêutica. Por outro lado, após 3 meses do primeiro tratamento e com título anticórpico acima de 1/100, o percentual de resposta cai para menos de 25% (74), sendo praticamente nulo em rejeições tardias com altos títulos de anticorpos.

Tratamento da rejeição mediada por anticorpos

As rejeições humorais representam cerca de 20% a 30% das rejeições agudas após transplante renal. O tratamento convencional de rejeição celular aguda com corticosteroides, ATG e muromonabe CD3 não é usualmente eficaz para reversão das rejeições mediadas por anticorpos, para as quais precisam ser obrigatoriamente utilizadas outras formas de tratamento direcionadas para remover os anticorpos circulantes (82).

O avanço terapêutico no tratamento das rejeições humorais foi uma consequência da melhora tecnológica de detecção de anticorpos anti-HLA pela utilização de antígenos HLA purificados que permitiram a identificação de anticorpos reativos específicos em concentrações pequenas não detectáveis por linfotoxicidade (83).

Paralelamente, o reconhecimento da importância do depósito de C4d em capilares peritubulares como marcador da rejeição humoral propiciou que diagnóstico e tratamento fossem estabelecidos precocemente.

Em conjunto, a melhor compreensão da fisiopatologia e a precocidade do diagnóstico permitiram o fundamento do tratamento, isto é, remover anticorpos formados, bloquear sua formação e adequar a imunossupressão para controle desse tipo de rejeição que era, até então, considerada de mau prognóstico.

O tratamento precisa ser o mais precoce possível. Deve-se investigar em todos os pacientes a presença de anticorpos anti-HLA à época do diagnóstico da rejeição e repetir a determinação no terceiro mês pós-tratamento. Confirma-se o diagnóstico de rejeição humoral pela presença de C4d em capilares tubulares e anormalidades histológicas à microscopia óptica, de acordo com os critérios de Banff, como já mencionado.

A rejeição mediada por anticorpos (RMA) é a principal causa de perda de enxertos renais, pois não é responsiva aos agentes imunossuppressores habituais. Apesar de não estar ancorada em ensaios clínicos randomizados e duplos cegos, a recomendação de imunoglobulina humana (IGH) para tratamento das rejeições humorais baseia-se em vários estudos que demonstram sua eficácia, tanto isoladamente como em associação com plasmáfereze, aumentando significativamente a sobrevida dos enxertos (83, 84).

Anticorpos específicos anti-HLA do doador (DSA) são considerados como causadores primários da rejeição humoral aguda. A combinação de plasmáfereze (PL) e IGH, por levar à redução dos DSA e modular a resposta imune, oferece a oportunidade terapêutica para reverter RMA (85).

A imunidade humoral é bem conhecida entre os transplantadores como aquela envolvida na patogênese das chamadas rejeições hiperagudas, comumente observadas nos transplantes realizados em pacientes hipersensibilizados ou nos casos de incompatibilidade ABO entre doador e receptor. A literatura especializada sustenta o papel da imunidade humoral em outras situações, além das mencionadas, como nas rejeições resistentes a corticosteroides.

As rejeições agudas mediadas por anticorpos após transplantes renais são associadas a altas taxas de perdas de enxertos quando comparadas com as observadas após rejeições celulares.

A rejeição aguda humoral ocorre precocemente, em geral dentro de 24 a 48 horas após o término do procedimento cirúrgico, mas pode se manifestar mais tardiamente. O prognóstico destas rejeições é pobre, e os trabalhos mostram que a terapêutica convencional possibilita sobrevida baixa, de 15% a 50% em 1 ano (86).

Lehrich e colaboradores (86) assinalaram que combinação de IGH e plasmáfereze propiciou sobrevida de 81% em 1 ano. Nesse estudo, os 519 pacientes transplantados entre 1999 e 2003 foram retrospectivamente analisados e classificados de acordo com o resultado da biópsia em 3 grupos: com rejeição mediada por anticorpos, com rejeição celular aguda e sem rejeição. Rejeição mediada por anticorpos foi observada em 23 pacientes (4,5%), e rejeição celular aguda, em 75 (15%). A média de seguimento foi de 844 +/- 23 dias. O diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos foi confirmado pela presença de C4d em tecido renal ou pelo achado de DSA. Imunossupressão de manutenção foi feita com prednisona, inibidor de calcineurina e micofenolato. O tratamento da rejeição incluiu plasmáfereze - média de 4 sessões (3-6) - e IGH, na dose total de 2 g/kg, iniciada após a última sessão de plasmáfereze. A sobrevida do enxerto em 2 anos dos pacientes com rejeição mediada por anticorpos foi de 78%, semelhante à verificada nos pacientes do grupo com rejeição celular aguda (85%). Os autores concluíram que a combinação de plasmáfereze e IGH é significativamente melhor do que a observada historicamente.

Slatinska e colaboradores (87) analisaram os prontuários de 936 pacientes transplantados de rim entre 2002 e 2006 de um único centro, com o objetivo de avaliar dois diferentes protocolos terapêuticos. Entre 2002 e 2003, os pacientes com rejeição mediada por anticorpos foram tratados com 5 sessões de plasmáfereze (grupo PL – 13 pacientes); entre 2004-2006, eles receberam 5 sessões de plasmáfereze associada a imunoglobulina intravenosa (grupo PL + IGH – 11 pacientes). Doze meses de seguimento foram analisados. A sobrevida do enxerto no primeiro ano foi significativamente maior no grupo PL + IGH do que no grupo PL (90,9% versus 46,2%; p = 0,044). A incidência de complicações infecciosas foi similar nos dois grupos. Nas rebiópsias, pacientes do grupo PL tinham frequentemente rejeição celular. A deposição de C4d foi similar nas re-biópsias nos dois grupos. Os autores concluíram que nessa grande série, oriunda de um único centro, há superioridade de plasmáfereze com imunoglobulina intravenosa para o tratamento de rejeição mediada por anticorpos.

Existem alguns estudos utilizando rituximabe como coadjuvante da plasmáfereze e imunoglobulina no tratamento da rejeição mediada por anticorpos, mas apresentam casuística pequena e ainda nem mesmo se estabeleceu o melhor esquema terapêutico, situação que pode trazer consequências imprevisíveis aos pacientes. Recomenda-se aguardar estudos bem conduzidos e com maior casuística para que se possa avaliar a inclusão deste medicamento no protocolo (81, 83, 88, 89).

Tratamento da fibrose intersticial e atrofia tubular (nefropatia crônica do enxerto)

A substituição de ciclosporina ou tacrolimo por sirolimo ou everolimo para prevenção ou retardo da progressão da nefropatia crônica não representa procedimento seguro, pois tal mudança desencadeia, com frequência, úlceras orais e proteinúria. A eficácia da troca dos inibidores da calcineurina por sirolimo foi analisada em amplo estudo que incluiu 830 transplantados randomizados, até 120 meses pós-transplante, para continuarem com inibidor de calcineurina ou trocarem para sirolimo. A

incidência de pneumonia e morte entre os pacientes que substituíram o inibidor de calcineurina pelo sirolimo que tinham filtração glomerular inferior a 40 ml/min atingiu valores tais que o estudo foi interrompido neste subgrupo. Entre os que tinham filtração glomerular superior a 40 ml/min, a análise não mostrou diferença na filtração glomerular entre os dois braços, 12 e 24 meses pós-substituição. A sobrevida de enxerto e de pacientes e a incidência de rejeição aguda foram similares em ambos os grupos. Observou-se melhora da filtração glomerular no subgrupo de pacientes com filtração glomerular superior a 40 ml/min e proteinúria inferior a 110 mg/dia, mas neste subgrupo houve aumento da proteinúria de 110 para 720 mg/dia após 2 anos (90). Assim, este PCDT não recomenda esta substituição nesta situação clínica. Inexiste até o momento evidência clara de que as medidas utilizadas com eficácia para tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos sejam igualmente eficazes para os pacientes com nefropatia crônica do enxerto associada a C4d e anticorpos anti-HLA do doador (13). A conduta para esses casos está descrito no item Esquema de Administração deste Protocolo.

7.1 FÁRMACOS

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml).
- Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg.
- Azatioprina: comprimido de 50 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de 3 mg/ml.
- Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg.
- Micofenolato de mofetila: comprimido de 500 mg.
- Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg.
- Sirolimo: drágeas de 1 e 2 mg.
- Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg.
- Imunoglobulina humana: frascos de 0,5; 1,0; 2,5; 3,0; 5,0 e 6,0 g.
- Muromonabe CD3: ampola 5 mg injetável.
- Basiliximabe: frasco-ampola de 20 mg.
- Imunoglobulina antitímócito: frasco ampola de 25 mg injetável.

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Indução da Imunossupressão

- Metilprednisolona: transoperatória ou até o terceiro dia: 250 a 1.000 mg, por via intravenosa.
- Prednisona ou prednisolona: pós-operatório inicial: 20 mg/dia até 2 mg/kg de peso/dia, por via oral.
- Azatioprina: 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral.
- Micofenolato de mofetila: 0,5 a 1,5 g 2 vezes/dia, por via oral.
- Micofenolato de sódio: 360 a 720 mg 2 vezes/dia, por via oral.
- Ciclosporina: 3 a 6 mg/kg de peso 2 vezes/dia, por via oral. A dose oral deverá ser controlada semanalmente nos primeiros 3 meses, quer pelo tempo zero (C0) ou vale ou *trough level* (resultado obtido em sangue coletado em jejum 12 horas após a última administração e deverá variar entre 200 e 300 ng/ml) ou pelo C2 ou pico (resultado obtido em sangue colhido 2 horas após a tomada matinal e deverá variar entre 800 e 1.200 ng/ml). Após o primeiro ano do transplante, o nível sérico recomendado é mais baixo e deve oscilar entre 500 e 800 ng/ml.
- Tacrolimo: 0,1 a 0,2 mg/kg de peso 2 vezes/dia, por via oral. Trata-se de dose inicial, como a sugerida para ciclosporina, que será reajustada pelo nível sérico medido em jejum, 12 horas após a última administração, e deverá variar em torno de 10 ng/ml nos primeiros 6 meses pós-transplante e entre 3 e 8 ng/ml após esse período. Da mesma forma, recomenda-se também controle semanal do nível sanguíneo nos primeiros 3 meses, mensal no primeiro ano e a cada 2 a 3 meses por ocasião das visitas ambulatoriais.
- Basiliximabe: 2 doses de 20 mg, a primeira no dia zero e a segunda no quarto dia pós-operatório.
- Muromonabe CD3: 2,5 a 5 mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa.

Imunossupressão de manutenção

Neste período, as doses dos imunossupressores são muito variáveis e levam em conta principalmente o tipo de doador e sua compatibilidade imunológica com o receptor, o tempo pós-transplante, os eventos imunológicos que tenham porventura ocorrido e os efeitos adversos dos medicamentos em uso, bem como as potenciais interações medicamentosas com outros fármacos que venham a ser necessários.

- Prednisona ou Prednisolona: a dose inicial é de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, com redução progressiva até 5 a 10 mg/dia por volta do 2º ou 3º mês pós-transplante. Recomenda-se não suspender o medicamento ou mudar o esquema de uso diário para dias alternados, exceção feita a pacientes com evidentes efeitos adversos dos corticosteroides com função renal estável sem rejeições prévias.
- Azatioprina: a dose inicial é de 2 a 2,5 mg/kg/dia, de acordo com o resultado do hemograma. Recomenda-se, na fase de insuficiência renal, dose menor (de 1 a 2 mg/kg) em razão do maior risco de mielotoxicidade. Considerando que um percentual significativo de pacientes não atinge níveis considerados adequados para imunossupressão a despeito de dose habitual, isto é, aproximadamente 2 mg/kg/dia pelo menos nos primeiros meses pós-transplante, pode-se sugerir que doses maiores de azatioprina (2,5 a 3 mg/kg/dia) representem ganho em eficácia clínica.
- Ciclosporina: recomenda-se dose total diária entre 3 e 6 mg/kg de peso, em duas administrações diárias, com monitorização obrigatória dos níveis sanguíneos para ajuste da dose, conforme item 8 Monitorização.
- Tacrolimo: a dose inicial recomendada é de 0,2 mg/kg/dia, com monitorização obrigatória dos níveis sanguíneos para ajuste da dose, conforme item 8 Monitorização.

Imunossupressão de manutenção alternativa

- Micofenolato de mofetila (MMF): a dose geralmente recomendada é de 1.000 mg 2 vezes/dia. Com frequência, essa dose precisa ser reduzida para melhorar complicações digestivas, sobretudo diarreia, mas tal conduta aumenta o risco de perda de enxertos pela menor exposição do imunossupressor.

ou

- Micofenolato de sódio (MMS): a dose recomendada é de 720 mg 2 vezes/dia.
- Sirolimo: recomenda-se dose de ataque no 1º dia de 6 mg em dose única seguida de 2 a 5 mg/dia em uma única administração diária, para manter o nível sanguíneo em sangue total entre 5 e 15 ng/ml, dependendo da imunossupressão associada e da situação clínica do paciente, com monitorização obrigatória dos níveis sanguíneos para ajuste da dose, conforme item 8 Monitorização.
- Everolimo: recomenda-se dose inicial entre 0,75 a 1,5 mg 2 vezes/dia e dose de manutenção adequada para manter *trough level* entre 3 e 8 ng/ml. A dose máxima deve ser de 5mg/dia.

Rejeição celular aguda

- Metilprednisolona (rejeições 1A e 1B): 250 a 1.000 mg, por 3 a 5 dias, por via intravenosa.
- Imunoglobulina antitímócito: dose total 6 mg/kg em 5 a 7 dias, por via intravenosa, para rejeições resistentes a corticosteroides ou acima de 1B da Classificação Internacional de Banff.
- Muromonabe CD3: 2,5 a 5 mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa.

Quando o micofenolato de mofetila ou micofenolato de sódio, tacrolimo ou ciclosporina forem incluídos no esquema de imunossupressão nas situações mencionadas anteriormente, as doses utilizadas serão, em princípio, as mesmas.

Rejeição aguda mediada por anticorpos

Os esquemas terapêuticos incluem:

- adequação do esquema imunossupressor, substituindo ciclosporina por tacrolimo e azatioprina por micofenolato;
- remoção dos anticorpos anti-HLA por plasmaférese - inexistente na literatura número definido de sessões para se recomendar neste Protocolo. Por tal razão, sugere-se entre 4 e 10 sessões, de acordo com a evolução clínica e laboratorial do paciente;
- utilização de imunoglobulina humana intravenosa - também inexistem evidências suficientes para recomendar um esquema preferencial de administração; diante disso, aconselha-se o regime mais estudado, de 2 g/kg (dose total) dividido em 2 a 5 dias, iniciado após as sessões de plasmaférese;

- imunoglobulina antitímico ou muromonabe CD3 como na rejeição celular aguda.

Nefropatia crônica do enxerto

O tratamento pressupõe reforçar o esquema imunossupressor. Se o paciente estiver em uso de azatioprina e ciclosporina, deve-se fazer a substituição por micofenolato e tacrolimo. Se já estiver em uso destes medicamentos, as doses devem ser aumentadas, assim como a dose de prednisona (de 5 para 10 mg/dia) (91).

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIO DE INTERRUPÇÃO

Inexiste tempo pré-definido para a duração do tratamento, devendo a imunossupressão ser mantida por toda a vida do transplantado. O funcionamento do enxerto deve ser monitorizado por meio de testes bioquímicos para avaliação da função renal.

7.4 CASOS ESPECIAIS

Imunossupressão no idoso

Recomenda-se esquema imunossupressor inicial e de manutenção semelhante ao já mencionado, ou seja, esquema tríplice com prednisona, azatioprina e tacrolimo ou ciclosporina (92).

Imunossupressão em crianças e adolescentes

A indução da imunossupressão deve ser feita com imunoglobulina antitímico ou muromonabe CD3 e reservada para casos bem definidos, isto é, nos hipersensibilizados e retransplantados, ou para tratamento de rejeição aguda resistente a corticosteroides. Para manutenção, recomenda-se o esquema tríplice já proposto, com prednisona, azatioprina e tacrolimo ou ciclosporina. A dose de corticosteroides varia entre 15 e 60 mg/m² ou 0,5 e 2 mg/kg/dia, com diminuição progressiva.

O tratamento das rejeições agudas deve ser inicialmente tentado com metilprednisolona – 3 a 5 pulsos de 5 a 30 mg/kg, seguidos de aumento da prednisona e posterior redução aos níveis pré-rejeição. Se a rejeição for refratária, aconselha-se substituir ciclosporina por tacrolimo e usar ATG ou muromonabe CD3 (93).

Imunossupressão em pacientes com câncer

A incidência de câncer pós-transplante é certamente maior do que na população geral em razão do tratamento imunossupressor. Os tipos mais comuns e mais frequentes são câncer de pele, doenças linfoproliferativas e sarcoma de Kaposi. Há também maior incidência de câncer de células renais, vulvovaginais e do colo uterino, bexiga, faringe, laringe, cavidade bucal, olho, fígado (hepatocarcinoma) e outros sarcomas (94, 95).

Deve-se considerar o risco da recorrência do tumor em pacientes com antecedentes de câncer. Nestas situações, o tempo de espera para transplante ou retransplante é variável e depende do tipo de tumor que acometeu o paciente. Para alguns casos, como melanoma, o risco de disseminação pós-transplante é grande e se aconselha aguardar tempo longo de “cura” para o transplante (96, 97). Por outro lado, há tumores que, se retirados, permitem transplante imediato sem maiores riscos de disseminação. Os casos precisam ser analisados individualmente antes da decisão final, com clara exposição dos riscos da imunossupressão, sobretudo nestas situações.

A redução da imunossupressão é a primeira medida que se deve tomar, geralmente se faz reduzindo a dose dos imunossupressores e não suspendendo-os, pois com ela se consegue regressão da maioria dos casos de linfoma, câncer de pele e sarcoma de Kaposi. Para os pacientes com câncer de pele, é aconselhável a suspensão da azatioprina, considerada o principal agente envolvido na gênese desses tumores, mantendo-se esquema duplo com ciclosporina ou tacrolimo e prednisona ou com associação de sirolimo ou everolimo (67).

O uso do sirolimo ou everolimo pode ser alternativa imunossupressora para os portadores de câncer pós-transplante. Há relatos de regressão completa de sarcoma de Kaposi após a troca de ciclosporina por sirolimo, sem aparecimento de rejeição após a substituição (68, 69). O tópico é controverso, pois, ainda que, in vitro, sirolimo diminua a proliferação de linfócitos B (98), há estudos que mostram aumento significativo da incidência de doença linfoproliferativa em pacientes que fazem uso deste esquema imunossupressor quando comparado com esquema imunossupressor sem sirolimo (99, 100).

Pacientes de baixo risco imunológico para transplante renal

Os doentes de insuficiência renal crônica, com depuração de creatinina igual ou inferior a 15 ml/min, têm indicação para início do tratamento dialítico e já poderão ser inscritos para transplante renal com doador falecido.

Entretanto, para os receptores que têm doador vivo, o transplante pode ser preventivo ou preemptivo, isto é, sem diálise prévia e sem necessidade de se confeccionar fístula arteriovenosa. A realização do transplante pré-dialítico deve observar o seguinte protocolo:

- 1 - Avaliação clínica e laboratorial completa de doadores ABO compatíveis;
- 2 - Avaliação clínica e laboratorial completa do receptor;
- 3 - Avaliação imunológica de doador e receptor: prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em pacientes sem risco conhecido de sensibilização e tipagem HLA tradicional;
- 4 - Transplante renal com doador vivo, consanguíneo ou não, de acordo com a legislação em vigor, com cross-match negativo e se a tipagem HLA mostrar compatibilidade HLA idêntica ou haploidêntica; e
- 5 - Imunossupressão que inclua azatioprina, prednisona e inibidor da calcineurina – tacrolimo ou ciclosporina, acrescentando indução com imunoglobulina antitímico (6 mg/kg) com doador distinto, devendo a primeira dose ser obrigatoriamente administrada no intraoperatório.

Caso o paciente não tenha doador, deverá ser providenciada fístula arteriovenosa ou cateter para diálise peritoneal. Iniciada a diálise, ele poderá ser transplantado com doador vivo, exatamente como foi descrito para o transplante pré-dialítico. Caso seja candidato a transplante com órgão de doador falecido, deverá ser feita a mesma avaliação imunológica descrita para transplante com doador vivo, indicando-se sistematicamente a indução imunossupressora com ATG, retardando o início do inibidor da calcineurina, além de prednisona e azatioprina.

Pacientes de alto risco imunológico para transplante renal

O percentual de pacientes sensibilizados contra antígenos HLA em lista de espera é da ordem de 20% a 30% e de 15% de hipersensibilizados (painel acima de 80%), o que evidencia a importância da realização do painel e toda a atenção a este grupo de pacientes (101, 102).

Para os pacientes sem fatores de risco de sensibilização, pode-se dispensar a realização do painel, lembrando que há sempre o risco de o paciente ter sido transfundido, sem conhecimento, e se sensibilizar com a transfusão. Em caso de dúvida, sugere-se seguir os procedimentos de avaliação de pacientes de risco. Na avaliação pré-transplante renal de pacientes com maior risco imunológico, é necessária a pesquisa de anticorpos anti-HLA do isotipo IgG dirigidos contra antígenos HLA do doador.

Entre os fatores indutores de maior risco imunológico, incluem-se transplante prévio, gestações ou abortamentos e transfusões de hemocomponentes. Estes pacientes necessitam ser adequadamente avaliados pelos testes mais sensíveis, como será visto a seguir. De modo mais enfático, nos pacientes com transplantes prévios, nos casos de doador esposo para esposa ou de filhos para a mãe, a pesquisa de anticorpos anti-HLA é mandatória.

Há várias técnicas para estudo imunológico, como será descrito adiante (102-105). O teste de reatividade contra painel deve ser realizado por ensaio de fase sólida preferencialmente por testes de antígenos HLA aderidos a microesferas ou por ELISA. Os anticorpos avaliados devem ser de classe I e de classe II do isotipo IgG.

A prova cruzada com o doador deve ser no mínimo por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) com antígeno humana (AGH) para linfócitos T e também prova cruzada contra linfócitos B, ambos com soros tratados e não tratados com ditiotreitol (DTT), que cliva as pontes de dissulfeto da molécula IgM, restando apenas anticorpos do isotipo IgG. Esta prova cruzada, sempre que possível, deve ser confirmada por outra mais sensível, como é o caso da prova cruzada por citometria de fluxo, que usa os linfócitos totais do doador.

Também sempre que possível, deve-se, ao se fazer a prova cruzada ou painel de anticorpos anti-HLA (PRA, panel reactive antibody), incluir na análise o soro histórico com maior PRA, por ser o soro mais rico em anticorpos. Nele podem estar contidos os anticorpos doador-específicos.

Para pacientes sensibilizados, que aguardam longo tempo na lista de espera para transplante e que têm menor chance para receber um órgão de doador compatível, a definição do anticorpo anti-HLA presente no soro é de fundamental importância, pois identificam-se os antígenos inaceitáveis. Assim é possível transplantar este grupo de pacientes com maior frequência e menor risco do que atualmente é feito.

De acordo com o disposto, sugere-se a seguinte avaliação:

1-Transplante de doador vivo

Determinar o PRA do receptor, tentando identificar os anticorpos presentes no soro. Uma vez definido(s) o(s) anticorpo(s) do receptor, devem-se excluir doadores com antígenos contra os quais o receptor tem anticorpos (excluir os “antígenos inaceitáveis”). Realizar prova cruzada por CDC e por citometria de fluxo, utilizando linfócitos T e B do doador.

Se as provas cruzadas por CDC e citometria de fluxo forem negativas, o transplante poderá ser realizado, e a imunossupressão deverá constar de prednisona, azatioprina e inibidor da calcineurina. A indução com imunoglobulina antitímico estará indicada para os retransplantes ou para os transplantes com doador HLA distinto.

Se a prova cruzada por CDC for negativa e a por citometria de fluxo for positiva, deve-se definir a especificidade dos anticorpos envolvidos, isto é, se de classe I ou de classe II, por técnicas específicas. Nestas circunstâncias, cada caso deve ser individualmente avaliado para considerar a contra-indicação ou a instituição de terapias para dessensibilização anti-HLA, a saber, IGH e plasmáfereze, em âmbito hospitalar.

2 - Transplante de doador falecido

Determinar o PRA do receptor, tentando identificar os anticorpos presentes no soro. Uma vez definido(s) o(s) anticorpo(s) do receptor, devem-se excluir doadores com antígenos contra os quais o receptor tem anticorpos (excluir os “antígenos inaceitáveis”). No pré-transplante, deve-se fazer a prova cruzada por CDC com AGH para linfócitos T e CDC para linfócitos B.

Se a prova cruzada por CDC for negativa, o paciente será transplantado. No pós-transplante imediato (primeiras 24 horas), como o receptor é de alto risco imunológico para rejeição e perda do enxerto, deve-se repetir a prova cruzada por citometria de fluxo com o soro do dia do transplante, colhido imediatamente antes do procedimento cirúrgico, e também com o soro histórico, preferencialmente o com maior PRA. Caso o resultado seja negativo, deve-se proceder ao seguimento clínico e medicamentoso planejado para o caso.

Entretanto, se a prova cruzada for positiva, seja com o soro atual ou com o soro histórico, a imunossupressão deve ser intensificada, e é aconselhável iniciar IGH e plasmaférese. Atenção especial deve ser dada à função renal, pois, diante de qualquer alteração, deve-se realizar biópsia do enxerto renal obrigatoriamente marcada com C4d e de nova prova cruzada para o pronto diagnóstico e tratamento de rejeição mediada por anticorpos.

7.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução das taxas de rejeição aguda e crônica.
- Aumento da sobrevida do enxerto (sem necessidade de diálise).
- Aumento da sobrevida do paciente.

8 MONITORIZAÇÃO

Febre, broncoespasmo e reações anafiláticas podem ocorrer após a infusão inicial, devendo ser utilizados metilprednisolona e anti-histamínico intravenoso antes das primeiras três doses dos medicamentos imunoglobulina humana, ATG e muromonabe CD3. A diminuição da imunossupressão de base, durante o período de uso de ATG ou muromonabe CD3, pode ajudar a diminuir a incidência de infecções por excesso de imunossupressão.

O sucesso do transplante renal depende de um cuidadoso esquema de atenção que se estende por toda a vida. Não se pode deixar de enfatizar ao paciente e a seus familiares que o ato cirúrgico é apenas o primeiro degrau de um tratamento e que o controle inadequado poderá colocar tudo a perder. É imprescindível a monitorização do paciente por meio de exames laboratoriais e avaliações clínicas regulares, semanal nos primeiros 6 meses, que propiciarão ao médico a oportunidade de diagnóstico precoce dos eventos imunológicos, efeitos adversos ou infecciosos. No caso de pacientes estáveis (sem complicações clínicas e laboratoriais), o intervalo das visitas médicas e dos exames laboratoriais deve ser gradativamente aumentado. Em caso de alterações, o intervalo deve ser adequado às necessidades de cada paciente.

O apoio médico e familiar é fundamental para que o medicamento seja corretamente utilizado e para se reduzir ao máximo o índice de baixa adesão ao tratamento. Este último aspecto é especialmente crítico para transplantados mais jovens e adolescentes, por serem, em razão da rebeldia própria da idade, mais resistentes às recomendações. O monitoramento a intervalos curtos é fundamental para melhor controle. Níveis séricos dos imunossupressores incompatíveis com os habituais preconizados neste Protocolo podem significar uso inadequado dos mesmos.

Corticosteroides

Os efeitos adversos mais comuns dos corticosteroides são hipertensão arterial, retenção de sódio e líquidos, diabetes melito, dislipidemia, retardo do crescimento, osteoporose, acne, alterações comportamentais, catarata, glaucoma. A monitorização clínica e laboratorial, com a monitorização da pressão arterial, glicemia e eletrólitos, entre outros efeitos adversos, devem ser realizados conforme intervalo definido a critério médico.

Azatioprina

Deve-se realizar hemograma em intervalos semanais nos primeiros 2 meses de uso e depois a critério médico. Aconselha-se suspender a azatioprina quando os leucócitos totais estiverem abaixo de 3.000/mm³, mesmo porque a depuração dos metabólitos 6-TGN, responsáveis pela mielotoxicidade, é lento e se estende, dependendo do nível atingido, por 2 a 3 semanas até o total desaparecimento celular. A determinação de 6-TGN poderá vir a ser ferramenta útil para monitorizar a dose a ser administrada e propiciar aumento de sua eficácia, sobretudo para os portadores de alta atividade da TPMT. Isso tem ainda fundamento limitado, mas algumas evidências demonstram que cerca de 30% dos pacientes em uso prolongado de azatioprina não formam, em nível detectável pela metodologia atual (HPLC), os metabólitos ativos deste imunossupressor.

Além da leucopenia, há possibilidade de ocorrência de hepatotoxicidade, devendo ser avaliadas as provas de função hepática (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina e bilirrubinas), e intervalos definidos a critério médico. Colestase, pancreatite, doença hepática venoclusiva, queda de cabelo e fragilidade das camadas dérmicas também são efeitos adversos relatados.

Ciclosporina

A dosagem sérica pode ser feita no tempo zero (12 horas após a administração anterior – C0) no vale ou pelo pico de 2 horas (C2). O nível sérico que se recomenda varia entre 200 e 300 ng/ml (106). Admite-se, entretanto, que o pico de 2 horas (C2) reflita melhor a eficácia da imunossupressão no período pós-transplante mais precoce (106-109) e os valores propostos variam entre 1.000 e 1.500 ng/ml nos primeiros 6 meses pós-transplante e entre 800 e 1.000 do 6^o ao 12^o mês. Não há consenso de que o valor do C2 seja tão importante para o seguimento tardio dos transplantados, podendo ser utilizado o nível do C0, com o qual aparentemente se obtêm os mesmos resultados (110, 111). Em centros brasileiros, o acompanhamento tardio continua sendo preferencialmente feito pelo C2, que é mantido entre 500 e 1.000 ng/ml após o primeiro ano do transplante; mais tardiamente, de acordo com a evolução clínica, antecedentes ou não de crises de rejeição, tipagem HLA entre doador e receptor e dose adequada dos agentes antimetabólicos, o valor de C2 tem sido mantido entre 250 e 500 ng/ml. Assim, geralmente se consegue imunossupressão adequada e com menor probabilidade de nefrotoxicidade crônica.

A monitorização clínica e laboratorial, pela verificação da pressão arterial e realização de hemograma e dosagens séricas de glicose, creatinina, lipídeos, eletrólitos e enzimas hepáticas, deve ser realizada com intervalo definido a critério médico.

Tacrolimo

A dose deve ser ajustada para manter o nível sérico em torno de 10 ng/ml nos primeiros 6 meses pós-transplante e entre 3 a 8 ng/ml após este período (o nível sérico deve ser dosado com intervalo semanal nos primeiros 3 meses, mensal no primeiro ano e após a cada 2 a 3 meses nas datas das revisões clínicas). A coleta de sangue deve ser feita 12 horas após a última administração e em jejum.

A monitorização clínica e laboratorial, pela verificação da pressão arterial e realização de hemograma e dosagens séricas de glicose, creatinina, lipídeos, eletrólitos e enzimas hepáticas, deve ser realizada com intervalo definido a critério médico.

Precusores do ácido micofenólico

Alterações hematológicas são comuns durante o uso destes medicamentos. Por isso, deve-se realizar hemograma em intervalos definidos a critério médico para eventuais ajustes de dose. Efeitos adversos gastrointestinais são comuns, podendo ser ajustada a dose se necessário. Comumente os pacientes apresentam náuseas, anorexia e diarreia e podem desenvolver gastrite. Em caso de doença péptica ulcerosa ativa, o medicamento deve ser evitado.

Sirolimo e everolimo

A dose de sirolimo normalmente utilizada objetiva manter o nível sérico entre 8 e 12 ng/ml (109), e a de everolimo, entre 3 e 8 ng/ml (72).

Há autores que recomendam a manutenção do nível sérico do sirolimo entre 5 a 10 ng/ml (112). A análise da literatura permite assinalar que a dose é variável de acordo com a imunossupressão associada. Desta forma a monitorização deve ser realizada de acordo com a imunossupressão associada e a situação clínica do paciente:

- quando combinado com micofenolato e tacrolimo sem corticosteroides o nível sérico deve ser entre 6 a 8 ng/ml;
- quando se troca tacrolimo por sirolimo em combinação com ácido micofenólico e corticosteróides, o nível sérico deve variar entre 5 e 15 ng/ml;
- se for feita substituição do tacrolimo pelo sirolimo após o 6^o mês pós-transplante, devido a nefropatia crônica do enxerto, o nível sérico deve variar entre 4 a 6 ng/ml.

A monitorização da pressão arterial e das dosagens séricas da glicose, creatinina, lipídeos e eletrólitos deve ser realizada com intervalo definido a critério médico. Cefaleia, edema periférico, insônia, acne, diarreia, constipação intestinal, artralgia, fibrilação atrial, depressão, rash cutâneo, edema pulmonar, derrame pleural, impotência, hiperplasia gengival, gengivite, estomatite e ulcerações na boca, entre outros, são efeitos adversos do sirolimo e everolimo.

Em pacientes com insuficiência hepática em uso do everolimo, a concentração sanguínea mínima deve ser monitorizada com cautela. Os pacientes devem ser acompanhados quanto ao risco de rabdomiólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do medicamento.

Interações de outros medicamentos com ciclosporina ou tacrolimo

Vários fármacos interferem no metabolismo destes dois imunossupressores. Alguns aumentam o nível sérico, como o fluconazol, cetoconazol, claritromicina, eritromicina, diltiazem e anlodipina, e outros o diminuem, como a fenitoína, rifampicina, isoniazida e barbitúricos. O uso concomitante destes medicamentos não está contraindicado, mas exige monitorização criteriosa dos níveis sanguíneos do imunossupressor.

Interações com azatioprina

Precauções devem ser tomadas ao se usar alopurinol em associação com azatioprina ou 6-mercaptopurina. O bloqueio da enzima xantina oxidase pelo alopurinol reduz o catabolismo da 6-mercaptopurina propiciando maior formação dos metabólitos 6-tioguanínicos responsáveis pela imunossupressão e mielotoxicidade. Ao serem utilizados azatioprina e alopurinol, é fundamental que se faça significativa redução da dose destes dois agentes e controles hemáticos próximos, semanais até estabilização dos leucócitos sanguíneos.

Interações com os precursores do ácido micofenólico

Não são de importância clínica, embora haja relatos que assinalam maior área sob a curva (ASC) de micofenolato em associação com sirolimo do que com ciclosporina. Este dado sugere a necessidade de reduzir a dose do medicamento em pacientes que estiverem também em uso de sirolimo. Em razão do mecanismo de ação do micofenolato, sua associação com azatioprina é contraindicada.

Interações com sirolimo

A administração de sirolimo com indutores, como anticonvulsivantes, rifampicina, isoniazida, ou inibidores do citocromo P450 3A, como alguns antifúngicos, inibidores dos canais de cálcio, antibióticos macrolídeos, pode ocasionar interações significativas, devendo ser feita com adequado reajuste de dose.

Interações com everolimo

A administração de everolimo com indutores, como anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína), barbituratos, rifampicina, entre outros agentes, ou com inibidores do citocromo CYP3A4, como antibióticos macrolídeos, cloranfenicol, antifúngicos, pode ocasionar interações significativas, devendo ser feita com adequado ajuste de dose.

9 REGULUÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Pacientes transplantados de rim devem ser atendidos em serviços especializados, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes, para sua adequada inclusão neste Protocolo e acompanhamento. Pacientes sensibilizados devem ser atendidos em hospitais adequadamente equipados, isto é, que tenham condições de pesquisa de C4d em biópsias do enxerto e laboratório de imunologia equipado para pesquisar autoanticorpos específicos anti-HLA e para realizar prova cruzada por métodos mais sensíveis do que o da citotoxicidade.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11 REFERÊNCIAS

1. Sesso R, Eisenberg JM, Stable C, Draibe S, Ajzen H, Ramos O. Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care*. 1990;6(1):107-14.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); 2014 [26 May, 2014]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>.
3. Hardinger K, Brennan DC. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults: UpToDate; 2002 [26 May, 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/maintenance-immunosuppressive-therapy-in-renal-transplantation-in-adults>.
4. Vella J, Brennan DC. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults: UpToDate; 2011 [26 May, 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/induction-immunosuppressive-therapy-in-renal-transplantation-in-adults>.
5. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA*. 1967;199(4):252-6.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
7. Ramos E, Klein CL. Evaluation of the potential renal transplant recipient: UpToDate; 2012 [26 May, 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-potential-renal-transplant-recipient>.
8. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*. 2005;173(10):1181-4.
9. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008;8(4):753-60.
10. Gomes AM, Pedroso S, Martins LS, Malheiro J, Viscayno JR, Santos J, et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. *Transplant Proc*. 2009;41(3):855-8.
11. Monaco AP, Burke JF, Jr., Ferguson RM, Halloran PF, Kahan BD, Light JA, et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):150-60.
12. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int*. 2004;65(6):2360-70.
13. Klein CL, Brennan DC. C4d staining in renal allografts and treatment of antibody mediated rejection: UpToDate; 2009 [26 May, 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/c4d-staining-in-renal-allografts-and-treatment-of-antibody-mediated-rejection>.
14. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. *Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. Ann Intern Med*. 1998;128(10):817-26.
15. Cardella CJ, Cattran D, Fenton SA, Albert S, Robinette M, Cole E. Induction therapy with rabbit antithymocyte sera reduces rejection episodes in immunologically low-risk living donor renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 1997;29(7A):29S-31S.
16. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B, et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2473-8.
17. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy? *Kidney Int*. 2009;76(8):825-30.
18. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, et al. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72(7):1261-7.
19. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs*. 2010;24(1):55-76.
20. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study G. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1967-77.
21. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2004;78(4):584-90.
22. Agha IA, Rueda J, Alvarez A, Singer GG, Miller BW, Flavin K, et al. Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients. *Transplantation*. 2002;73(3):473-5.
23. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkooff-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.
24. Wong W, Agrawal N, Pascual M, Anderson DC, Hirsch HH, Fujimoto K, et al. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2006;19(8):629-35.
25. Stevens RB, Mercer DF, Grant WJ, Freifeld AG, Lane JT, Groggel GC, et al. Randomized trial of single-dose versus divided-dose rabbit anti-thymocyte globulin induction in renal transplantation: an interim report. *Transplantation*. 2008;85(10):1391-9.
26. Schroeder TJ, First MR, Mansour ME, Alexander JW, Penn I. Prophylactic use of OKT3 in immunologic high-risk cadaver renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 1989;14(5 Suppl 2):14-8.
27. Opelz G. Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. Collaborative Transplant Study. *Transplantation*. 1995;60(11):1220-4.
28. Hricik DE, Zarconi J, Schulak JA. Influence of low-dose cyclosporine on the outcome of treatment with OKT3 for acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 1989;47(2):272-7.
29. Norman DJ, Shield CF, 3rd, Henell KR, Kimball J, Barry JM, Bennett WM, et al. Effectiveness of a second course of OKT3 monoclonal anti-T cell antibody for treatment of renal allograft rejection. *Transplantation*. 1988;46(4):523-9.
30. Broeders N, Wissing KM, Crusiaux A, Kinnaert P, Vereerstraeten P, Abramowicz D. Mycophenolate mofetil, together with cyclosporin A, prevents anti-OKT3 antibody response in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(8):1521-5.
31. Shah S, Collett D, Johnson R, Thuraisingham RC, Raftery MJ, Rudge CJ, et al. Long-term graft outcome with mycophenolate mofetil and azathioprine: A paired kidney analysis. *Transplantation*. 2006;82(12):1634-9.
32. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9433):503-12.

33. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81(7):998-1003.
34. Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, Vaghjani S, Tsochatzis E, Andreana L, et al. Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1725-31.
35. Celik MR, Lederer DJ, Wilt J, Eser D, Bacchetta M, D'Ovidio F, et al. Tacrolimus and azathioprine versus cyclosporine and mycophenolate mofetil after lung transplantation: a retrospective cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):697-703.
36. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Canas E, Gentil MA, Algarra G, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(3):173-80.
37. Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, Chadban SJ. Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow-up of a randomized trial. *Transplantation*. 2012;94(2):152-8.
38. Kwon O, Cho JH, Choi JY, Park SH, Kim YL, Kim HK, et al. Long-term outcome of azathioprine versus mycophenolate mofetil in cyclosporine-based immunosuppression in kidney transplantation: 10 years of experience at a single center. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1487-90.
39. Bansal SB, Saxena V, Pokhariyal S, Gupta P, Kher V, Ahlawat R, et al. Comparison of azathioprine with mycophenolate mofetil in a living donor kidney transplant programme. *Indian J Nephrol*. 2011;21(4):258-63.
40. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, Lesti M, Ganeva M, Gherardi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1973-85.
41. Schold JD, Kaplan B. AZA/tacrolimus is associated with similar outcomes as MMF/tacrolimus among renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(9):2067-74.
42. Pham PT, Pham PC. The impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine as adjunctive therapy to cyclosporine on the rates of renal allograft loss due to glomerular disease recurrence. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2965-71.
43. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD005632.
44. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation*. 1992;53(5):1051-6.
45. Elion GB. Nobel Lecture. The purine path to chemotherapy. *Biosci Rep*. 1989;9(5):509-29.
46. Zimm S, Collins JM, O'Neill D, Chabner BA, Poplack DG. Inhibition of first-pass metabolism in cancer chemotherapy: interaction of 6-mercaptopurine and allopurinol. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34(6):810-7.
47. Chocair P, Duley J, Simmonds HA, Cameron JS, Ianhez L, Arap S, et al. Low-dose allopurinol plus azathioprine/cyclosporin/prednisolone, a novel immunosuppressive regimen. *Lancet*. 1993;342(8863):83-4.
48. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(5):441-6.
49. Ansari A, Elliott T, Baburajan B, Mayhead P, O'Donohue J, Chocair P, et al. Long-term outcome of using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(6):734-41.
50. Sonoda T, Takahara S, Takahashi K, Uchida K, Ohshima S, Toma H, et al. Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in Japan. *Transplantation*. 2003;75(2):199-204.
51. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997;64(3):436-43.
52. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005;331(7520):810.
53. Atkison P, Joubert G, Barron A, Grant D, Paradis K, Seidman E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet*. 1995;345(8954):894-6.
54. Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation*. 1999;67(6):918-22.
55. Guerra AA, Jr., Cesar CC, Chercighia ML, Andrade EI, de Queiroz OV, Silva GD, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000 to 2004. *Ann Pharmacother*. 2010;44(1):192-201.
56. Higgins RM, Hart P, Lam FT, Kashi H. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in stable renal transplant patients: safety, metabolic changes, and pharmacokinetic comparison. *Transplantation*. 2000;69(8):1736-9.
57. Morris RE. Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive molecules. *Semin Nephrol*. 1992;12(4):304-14.
58. Irish W, Arcona S, Gifford RJ, Baillie GM, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil maintenance immunosuppression: outcomes analysis of the United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation*. 2010;90(1):23-30.
59. Doria C, Ramirez CB, Frank AM, Vaccino S, Fraser N, Marino IR. Use of enteric-coated mycophenolate sodium in liver transplant patients with intestinal intolerance caused by mycophenolate mofetil. *Clin Transplant*. 2009;23(6):882-6.
60. Beckebaum S, Armstrong VW, Cicinnati VR, Streit F, Klein CG, Gerken G, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in stable adult liver transplant recipients with renal dysfunction on a low-dose calcineurin inhibitor regimen and mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):205-10.
61. Nashed B, Saliba F, Durand F, Barcena R, Herrero JI, Mentha G, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of mycophenolate mofetil in combination with standard-dose or reduced-dose tacrolimus in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2009;15(2):136-47.
62. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004;4(2):231-6.
63. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant*. 2004;4(2):237-43.
64. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, Hardinger KL, Brennan DC, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation*. 2006;82(1):102-7.
65. Maes BD, Dalle I, Geboes K, Oellerich M, Armstrong VW, Evenepoel P, et al. Erosive enterocolitis in mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. *Transplantation*. 2003;75(5):665-72.
66. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy*. 2004;24(9):1159-76.
67. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S254-64.
68. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004;77(5):760-2.
69. Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2164-8.
70. Webster A, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD004756.
71. Harden PN, Hoogendijk-van den Akker JM, Bouwes-Bavinck JN, Proby CM, Hoitsma AJ, Wolterbeek R, et al. Reduced rate of cutaneous squamous cell carcinoma in a randomised, prospective, multi-centre controlled trial of conversion to sirolimus-based immunosuppression: the rescue trial. *Transpl Int*. 2011;24(S2, LB-O-006):94-5.
72. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD004290.
73. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1758-68.
74. US Transplant. Arbor research collaborative fo health; 2010 [26 May, 2014]. Available from: <http://www.ustransplant.org/Index.aspx>.
75. Gray D, Shepherd H, Daar A, Oliver DO, Morris PJ. Oral versus intravenous high-dose steroid treatment of renal allograft rejection. The big shot or not? *Lancet*. 1978;1(8056):117-8.
76. Leunissen KM, Kooststra G, Mooy JM, van der Berg-van LP, van Hooff JP. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. *Clin Transplant*. 1988;2:5-8.
77. Christiaans MH, van Hooff JP. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. *Transplantation*. 2006;81(2):296.
78. Schroeder TJ, First MR. Monoclonal antibodies in organ transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(1):138-47.

79. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. Ortho Multicenter Transplant Study Group. *N Engl J Med.* 1985;313(6):337-42.
80. Norman DJ, Barry JM, Bennett WM, Leone M, Henell K, Funnell B, et al. The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. *Am J Kidney Dis.* 1988;11(2):90-3.
81. Chon WJ, Brennan DC. Acute renal allograft rejection: Treatment 2009 [26 May, 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/acute-renal-allograft-rejection-treatment>.
82. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1451-62.
83. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1099-107.
84. Shah A, Nadasdy T, Arend L, Brennan J, Leong N, Coppage M, et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation.* 2004;77(9):1399-405.
85. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation.* 2004;78(5):772-4.
86. Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol.* 2005;66(4):350-8.
87. Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, Slavcev A, Viklicky O. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. *Ther Apher Dial.* 2009;13(2):108-12.
88. Fagher S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;83(9):1277-80.
89. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359(3):242-51.
90. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 2009;87(2):233-42.
91. Theruvath TP, Saidman SL, Maujiyyedi S, Delmonico FL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation.* 2001;72(1):77-83.
92. Brennan DC, Ramos E. Renal transplantation and the older adult patient: UpToDate; 2013 [26 May 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/renal-transplantation-and-the-older-adult-patient>.
93. McDonald RA. Immunosuppression in renal transplantation in children: UpToDate; 2013 [26 May 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/immunosuppression-in-renal-transplantation-in-children>.
94. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med.* 1990;323(25):1767-9.
95. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004;4(6):905-13.
96. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation.* 1993;55(4):742-7.
97. Trofe J, Buell JF, Woodle ES, Beebe TM, Hanaway MJ, First MR, et al. Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation.* 2004;78(7):972-7.
98. Majewski M, Korcecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(8):4285-90.
99. McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, et al. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant.* 2008;8(5):984-9.
100. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, Burke G, Kaufman D, Knechtle SJ, et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant.* 2007;7(11):2619-25.
101. 2007 OPTN / SRTR Annual Report: Transplant Data 1997-2006: United States Department of Health & Human Services; 2007 [May 26, 2014]. Available from: http://www.srtr.org/annual_reports/archives/2007/2007_Annual_Report/default.htm.
102. Gebel HM, Bray RA. Approaches for transplanting the sensitized patient: biology versus pharmacology. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(8):2454-7.
103. Woodward RS, Kutinova A, Schnitzler MA, Brennan DC. Renal graft survival and calcineurin inhibitor. *Transplantation.* 2005;80(5):629-33.
104. Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, Farrell ML, Williams WW, Jr., Kalil R, et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation.* 2003;75(9):1501-5.
105. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant.* 2003;3(12):1488-500.
106. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):374-84.
107. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K, Consensus on Neoral CERiTG. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation.* 2002;73(9 Suppl):S12-8.
108. Thervet E, Pfeffer P, Scolari MP, Toselli L, Pallardo LM, Chadban S, et al. Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation.* 2003;76(6):903-8.
109. Cole E, Maham N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J, et al. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation.* 2003;75(12):2086-90.
110. Einecke G, Schutz M, Mai I, Fritsche L, Giessing M, Glander P, et al. Limitations of C2 monitoring in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(7):1463-70.
111. Einecke G, Mai I, Fritsche L, Slowinski T, Waiser J, Neumayer HH, et al. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):215-22.
112. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int.* 2011;79(8):897-907.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de medicamentos imunossuppressores para o tratamento preventivo ou terapêutico da rejeição do transplante renal.

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis. Fui devidamente esclarecido(a) sobre o fato de que o transplante renal é uma das formas de tratamento, que a diálise é outra e que concordei em submeter-me ao transplante renal.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes melhoras:

- diminuição das chances de rejeição aguda do transplante;
- diminuição das chances de rejeição crônica do transplante;
- aumento da sobrevida do órgão transplantado.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos do uso destes medicamentos:

- medicamentos classificados como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): ciclosporina, micofenolato (de mofetila ou de sódio), sirolimo, everolimo, tacrolimo;

- medicamento classificado como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): azatioprina;

- aumento do risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer), principalmente com o uso associado destes medicamentos;

- necessidade de dosar os níveis sanguíneos de alguns dos medicamentos;

- principais efeitos tóxicos da azatioprina: comprometimento dos sistemas hematológico e gastrointestinal, podendo também ocorrer anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, pancreatite, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa, reações de hipersensibilidade, predisposição para câncer de pele e de outros órgãos;

- principais reações adversas da ciclosporina: disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídios, podendo também ocorrer formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipotensão, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura, reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia;

- principais reações adversas da prednisona/prednisolona: insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pelos no corpo, espinha, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabetes melito, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipopotassemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas, reações de hipersensibilidade;

- principais reações adversas do micofenolato (de mofetila ou de sódio): diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos, podendo também ocorrer dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, hipertrofia gengival, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabetes melito, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipopotassemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse;

- principais reações adversas do sirolimo: pressão baixa, palpitação, insuficiência cardíaca, desmaios, hemorragias, trombose, microangiopatia trombótica, doença vascular periférica, insônia, tremores, ansiedade, confusão, depressão, tontura, fraqueza ou rigidez muscular, neuropatia, formigamento, sonolência, aumento da quantidade de pelos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo, ulcerações na pele, arrotos, gases, gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarreia, prisão de ventre, náuseas, vômitos, perda de apetite, perda de peso, hipertrofia gengival, alteração de enzimas hepáticas, diminuição das células brancas, vermelhas e das plaquetas do sangue, retardamento na cicatrização, síndrome hemolítico-urêmica, acúmulo de linfa, aumento dos níveis de colesterol e de triglicerídios, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes melito, febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata, alterações visuais;

- principais reações adversas do everolimo: leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, fúngicas e bacterianas, sepse, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica, pressão alta, linfocite, tromboembolia venosa, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, edema, artralgias. Não se sabe se o medicamento é excretado pelo leite materno. Não há experiência suficiente para recomendar seu uso em crianças e adolescentes. A experiência clínica em indivíduos com mais de 65 anos de idade é limitada. Pacientes em uso de everolimo são mais suscetíveis a desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente de pele. Em pacientes com insuficiência hepática, a concentração sanguínea mínima deve ser monitorizada com cautela. Os pacientes devem ser acompanhados quanto ao risco de rabdomiólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do medicamento. Métodos contraceptivos devem ser utilizados por pacientes de ambos os sexos sob regime imunossupressor até que informações mais conclusivas estejam disponíveis;

- principais reações adversas do tacrolimo: tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas e disfunção renal, podendo também ocorrer dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hiperpotassemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes melito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais;

- efeitos colaterais mais comuns da imunoglobulina humana: dor de cabeça, febre, dor muscular, respiração curta e desconforto no tórax;

- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso não queira e não possa utilizá-los ou se o tratamento for interrompido. E de que, se o tratamento for suspenso sem orientação médica, corro o risco de perder o transplante e de voltar a necessitar de diálise. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar os medicamentos.

Estou da mesma forma ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como de medicamento imunossupressor ao longo do meu tratamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ()

Sim () Não

Meu tratamento imunossupressor constará de uma combinação dos seguintes medicamentos:

- () azatioprina
- () ciclosporina
- () corticosteroide
- () micofenolato de mofetila
- () micofenolato de sódio
- () sirolimo
- () tacrolimo
- () everolimo
- () imunoglobulina humana

Nome do paciente:
Cartão Nacional de Saúde:
Nome do responsável legal:
Documento de identificação do responsável legal:
Assinatura do paciente ou do responsável legal
Médico responsável: CRM: UF:
Assinatura e carimbo do médico
Data:

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: Os seguintes medicamentos integram procedimentos hospitalares da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola), 06.03.02.007-0 - Imunoglobulina obtida/coelho antitímócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml), 06.03.02.008-9 - Imunoglobulina obtida/coelho antitímócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 06.03.02.009-7 - Imunoglobulina obtida/coelho antitímócitos humanos 25 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 06.03.08.001-4 – Basiliximabe 20 mg injetável (por frasco ampola), 06.03.08.002-2 Ciclosporina 10 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.003-0 Ciclosporina 100 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.004-9 Ciclosporina 25 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.005-7 Ciclosporina 50 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.012-0 Metilprednisolona 500 mg injetável p/ transplante (por frasco ampola), 06.03.08.013-8 Micofenolato de mofetila 500mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.014-6 Micofenolato de sódio 360mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.015-4 - Muromonabe CD3 5 mg injetável p/transplante (por frasco ampola de 0,5 ml), 06.03.08.016-2 - Sirolimo 1mg p/ transplante (por drágea), 06.03.08.017-0 - Sirolimo 1mg/ml solução oral p/ transplante (por frasco de 60ml), 06.03.08.018-9 - Sirolimo 2 mg p/ transplante (por drágea), 06.03.08.019-7 Tacrolimo 0,5 mg p/ transplante (frasco-ampola), 06.03.08.020-0 - Tacrolimo 1 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.021-9 - Tacrolimo 5 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.022-7 Micofenolato de sódio 180mg p/transplante (por comprimido), 06.03.08.024-3 - Everolimo 0,5 mg para transplante (por comprimido), 06.03.08.025-1 - Everolimo 1 mg para transplante (por comprimido) e 06.03.08.026-0 - Eeverolimo 0,75 mg para transplante (por comprimido).