

ANEXO

PORTARIA Nº XXXXX, DE 2011

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso das atribuições, e

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a imunossupressão em transplante renal no Brasil e de 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 são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 9, de 12 de dezembro de 2011.

Considerando a avaliação do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE RENAL**.

§ 1º - O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da imunossupressão em 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 desse 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 a 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 desta Portaria.

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE RENAL

1 - METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas no dia 26/10/2010 nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e na Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed foram utilizados os unitermos "Kidney Transplantation"[Mesh] AND "Immunosuppression"[Mesh]. A busca não foi restrita para data e foi limitada para estudos em humanos e para ensaio clínico randomizado e meta-análise resultando em 203 artigos.

Na base de dados Embase foram utilizados os unitermos 'kidney transplantation'/exp AND 'immunosuppressive treatment'/exp. A busca não foi restrita para data e foi limitada para ensaios clínicos randomizados em humanos e meta-análises resultando em 123 artigos.

Os artigos provenientes destas buscas foram revisados individualmente e incluídos aqueles com desfechos clínicos relevantes (taxas de rejeição aguda e crônica e de sobrevida do paciente ou do enxerto).

Na Cochrane foi realizada busca com o termo 'kidney transplantation' resultando em 120 revisões sistemáticas. Destas apenas 5 se referiam à imunossupressão em transplante renal e foram incluídas na elaboração deste Protocolo.

Além disso, também foram utilizados para elaboração do protocolo o UpToDate versão 18.2 e artigos não indexados. As referências bibliográficas destas fontes 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 evidencia estudo realizado em nosso país. (1)

Segundo o DATASUS, foram realizados no SUS 4.257 transplantes renais em 2009 e 3.851, em 2010. Em função do alto custo do tratamento imunossupressor e de sua duração, pode-se deduzir que mesmo aqueles pacientes transplantados fora do SUS acabam recebendo tratamento imunossupressor pela via pública. (2)

A partir de dados epidemiológicos internacionais estima-se que temos no Brasil um grande contingente de pacientes sensibilizados com anticorpos anti-HLA. Cerca de 30% dos pacientes aguardando 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 se estabelece por parâmetros clínicos e laboratoriais. Uma vez estabelecido o diagnóstico de doença renal torna-se obrigatória a pesquisa da causa da nefropatia, independentemente da faixa etária do paciente, e a avaliação do grau de comprometimento funcional. Os métodos mais comuns utilizados para estimar a função renal incluem a determinação da creatinina sérica, da depuração da creatinina e da uréia, equações que estimam a função renal baseadas na concentração sérica e urinária da creatinina e uréia, respectivamente. (3,4)

A determinação do clearance da creatinina é a mais utilizada. A equação de Cockcroft-Gault permite a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG). A seguinte fórmula é utilizada (5,6): Clearance de creatinina = $(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 72$.

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 15 ou 20 ml/minuto, embora esse valor não possa ser rígido e indiscriminadamente considerado. Alguns pacientes, em razão de condições clínicas adversas, têm necessidade de terapêutica renal substitutiva mais precoce.

A decisão do momento de realizar o transplante é do médico assistente junto com seu paciente e depende da disponibilidade do órgão e da equipe transplantadora.

O objetivo geral da imunossupressão é evitar a rejeição do órgão ou tecido transplantado, com aumento da sobrevida do enxerto e do paciente. Os objetivos específicos da imunossupressão são:

1 - Estabelecimento do estado de imunossupressão: obtido pelo uso dos imunossupressores convencionais ou por meio de terapia de indução. Refere-se ao tratamento utilizado no momento do transplante, ou antes dele, para transplantes com doador vivo (7 dias).

2 - Manutenção do estado de imunossupressão: utilizado para prevenir o desenvolvimento de rejeição aguda e crônica.

3 - Tratamento dos episódios de rejeição aguda e crônica
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 corrente de Banff(7), como se apresenta abaixo.

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

Nessas situações, recomenda-se repetição da dosagem da creatinina sérica uma ou mais vezes para se confirmar ou não a 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, uso de diuréticos, caberá ao nefrologista ponderar sobre a necessidade da biópsia renal.

Rejeição humoral ocorre quando anticorpos atacam antígenos endoteliais desencadeando reação em cadeia do sistema do complemento e culminando com lesão capilar. Os principais alo anticorpos são aqueles 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 rejeição mediada por anticorpos (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. (8)

A Classificação internacional de Banff(7) consiste de:

1 - Normal: histologia normal.

2 - Alterações mediadas por anticorpos: caracterizam-se pela presença de C4d ou alterações histológicas sugestivas e pela presença de anticorpos específicos anti-HLA (DAS). O depósito de C4d sem evidências histológicas de rejeição aguda, associada a presença de anticorpos circulantes anti-HLA do doador, podem significar rejeição mediada por anticorpo em fase inicial. Algumas vezes as alterações histológicas são muito discretas, como NTA focal, e devem ser encaradas como rejeição humoral se associadas ao C4d e com os anticorpos específicos anti-HLA do doador.

Rejeição aguda mediada por anticorpo:

Tipos histológicos:

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

Tipo 2 - Glomerulite, com marginação e ou trombose e C4d positivo.

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

Rejeição crônica ativa mediada por anticorpo:

A histologia 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 "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 categorias 2,5 e 6.

Rejeição aguda mediada por célula T

- Tipo IA- Inflamação intersticial significante (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite focal moderada.

- Tipo IB-Inflamação intersticial significante (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite acentuada.

- Tipo IIA-arterite discreta para moderada.

- Tipo IIB-arterite acentuada que é associada a mais de 25% de perda da área luminal.

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

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 neo-íntima.

5 - Fibrose intersticial e atrofia tubular, sem evidências de qualquer etiologia específica (antiga nefropatia crônica do enxerto): caracteriza-se por arteriopatia crônica do enxerto que envolve fibrose intimal arterial com infiltração celular mononuclear e formação de neo-íntima. Fibrose intersticial e atrofia tubular sem evidência de etiologia específica. É também chamada nefropatia crônica do enxerto.

Graus:

I - Fibrose intersticial discreta e atrofia tubular (menos de 25% da área cortical)

II - Fibrose intersticial moderada e atrofia tubular (25% a 50% da área cortical)

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 aquelas secundárias à hipertensão arterial crônica, toxicidade por inibidores da calcineurina, obstrução crônica e infecções virais.

FIBROSE INTERSTICIAL E ATROFIA TUBULAR (NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO)

Define-se nefropatia crônica do enxerto, hoje denominada fibrose intersticial e atrofia tubular, pelos seguintes achados histológicos: alterações de capilares glomerulares, desdobração da membrana basal de capilares peritubulares à microscopia ótica, com multiplicação da membrana basal na 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 diagnostica por declínio funcional lento e progressivo, com proteinúria variável, às vezes em nível nefrótico e piora da hipertensão arterial. (9,10)

A classificação da gravidade da nefropatia crônica do enxerto se apóia nos critérios definidos na classificação de Banff, como descrito acima. 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. (9,10)

O diagnóstico diferencial deve ser feito com recidiva de doença primária, estenose de artéria renal, complicações urológicas, nefropatia por BK vírus, 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 e controles precoces, semanais, nos primeiros meses pós-transplante. (9)

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 níveis de pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg, redução da hiperfiltração com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, correção da dislipidemia conforme protocolo específico do Ministério da Saúde e adequado reajuste de 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 têm levado os autores a admitir que esse tipo de rejeição seja, pelo menos em alguns casos, mediada por anticorpo.(11)

5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos neste Protocolo todos os pacientes que serão (ou foram) submetidos a transplante renal, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente, para o tratamento tanto para o estabelecimento do estado de imunossupressão quanto para o tratamento de manutenção. A imunossupressão poderá ser iniciada até sete (7) dias antes da data do transplante.

PARA O TRATAMENTO DA REJEIÇÃO AGUDA:

Serão incluídos os pacientes transplantados que apresentarem perda funcional aguda definida por aumento persistente (pelo menos 2 medidas com intervalo de 2 dois dias) da creatinina sérica de pelo menos 10% em relação ao valor anterior, com ou sem confirmação histológica.

Entretanto, para o tratamento das rejeições agudas mediadas por anticorpos deve-se comprovar o diagnóstico por dados imunológicos e de histologia, conforme assinalado abaixo:

a) Imunologia: presença de anticorpos específicos anti-HLA;

b) As alterações histológicas consideradas diagnósticas de rejeição mediada por anticorpo são de três tipos, conforme assinaladas na classificação de Banff:

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

Tipo 2 - Glomerulite, com marginação ou trombose e C4d positivo.

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 anatomo-patológico da rejeição mediada por anticorpos.

PARA O TRATAMENTO DA REJEIÇÃO CRÔNICA:

Serão incluídos os pacientes que apresentarem perda tardia da função do enxerto (aumento lento e progressivo da creatinina sérica). Exige-se para o diagnóstico de rejeição crônica a exclusão de:

1) complicações urológicas ou vasculares por meio de ultrassom e Doppler colorido da vasculatura do enxerto;

2) exclusão de nefrotoxicidade crônica por inibidores da calcineurina; ou

3) presença de dados anatomopatológicos segundo critérios definidos por Banff. (7)

6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação serão os critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

7 - TRATAMENTO

INDUÇÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO

Todo início de imunossupressão deve incluir alguns suportes terapêuticos importantes como tratamento de estrogênio, independentemente de exame parasitológico negativo. Recomenda-se profilaxia de citomegalovírus, por no mínimo três meses, tanto nos pacientes sorologicamente negativos que receberam órgão de doadores sorologicamente positivos, como nos receptores que receberam indução imunossupressora com globulina antitumoral (ATG) ou anticorpo monoclonal anti-CD3 - muromonabe CD3 (OKT3).

O uso da terapia de indução com anticorpos anti-células T propicia melhores resultados, com menores taxas de rejeição. (12,13) A indução com imunoglobulina antitumoral é o tratamento que se associa a melhores respostas e posterior esquema de manutenção sem corticosteroides. (14,15)

Os anticorpos monoclonais anti-receptores de IL2, como basiliximabe ou daclizumabe (o primeiro mais fácil de ser usado, menos dispendioso, pois são administradas apenas duas doses de 20 mg, a primeira no dia zero e a segunda no quarto dia pós-operatório, enquanto o daclizumabe é administrado em cinco vezes e a dose recomendada é de 1 mg/kg), 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, mas esses dados precisam ser mais bem definidos.(16,17) Entretanto, certamente a imunoglobulina antitumoral é mais efetiva do que os anticorpos anti-IL2 para indução da imunossupressão 4 e para receptores de maior risco imunológico, como os sensibilizados, paciente com tempo de isquemia fria prolongada (acima de 24 horas) e retransplantados, pois previne rejeições agudas e aumenta a sobrevida de enxertos.(18,19) Recomenda-se que a dose total de ATG não ultrapasse 6 mg/kg e a primeira dose deve sempre ser dada no intra-operatório.(20-23) Doses maiores do que 6 mg/kg aumentam o risco de infecção e possivelmente de linfomas, enquanto doses menores de 3 mg/kg podem não ter a mesma eficácia preventiva de rejeições.(21) Assim, 3 mg/kg no intraoperatório seguido de duas doses de 1,5 mg/kg no 1º e no 2º dia pós-operatório ou 1,5 mg/kg no intraoperatório e três 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. (24) 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. (25) 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 anti-muromonabe CD3 quando ele é usado simultaneamente com micofenolato e ciclosporina. (26-28)

IMUNOSSUPRESSÃO DE MANUTENÇÃO

Recomenda-se para receptores de doador vivo (HLA idêntico ou distinto) e falecido o esquema de imunossupressão tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Alternativamente o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila e ciclosporina ou tacrolimo pode ser usado. O uso de micofenolato de mofetila fica reservado para casos comprovados de intolerância à azatioprina, ou para casos de nefropatia crônica do enxerto comprovada, ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpo. Na última situação aconselha-se também reformulação de outros imunossupressores, como troca de ciclosporina por tacrolimo. Em casos de intolerância ao micofenolato de mofetila utiliza-se o micofenolato sódico.

A azatioprina mantém como um dos imunossupressores preferenciais, pois, ensaios clínicos recentes demonstram resultados (de curto e longo prazo) semelhantes aos observados com micofenolato (taxas de rejeição aguda e chances sobrevida em longo prazo do enxerto). Essa afirmativa se estende inclusive para outros tipos de transplantes. (29-33) Além disso, há indicativos de maior incidência de complicações infecciosas em pacientes com micofenolato. (34)

Esquemas imunossupressores sem corticosteroides ainda não têm, em nosso meio, suporte para recomendação rotineira. Entretanto, alguns centros transplantadores vem há anos realizando com sucesso transplante de rim sem corticosteroides. (14,15) Esses centros incluem no protocolo, indução com imunoglobulina antitumoral para todos os pacientes, desde o intra-operatório, e usam esteroides por até cinco dias com o objetivo de evitar reações alérgicas adversas relacionadas à imunoglobulina antitumoral. Uma meta-análise confirma que estratégias de redução ou 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 incluiu anticorpos ou após 3 a 6 meses se tal indução não foi utilizada. (35)

Recomenda-se que a azatioprina seja utilizada, na fase de insuficiência renal, em dose menor (em torno de 1 mg/kg de peso) em razão do maior risco de mielotoxicidade. A azatioprina se transforma rapidamente, depois de ingerida, em 6-mercaptopurina que por sua vez é metabolizada por três vias, duas catabólicas e uma anabólica. A via catabólica de metilação se efetua pela ação da enzima TPMT (tiopurina metil-transferase) e a outra de oxidação pela xantina oxidase (XO). A via anabólica se inicia pela ação da enzima HGPRT (hipoxantina-fosfo-ribosil-transferase) sobre a 6-mercaptopurina e leva a 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 tem em nível muito baixo, são intolerantes à azatioprina em razão da maior oferta de 6-mercaptopurina para se formar 6TGN. Esses pacientes são extremamente sensíveis ao uso da azatioprina, mesmo com doses pequenas, e a mielotoxicidade nessas situações se manifesta precocemente, após poucos dias de uso. (36,37) Por isso é obrigatório o controle com hemograma em intervalos curtos semanais nos primeiros dois meses de uso, tanto da azatioprina como da 6-mercaptopurina, em razão da precocidade com que a mielotoxicidade se manifesta nessas situações.

Da mesma forma que há intolerância à azatioprina nos pacientes com atividade muito baixa ou nula de TPMT, o uso simultâneo de alopurinol, agente que bloqueia a xantina oxidase, provoca as mesmas consequências. É por isso que a associação de azatioprina ou 6-mercaptopurina com alopurinol, sem critério reajuste da dose de ambos, é formalmente contraindicada. (37,38) 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 eficácia imunossupressora da azatioprina sem o risco de mielotoxicidade. (39)

A hepatotoxicidade da azatioprina é incomum e parece estar relacionada ao metabólito 6-metil-mercaptopurina. O alopurinol associado, com o devido reajuste de dose da azatioprina, tem sido estudado, para pacientes com doença inflamatória intestinal que apresentam alterações das enzimas hepáticas atribuídas à azatioprina. (40,41) Entretanto, estas evidências são ainda muito limitadas para que essa 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 que incluiu mais de 1.000 receptores de rim de doador vivo, falecido, ABO compatível e incompatível. (42) Comparado com a ciclosporina, o tacrolimo reduz as taxas de rejeições agudas.43 Uma meta-análise que incluiu 123 publicações com 4.102 pacientes verificou-se que a perda de enxerto em pacientes com tacrolimo foi menor do que os que recebiam ciclosporina no 6º mês pós-transplante, resultado que continuou sendo observado no 3º ano de seguimento (43). Além disso, a incidência de rejeições agudas e rejeições resistentes a corticosteroides foi menor nos pacientes que recebiam tacrolimo. (43,44)

Em relação à nefrotoxicidade não parece haver diferenças entre ciclosporina e tacrolimo e sua utilização exige rígida monitorização dos níveis sanguíneos para adequado acerto de dose e prevenção de lesão renal aguda ou crônica, não raramente irreversível. Já o hirsutismo, hipertensão arterial, hiperplasia gengival é mais frequente com a ciclosporina e para esses pacientes a conversão de ciclosporina para tacrolimo geralmente é benéfica. Por outro lado, diabetes é mais observada nos que recebem tacrolimo e alguns desses pacientes se beneficiam com a mudança para ciclosporina. Além disso, há maior incidência de alopecia, cardiomiopatia hipertrófica, de infecção por poliovírus, de diarreia como uso de tacrolimo. (44-46) Entretanto, estudo de coorte realizado no Brasil comparou pacientes que utilizaram esquemas imunossupressores com ciclosporina ou tacrolimo, por cinco anos, demonstrou que razão de chances de falha terapêutica (perda do enxerto ou morte) foi maior com tacrolimo (RC=1,38 - IC95% 1,14-1,67).(47) Esse achado necessita de confirmação em estudos randomizados para poder tornar-se recomendação.

Recomenda-se acompanhamento mais cuidadoso (revisões mais frequentes a cada 10 dias ou 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 da ciclosporina para tacrolimo geralmente é segura, sem causar maior ocorrência de rejeições (48), e é possível que o inverso, ou seja, conversão de tacrolimo para ciclosporina, seja também segura, mas essa última mudança foi pouco estudada.

Precursos do ácido micofenólico: o ácido micofenólico é a forma ativa de um antibiótico com propriedades imunossupressoras, isolado a partir do cultivo de *Penicillium*. Há dois compostos disponíveis, o micofenolato de mofetila (MMF) e micofenolato de sódio (MFS), que após a absorção, são rapidamente convertidas em ácido micofenólico no fígado. Estes fármacos 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. A biodisponibilidade oral do ácido micofenólico varia de 80,7% a 94% após a administração do MMF e é de aproximadamente de 72% após MFS. Os efeitos adversos são similares nas duas formulações, a eficácia e a segurança são similares para doses de 1000 mg 2 vezes ao dia de MMF e de 720 mg 2 vezes ao dia de MFS.(50-54) O MMF por ser o mais estudado e, por existir na forma genérica, portanto de menor custo, é a forma recomendada neste Protocolo. Pode ser usado como alternativa à azatioprina ou para os pacientes com comprovada recorrência de rejeições agudas, a despeito de níveis séricos adequados dos inibidores da calcineurina. Diarreia persistente é a manifestação adversa mais comum para ambos MMF ou MMS.(55,56) Diante de diarreia relacionada ao 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. (57) 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.(58)

Situações em que os precursores do ácido micofenólico devem ser utilizados:

- Intolerância comprovada à azatioprina;
- nefropatia crônica do enxerto comprovada com dados clínicos e histológicos; ou
- após rejeições recorrentes ou humorais.

Inibidores da mTOR ("mammalian target of rapamycin") - sirolimo e everolimo: O sirolimo foi o primeiro a ser utilizado e, por isso, o mais conhecido. Trata-se de um antibiótico macrolídeo produzido pelo fungo *Streptomyces hygroscopicus*. O uso do sirolimo no pós-transplante imediato associa-se a um retardo na recuperação da função renal do enxerto, comprometimento da cicatrização e aumento da incidência de linfoceles (59) motivos pelos quais não deve ser utilizado no esquema imunossupressor inicial. O uso dos inibidores da mTOR poderá ser indicado para pacientes com malignidade, como câncer de pele recorrente e sarcoma de Kaposi. (60-62) 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 depressão da medula óssea e distúrbios metabólicos, observou-se piora nos grupos tratados com estes medicamentos. Assim, são necessários estudos mais robustos e de longo prazo para sua recomendação. (63)

A utilização destes imunossupressores deve ocorrer nas seguintes situações:

- pacientes com neoplasia;
- em substituição aos inibidores de calcineurina nos pacientes com nefrotoxicidade crônica histologicamente comprovada; ou
- retransplante em pacientes previamente acometidos por tumor de Kaposi.

TRATAMENTO DAS REJEIÇÕES AGUDAS CELULARES

PULSOS DE CORTICOSTEROIDE: são, há décadas, as primeiras opções terapêuticas, em todos os centros transplantadores, das rejeições agudas celulares Banff IA ou IB. Recomenda-se pulsos de metilprednisolona (MP), 3 a 5 mg/kg, IV por três a cinco dias. (64) Paralelamente aos pulsos de MP deve-se corrigir a dose dos imunossupressores de base, caso estejam aquém dos limites recomendados. A mudança de ciclosporina para tacrolimo pode ser útil como medida adicional.

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

O diagnóstico de rejeição deve ser, sempre que possível, confirmado histologicamente, especialmente a resistente a corticosteroides. Normalmente espera-se de cinco a sete dias do último pulso antes de se considerar o diagnóstico de resistência e não se recomendam novos pulsos de metilprednisolona caso esse diagnóstico seja confirmado. Nessas situações, deve-se optar pelos anticorpos anti-células T, ATG ou muromonabe CD3. Esses anticorpos devem ser a primeira opção para rejeições histologicamente mais agressivas, isto é, acima de IB da classificação de Banff.

As principais complicações relacionadas ao ATG são febre, sibilância respiratória durante a administração inicial. Hipotensão arterial e reações anafiláticas podem ocorrer, razão pela qual deve ser feita profilaxia com metilprednisolona e anti-histamínico antes das duas primeiras doses. A profilaxia de infecção por citomegalovírus deve ser rotineira, por 3 a 6 meses, independente do estado sorológico do paciente. A doença do soro é relatada e a literatura mostra que ela responde ao tratamento com sessões de plasmáfese. (65,66) De modo diverso do que ocorre com o muromonabe CD3, a readministração de ATG não leva à formação de anticorpos específicos anti-soro de coelho ou cavalo.

O muromonabe CD3, anticorpo de rato anti-linfócitos CD3, tem sido usado tanto para tratamento primário de rejeições agudas, como também para tratamento de rejeições resistentes aos outros agentes, inclusive ATG. (67-69) 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. 70 A imunoglobulina antitímocito e muromonabe CD3 são indicados para tratamento de rejeições celulares agudas mais graves, IIA, IIB ou III na classificação de Banff. Usualmente prefere-se a imunoglobulina antitímocito por ela 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 Ebstein Barr, reação da 1ª dose, edema pulmonar, sobretudo em indivíduos previamente hipervolêmicos e síndrome hemolítica-urêmica.

A reutilização de muromonabe CD3 para tratamento de rejeição aguda recorrente é normalmente eficaz se ela ocorrer nos primeiros três meses pós-transplante e com título de anticorpos anti-ratos (HAMA - "human anti-mouse antibodies") inferior a 1/100, situação que se associa a praticamente 100% de resposta terapêutica. Por outro lado, após três meses do primeiro tratamento e com título anticórpico acima de 1/100 o percentual de resposta cai para menos de 25%70, sendo praticamente nula em rejeições tardias com altos títulos de anticorpos.

TRATAMENTO DA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPO

As rejeições humorais representam cerca de 20% a 30% das rejeições agudas após o transplante renal. O tratamento convencional de rejeição celular aguda com corticosteroides, ATG, 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. (71)

O avanço terapêutico no tratamento das rejeições humorais foi uma consequência da melhoria 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. (72)

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 racional 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 como de mau prognóstico.

O tratamento precisa ser o mais precoce possível. Deve-se investigar em todos os pacientes a presença de anticorpos anti-HLA, na época do diagnóstico da rejeição e repetir a determinação no 3º 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 imunossupressores 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 plasmáfese, que tem aumentado significativamente a sobrevida dos enxertos. (72,73)

Anticorpos específicos anti-HLA do doador (DSA) são considerados como causadores primários da rejeição humoral aguda. A combinação de plasmáfese (PL) e IGH, por levar a reduções dos DSA e modular a resposta imune, oferece a oportunidade terapêutica para reverter RMA. (74)

A imunidade humoral é bem conhecida entre os transplantadores como aquela envolvida na patogênese das chamadas rejeições hiperagudas, que são comumente observadas nos transplantes realizados em pacientes hipersensibilizados ou nos casos de incompatibilidade ABO entre doador e receptor. A literatura corrente 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, como dito anteriormente, associadas a altas taxas de perdas de enxertos quando comparadas com as observadas após rejeições celulares.

A rejeição aguda humoral ocorre precocemente, usualmente dentro de 24 a 48 horas depois do término do procedimento cirúrgico, mas pode ocorrer mais tardiamente. O prognóstico dessas rejeições é pobre e os trabalhos mostram que a terapêutica convencional possibilita sobrevida baixa, de 15% a 50% em um ano. (75)

Lehrich RW, e cols. assinalaram que combinação de IGH e plasmáfese propiciou sobrevida de 81% em um ano. Nesse estudo, todos os 519 pacientes transplantados entre 1999 e 2003 foram retrospectivamente analisados e classificados de acordo com o resultado de biópsia em três grupos: com rejeição mediada por anticorpo, rejeição celular aguda e sem rejeição. Rejeição mediada por anticorpo foi observada em 23 pacientes (4,5%) e rejeição celular aguda em 75 pacientes (15%). A média de seguimento foi de 844 +/- 23 dias. O diagnóstico de rejeição mediada por anticorpo 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 plasmáfese: média de quatro sessões (3-6); IGH: dose total de 2g/kg, iniciada depois da última sessão de plasmáfese. A sobrevida do enxerto em dois anos dos pacientes com rejeição mediada por anticorpo foi de 78%, semelhante à observada entre os pacientes do grupo com rejeição celular aguda (85%). Concluíram que a combinação de plasmáfese e IGH é significativamente melhor do que a observada historicamente. (75)

Slatinska e cols. analisaram os prontuários de 936 paciente 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 RMA foram tratados com cinco sessões de plasmáfese (grupo PL - 13 pacientes), e entre 2004-2006 eles receberam cinco sessões de plasmáfese junto com Imunoglobulina intravenosa (grupo PLmais IGH - 11 pacientes). Doze meses de seguimento foram analisados. A sobrevida do enxerto no 1º 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 re-biópsias, pacientes do grupo PL tinham frequentemente rejeição celular. A deposição de C4d foi similar nas re-biópsias nos dois grupos. Os autores concluíram que nesta grande série oriunda de um único centro há superioridade de plasmáfese com imunoglobulina intravenosa para o tratamento de rejeição mediada por anticorpo. (76)

TRATAMENTO DA FIBROSE INTERSTICIAL E ATROFIA TUBULAR (NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO)

A substituição da ciclosporina ou tacrolimo por sirolimo ou everolimo para prevenção ou retardo da progressão da nefropatia crônica não representa procedimento seguro, pois essa 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 convertidos para sirolimo. A incidência de pneumonia e morte entre os pacientes convertidos para sirolimo que tinham filtração glomerular menor que 40 ml/m atingiu valores tais que o estudo foi interrompido neste subgrupo de pacientes. Entre os que tinham filtração glomerular maior do que 40 ml/m a análise não mostrou diferença na filtração glomerular entre os dois braços 12 e 24 meses pós-conversão. A sobrevida de enxerto e de pacientes e incidência de rejeição aguda foram similares em ambos os grupos. Observou-se melhora da filtração glomerular no subgrupo de pacientes que tinha filtração glomerular maior que 40 ml/m e proteinúria menor que 110 mg/dia, mas neste sub-grupo grupo observou-se aumento da proteinúria de 110 para 720 mg/dia após dois anos.(77)

Não há até o momento evidência clara de que as medidas que são 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. (78)

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: comprimidos de 50 mg.

Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.

Prednisolona: solução oral de 1 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; solução oral de 1 mg/ml frasco de 60 ml.

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.

Imunoglobulina antitimócito: frasco ampola 500 mg injetável.

7.2 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO IMUNOSSUPRESSÃO INICIAL

METILPREDNISOLONA: transoperatória ou até 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.

AZIATOPRINA: 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral.

MICOFENOLATO DE MOFETILA: 0,5 a 1,5 g 2 vezes ao dia, por via oral.

MICOFENOLATO SÓDICO: 360 a 720 mg 2 vezes ao dia, por via oral.

CICLOSPORINA: 3 a 6 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, por via oral.

A dose oral deve ser controlada semanalmente nos primeiros três meses, quer pelo C0 ou vale ou trough level (resultado obtido em sangue colhido em jejum 12 horas após a última tomada e deve variar entre 200 e 300 ng/ml) ou pelo C2 ou pico (resultado obtido em sangue colhido 2 horas após a tomada matinal e deve 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 ao dia, por via oral. Trata-se de dose inicial, como a sugerida para a ciclosporina, que será reajustada pelo nível sérico colhido em jejum, 12 horas após a última tomada e deverá variar em torno de 10 ng/ml nos primeiros seis meses pós-transplante e entre 0,5 e 0,7 ng/ml após esse período. Da mesma forma, recomenda-se também controle semanal do nível sanguíneo nos primeiros três meses, mensal no primeiro ano e a cada dois a três meses por ocasião das visitas ambulatoriais.

MUROMONABE CD3: 2,5 a 5mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa.

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 tomada diária, para manter nível sanguíneo em sangue total entre 5 e 15 ng/ml.

EVEROLIMO: recomenda-se dose variável entre 0,75 a 1,5 mg/duas vezes ao dia para manter trough level entre 3 a 8 ng/ml.

IMUNOSSUPRESSÃO DE MANUTENÇÃO

Neste período as doses dos medicamentos 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: dose inicial de 0,5 a 0,1 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 a Prednisona ou mudar o esquema de uso diário para dias alternados, exceção para os pacientes com evidentes efeitos adversos dos corticosteroides e que têm função renal estável sem rejeições prévias.

AZIATOPRINA: dose inicial de 2,0 a 2,5 mg/kg/dia, de acordo com o hemograma. Recomenda-se na fase de insuficiência renal dose menor (de 1 a 2mg/kg) em razão do maior risco de mielotoxicidade. Pelo menos nos primeiros meses pós-transplante pode-se sugerir que doses maiores de aziatoprina, de 2,5 a 3 mg/kg/dia representem ganho em eficácia clínica.

CICLOSPORINA: recomenda-se dose total diária entre 3 a 6 mg/kg de peso, em duas administrações diárias, com monitorização obrigatória dos níveis sanguíneos para ajuste da dose. A dosagem sérica pode ser feita no tempo zero (12 horas após a tomada anterior - C0) no "vale" ou "trough level" ou pelo pico de duas horas (C2). O nível do "vale" que se recomenda varia entre 200 a 300 ng/ml. 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 análise do valor de pico (800 a 1.200 ng/ml) é a medida recomendada no primeiro ano, pois se relaciona com melhor evolução clínica. Após o primeiro ano recomenda-se nível menor, entre 500 a 1.000 ng/ml na dependência do tempo pós-transplante.

TACROLIMO: A dose inicial recomendada de tacrolimo é de 0,2 mg/kg/dia devendo ser mantido nível sérico em torno de 10 ng/ml nos primeiros 06 meses pós-transplante e entre 05 a 07 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 12h após a última tomada e em jejum.

IMUNOSSUPRESSÃO DE MANUTENÇÃO ALTERNATIVA:

MICOFENOLATO DE MOFETILA (MMF): A dose geralmente recomendada é de 1000 mg duas vezes ao dia. Com frequência essa dose precisa ser reduzida para melhorar complicações digestivas, sobretudo diarreia, mas essa conduta aumenta o risco de perda de enxertos pela menor exposição do imunossupressor.

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 tomada diária, para manter nível sanguíneo em sangue total entre 5 e 15 ng/ml.

EVEROLIMO: recomenda-se dose inicial entre 0,75 a 1,5 mg/duas vezes ao dia e dose de manutenção adequada para manter trough level entre 3 a 8 ng/ml.

REJEIÇÃO CELULAR AGUDA:

METILPREDNISOLONA (rejeições 1A e 1B): 250 a 1.000 mg, por 3 a 5 dias, por via intravenosa.

Imunoglobulina antitimócito: dose total 6 mg/kg em 5 a 7 dias, por via intravenosa, para rejeições resistentes a corticosteroides ou acima de 1B da classificação de Banff.

Muromonabe CD3: 2,5 a 5mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa.

Quando os medicamentos micofenolato de mofetila, 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 ANTICORPO:

Os esquemas terapêuticos incluem:

1 - Adequação do esquema imunossupressor, substituindo ciclosporina por tacrolimo e aziatoprina por micofenolato;

2 - Remoção dos anticorpos anti-HLA por plasmaférese. Não há na literatura número definido de seções para se recomendar neste protocolo. Por essa razão, sugere-se entre 4 e 10, de acordo com a evolução clínica e laboratorial do paciente.

3 - Utilização de Imunoglobulina humana intravenosa: não há também evidências suficientes para recomendar um regime preferencial de administração. Diante disso, recomenda-se o regime mais estudado, de 2g/kg (dose total) dividido em dois a cinco dias, iniciado após as sessões de plasmaférese.

4 - Imunoglobulina antitimócito ou muromonabe CD3 como na rejeição celular aguda

REJEIÇÃO CRÔNICA:

O tratamento pressupõe reforçar o esquema imunossupressor. Se o paciente está em uso de aziatoprina e ciclosporina deve-se fazer a conversão para micofenolato e tacrolimo. Se já estiver em uso destes deve aumentar a dose destes, como também aumentar a prednisona de 5 para 10 mg/dia.(79)

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIO DE INTER-RUPÇÃO

Não há tempo definido para a duração do tratamento, devendo a imunossupressão ser mantida por toda a vida do transplantado. O funcionamento do enxerto deve ser monitorado 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, triplice com prednisona, aziatoprina e tacrolimo ou ciclosporina. (80)

IMUNOSSUPRESSÃO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:

Indução da imunossupressão deve ser feita com imunoglobulina antitimócito ou muromonabe CD3 e deve ser reservado 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, aziatoprina e tacrolimo ou ciclosporina. A dose de corticosteroides varia entre 15 a 60 mg/m² ou 0,5 a 2 mg/kg/dia, com diminuição progressiva.

O tratamento das rejeições agudas deve ser inicialmente tentado com metilprednisolona - 03 a 05 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 trocar a ciclosporina por tacrolimo e usar ATG ou muromonabe CD3. (81)

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 são o câncer de pele, doenças linfoproliferativas, sarcoma de Kaposi, considerados os mais frequentes. Há também maior incidência de câncer de células renais, vulvo-vaginais e de colo uterino, bexiga, faringe, laringe, cavidade oral, olho, hepatocarcinoma e outros sarcomas. (82,83)

Deve-se considerar o risco da recorrência do tumor em pacientes com antecedentes de câncer. Nessas 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. (84,85) Por outro lado, há tumores que retirados permitem transplante imediato sem maiores riscos de disseminação. Os casos precisam ser analisados individualmente antes da decisão final, sempre após assinar o termo de esclarecimento e responsabilidade, com clara exposição dos riscos da imunossupressão, sobretudo nessas situações.

A redução da imunossupressão é a primeira medida que se deve tomar, pois com ela se consegue regressão da maioria dos casos de linfoma, câncer de pele e do sarcoma de Kaposi. Para os pacientes com câncer de pele é aconselhável a suspensão da aziatoprina, considerada como 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. (60)

O uso do sirolimo ou everolimo pode ser alternativa imunossupressora para os portadores de câncer pós-transplante. Há relatos de regressão completa do Sarcoma de Kaposi após troca de ciclosporina por sirolimo, sem aparecimento de rejeição após a conversão. (61,62) O tópico é controverso, pois, ainda que, in vitro, o sirolimo diminua a proliferação de linfócitos B86, há estudos que mostram aumento significativo da incidência de doença linfoproliferativa em pacientes com esse imunossupressor, comparado com esquema imunossupressor sem sirolimo. (87,88)

PACIENTES DE BAIXO RISCO IMUNOLÓGICO PARA TRANSPLANTE RENAL:

Os pacientes portadores de insuficiência renal crônica, com clearance de creatinina igual ou menor de 15 ml/min., já tem indicação para início do tratamento dialítico e já poderão ser inscritos para transplante renal com doador falecido.

Entretanto, para aqueles receptores que têm doador vivo o transplante pode ser preventivo ou "preemptive", como se denomina em textos escritos em inglês. Isto é, sem diálise prévia e sem necessidade de se confeccionar fistula arteriovenosa. A realização do transplante pré dialítico ou "preemptive" obedecerá ao 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 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 haplo-idêntica.

5. Recomenda-se imunossupressão que inclua aziatoprina, prednisona e inibidor da calcineurina - tacrolimo ou ciclosporina, acrescentando indução com imunoglobulina antitimócito (6mg/kg) com doador distinto, lembrando que a primeira dose obrigatoriamente deve ser dada no intra-operatório.

Caso o paciente não tenha doador, deverá ser providenciada fistula arterio-venosa ou cateter para diálise peritoneal. Depois de iniciada a diálise ele poderá ser transplantado com doador vivo exatamente como foi descrito para o transplante pré-dialítico ("pre-emptive"). 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 aziatoprina.

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 15% de hipersensibilizados (painel maior de 80%) o que per se evidencia a importância da realização do painel e toda atenção a esse grupo de pacientes. (89,90)

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

Ao se falar de fatores indutores de maior risco imunológico inclui-se transplante prévio, gestações ou abortamentos e transfusões de hemocomponentes. Esses 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, de filhos para a mãe, a pesquisa de anticorpos anti-HLA é mandatória.

Há várias técnicas para estudo imunológico, como será descrito a seguir. (91-94)

O teste de reatividade contra painel deve ser realizado por ensaio de fase sólida preferencialmente por testes de antígenos HLA aderidos à 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 AGH (antiglobulina humana) para linfócitos T e também prova-cruzada contra linfócitos B, ambos com soros tratados e não tratados com DTT (Ditiotreitol), 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 usando os linfócitos totais do doador.

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, pois é o soro mais rico em anticorpos e nele podem estar contidos os anticorpos doador-específicos.

Para pacientes sensibilizados, que aguardam longo tempo na lista de espera para transplante e que tem menor chance para receber um órgão de doador compatível, a definição do anticorpo anti-HLA presente no seu soro é de fundamental importância. Ao se definir anticorpo anti-HLA no soro do paciente sensibilizado, pode-se definir quais são os antígenos inaceitáveis e assim é possível transplantar esse grupo de pacientes com maior frequência e menor risco do que atualmente é feito.

Dentre o disposto sugere-se a seguinte avaliação:

TRANSPLANTE DE DOADOR VIVO:

Determinar o PRA do receptor tentando-se identificar os anticorpos presentes no soro em análise. Uma vez definido o(s) anticorpo(s) do receptor, deve-se excluir para o mesmo 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.

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

b) Se a prova-cruzada por CDC for negativa e 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. Nessas 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 plasmaférese.

TRANSPLANTE DE DOADOR FALECIDO:

- Determinar o PRA do receptor tentando-se identificar os anticorpos presentes no soro em análise.

- Uma vez definido o(s) anticorpo(s) do receptor, deve-se excluir para o mesmo doadores com antígenos contra os quais o receptor tem anticorpos (excluir os "antígenos inaceitáveis").

- No pré-transplante, fazer a prova-cruzada por CDC-AGH para linfócitos T e CDC para linfócitos B.

- Uma vez a prova-cruzada CDC 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 aquele com maior PRA. Caso o resultado seja negativo, proceder ao seguimento clínico e medicamentoso planejado para esse caso. Entretanto, se ela for positiva, seja com o soro atual ou com o soro histórico, a imunossupressão deve ser intensificada e é aconselhável iniciar IGH e plasmáfereze. Atenção especial deve ser dada à função renal, pois, diante de qualquer alteração da mesma 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 utilizado metilprednisolona e antihistamínico venoso antes da primeira dose. A diminuição da imunossupressão de base, durante o período de uso de ATG ou murononabe CD3, pode ajudar a diminuir a incidência de infecções por excesso de imunossupressão. Recomenda-se o uso de ganciclovir profilático, por período mínimo de três meses, em pacientes que receberam ATG, independentemente do paciente ser sorologicamente positivo para CMV. Para os pacientes CMV negativos o tempo de profilaxia pode ser prolongado.

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 seus familiares que ato cirúrgico é apenas o primeiro degrau de um tratamento e que controle inadequado poderá colocar tudo a perder. É imprescindível controle ambulatorial regular, semanal nos primeiros seis meses, que propiciará ao médico a oportunidade de diagnóstico precoce de eventos imunológicos ou infecciosos.

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. Esse último aspecto é especialmente crítico para transplantados mais jovens e adolescentes, por serem, em razão da rebeldia própria da idade, mais resistentes às recomendações. Por essa razão e por outras o monitoramento a intervalos curtos é fundamental para melhor controle. Níveis séricos dos imunossupressores incompatíveis com os habituais podem significar uso inadequado dos mesmos.

AZATIOPRINA:

Aconselha-se suspender a azatioprina quando os leucócitos totais estiverem abaixo de 3.000 por mm³, mesmo porque o clearance dos metabólitos 6TGN, responsáveis pela mielotoxicidade, é lento e se estende, dependendo do nível atingido, por duas a três semanas até o total desaparecimento celular. Considerando que um percentual significativo de pacientes transplantados de rim sob uso de azatioprina não atingem 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. A determinação de 6-TGN poderá vir a ser ferramenta útil para monitorizar a dose a ser ministrada 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 sob uso prolongado de azatioprina não forma em nível detectável pela metodologia atual (HPLC) os metabólitos ativos desse imunossupressor.

CICLOSPORINA:

Esta dosagem sérica pode ser feita no tempo zero (12 horas após a tomada anterior - C0) no "vale" ou "trough level" ou pelo pico de duas horas (C2). O nível do "trough level" que se recomenda varia entre 200 a 300 ng/ml. (95) Admite-se, entretanto, que o pico de duas horas (C2) reflita a melhor a eficácia da imunossupressão no período pós-transplante mais precoce (95-98) e os valores propostos variam entre 1.000 a 1.500 ng/ml nos primeiros seis meses pós-transplante e entre 800 a 1.000 do 6º ao 12º 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 C-zero, com o qual aparentemente se obtém os mesmos resultados (99,100) Em centros Brasileiros o acompanhamento tardio continua sendo preferencialmente feito pelo C2 que é mantido entre 500 a 1.000 ng/ml após o primeiro ano do transplante e mais tardiamente, de acordo com a evolução clínica, antecedentes ou não de crises de rejeição, tipagem HLA entre doador e receptor, dose adequada dos agentes anti-metabólicos, o valor de C2 tem sido mantido entre 250 a 500 ng/ml. Assim geralmente se consegue imunossupressão adequada e com menor probabilidade de nefrototoxicidade crônica.

TACROLIMO:

A dose de Tacrolimo deve ser ajustada para manter nível sanguíneo do trough level entre 8 a 10 ng/ml nos primeiros três meses pós-transplante e entre 3 a 8 ng/ml após esse período(99).

MICOFENOLATO:

O Micofenolato de mofetila é normalmente utilizado na dose de 1.000 mg duas vezes por dia e a monitorização sérica não é utilizada rotineiramente (99).

SIROLIMO E EVEROLIMO:

A dose de sirolimo normalmente utilizada objetiva "trough levels" entre 8 e 12 ng/ml (100) e 3 e 8 ng/ml do everolimo (101).

INTERAÇÕES COM OUTROS MEDICAMENTOS COMO CICLOSPORINA OU TACROLIMO:

Vários fármacos interferem no metabolismo desses dois imunossupressores. Alguns aumentam o nível sérico, como fluconazol, cetoconazol, claritromicina, eritromicina, diltiazem, amlodipina e outras o diminuem como fenitoína, rifampicina, isoniazida e barbitúricos. O uso concomitante desses 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 se usar azatioprina e alopurinol é fundamental que se faça importante redução da dose desses dois agentes.

INTERAÇÕES COM MICOFENOLATO DE MOFETILA:

Não são de importância clínica, embora haja relatos que assinalam maior AUC de micofenolato em associação com sirolimo do que com ciclosporina. Esse dado sugere a necessidade de reduzir a dose de MMF em pacientes que estiverem também sob uso de sirolimo. Em razão do mecanismo de ação do micofenolato seu uso com azatioprina é contraindicado.

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

9 - REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso. Doentes transplantados de rim devem ser atendidos em serviços especializados, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes, para sua adequada inclusão neste Protocolo de tratamento e acompanhamento. Doentes sensibilizados devem ser atendidos em hospitais adequadamente equipados para o atendimento, isto é, que tenham condições da pesquisa de C4d em biópsias do enxerto e laboratório de Imunologia equipado para pesquisar auto-anticorpos 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 colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, quando utilizado medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesso, R, Eisenberg JM, Stable C, et al. 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. Ministério da Saúde. DATASUS. (www.datasus.gov.br) Consultado em 02 de novembro de 2010.
3. Miller, BW. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. Em: *UpToDate* 18.2 (<http://www.uptodate.com>)
4. Vella, J. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. Em: *UpToDate* 18.2 (<http://www.uptodate.com>)
5. Lubowitz H, Slatopolsky E, et al. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA* 1967;199:252
6. Cockcroft DW & Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
7. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8(4):753
8. Gomes AM et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. *Transplant Proc* 2009; 41(3):855
9. Monaco A, Burke Jr, J, Ferguson R, et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: Issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kid Dis* 1997;33(1):150
10. Uyakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D. Post-transplant nephrotic syndrome: a comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Internat* 2004;65:2360
11. Klein C, Brennan DC. C4d staining in renal allografts and treatment of antibody mediated rejection. *Uptodate* 2009:1-27
12. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HA. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. *Ann Intern Med* 1998;128: 817
13. Cardella CJ, Catran D, Fenton SA. Induction therapy with rabbit antithymocyte sera reduces rejection episodes in immunologically low-risk living donor renal transplant recipients. *Transplant Proceedings* 1997;29 Suppl.7:29

14. Matus AJ; Kandaswamy R; Gillingham KJ, et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression - a 5-year experience. *Am J Transplant* 2005; 5:2473

15. 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;76:825

16. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2001;72(7):1261

17. McKeage K., McCormack PL. Basiliximab: A review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs* 2010 24:1(55-76)

18. Brennan DC, Daller JA, Lake KD. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation 2006 355(19): 1967-77.

19. Mourad G, Rostaing L, Legendre, C, et al. Sequential Protocols using Basiliximab versus Anti-Thymocyte Globulins in Renal-Transplant Patients receiving Mycophenolate Mofetil and Steroids. *Transplantation* 2004;78(4):584

20. Agha IA, Rueda J, Alvarez A, et al. Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73(3): 473

21. Goggins NC, Pascual MA, Rowelson JA. A prospective randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*, 2002 73(3):473-475.

22. Wong W, Agranal N, Pascual M, et al. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. *Transplantation* 2006;9:269.

23. Stevens RB, Mercer DF, Grant WJ, 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):1391-1399

24. 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

25. Opelz, G. Efficacy of Rejection Prophylaxis With OKT3 in Renal Transplantation 1995; 60: 1331

26. Hricik D E.; Zaroni J S, James A. Influence of low-dose cyclosporine on the outcome of treatment with OKT3 for acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1989; 47(2): 272

27. Norman DJ, Shield, CF, Henell, KR. Effectiveness of a second course of OKT3 monoclonal anti-T cell antibody for treatment of renal. allograft rejection. *Transplantation* 1988; 46(4): 523

28. Broeders N, Wissing KM, Crusiaux, et al. Mycophenolate mofetil, together with cyclosporin A, prevents anti-OKT3 antibody response in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(8):1521

29. Shah S, Collett D, Johnson R, et al. Long-term graft outcome with mycophenolate mofetil and azathioprine: a paired kidney analysis. *Transplantation*, 2006; 82:1634

30. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomized trial. *Lancet*, 2004; 364: 503

31. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, 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

32. Germani, G, Pleguezuelo, M; Villamil, F, et al. Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with Mycophenolate Mofetil. *Am J Transplant*, 2009; 9(8):1725

33. Celik MR, Lederer DJ, Wilt J, et al. Tacrolimus and azathioprine versus cyclosporine and mycophenolate mofetil after lung transplantation: a retrospective cohort study. *Heart Lung Transplant* 2009; 28(7):697

34. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros J, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based Immunosuppression. *Eur J Microbiol* 2009; 21:173

35. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroide avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010;Issue 10

36. Chocair, PR; Duley, JA; Simmonds HA, et.al. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplants recipients. *Transplantation* 1992;53:1051

37. Elion G. The purine path to chemotherapy. *Bioscience Reports* 1988;(5):509

38. Zimm S, Collins JM, O'Neill D, et al. Inhibition of first-pass metabolism in cancer chemotherapy: interaction of 6-mercaptopurine and allopurinol. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34(6):810

39. Chocair PR, Duley J, Simmonds HA, et al. Low-dose allopurinol plus azathioprine/ cyclosporine/ prednisolone, a novel immunosuppressive regimen. *Lancet* 1993;342:83

40. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, 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

41. Ansari A, Elliott B, Baburajan 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

42. Sonoda T, Takahara S, Takahashi K. Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in Japan. *Transplantation* 2003;75(2):19

43. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP. 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

44. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *Br Med J* 2005;331:81

45. Atkinson P; Jouert G., Barron A. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in pediatric transplant patients. *Lancet*; 1995; 345(871):894-896

46. Binet I; Nickeleit V.; Hirsch HH. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67:918

47. Guerra Jr AA, Cesar CC, Chercighlia ML, Andrade ELG, de Queiroz OV, Silva GD, Acurcio FA. Cyclosporine Versus Tacrolimus in Immunosuppressive Maintenance Regimens in Renal Transplants in Brazil: Survival Analysis from 2000 to 2004. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010;44(1):192-201

48. Higgins RM; Hart P; Lam FT. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in stable renal transplant patients: safety, metabolic changes, and pharmacokinetic comparison. *Transplantation* 2000;69(8):1736

49. Tanaka K, Lake J, Villamil F, et al. Comparison of cyclosporine microemulsion and tacrolimus in recipients of living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1395-1402.

50. Morris RE. Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive agents. *Semin Nephrol* 1992;12:304-314.

51. 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;90:23-30.

52. 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 Transpl* 2009; 23:882-886.

53. Beckebaum S, Armstrong V W, Cicinatti VRR, Streit F, Klein CG, Gerken G, Paul A, Oellerich M. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in stable adult liver transplant recipients with renal dysfunction and low-dose calcineurin inhibitor regimen and mycophenolate mofetil. *The Drug Monit* 2009; 31(2):205-210

54. Nashan B, 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;15:136-147

55. Budde, K, Curtis, J, Knoll, G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:231-236

56. Budde, K, Curtis, J, Knoll, G, 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;4:237

57. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation* 2006;82(1):102

58. Maes BD, Dalle I, Geboes K, et al. Erosive enterocolitis in mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. *Transplantation* 2003; 75:665

59. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2004; 24:1159

60. Buell JF, Gross TG, Woodle, ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80(2S): S254

61. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77(5):760

62. Euvrard SB, Pouteil-Noble CG, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant* 2006; 6: 2164

63. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10, 2010

64. Gray D, Shepherd H, Daar A, et al. Oral versus intravenous high-dose steroid treatment of renal allograft rejection: The Big Shot or Not? *Lancet*;1978(1):117-18

65. Leunissen KM, Koosta G, Mooy JM, et al. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. *Clin Transplant* 1988;2:5

66. Christiaans MHL, van Hooff JP. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. *Transplantation* 2006;81(2):296

67. Schroeder TJ, First MR. Monoclonal antibodies in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(1):138

68. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985; 313: 337

69. Norman DJ, Barry JM, Bennett WM, 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

70. Brennan DC. Acute renal allograft rejection: treatment. *Uptodate* 2009, p. 1-18

71. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 2010;363:1451-62

72. Lefaucher C, e cols. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transpl* 2009;9(5):1099-1107

73. Shah A et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation* 2004;77(9):1399

74. White NB et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection. *Transplantation* 2004;78(5):772

75. Lehrich RW, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 2005; 66 (4): 350

76. Slatinska J et al. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience; *Ther Apher Dial* 2009;13(2):108

77. Schena FP, Pacoe MD, Alberu J, 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;87:233

78. Klein C, Brennan DC. C4d staining in renal allografts and treatment of antibody mediated rejection. *Uptodate* 2009, p.1-27

79. Theruvath TP, Saidman SL, Mauyyedi S, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001; 72: 77-81

80. Ismail N. Renal Transplantation and the elderly. *Uptodate*, 2009; p. 1-15

81. Naudet P. Immunosuppression after renal transplantation in children. *Uptodate* 2009; p.1-11

82. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990;20:323(25):1767

83. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905

84. Penn I. The Effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55(4): 742

85. Trofe J, Buell JF, Woodle, ES, et al. Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin Disease or Non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* 2004; 78(7): 972

86. 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 post-transplant lymphoproliferative disorders. *PNAS* 2000 97: 4285

87. McDonald RA, Smith JM, Ho M, et al. Incidence of PTLD in Pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin Inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant* 8: 984

88. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant* 2007; 7(11): 2619

89. 2007 OPTN/SRTR Annual Report: Transplant DATA 1997-2006

90. Gebel HM, Bray RA. Approaches for transplanting the sensitized patient: biology versus pharmacology. *Nephrol Dial Transpl*, 2008; 23: 2454

91. Woodward, RS, Kutinova, A, Schnitzler, MA, Brennan, DC. Renal graft survival and calcineurin inhibitor. *Transplantation* 2005; 80: 629

92. Pascual, M, Curtis, J, Delmonico, FL, et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1501

93. Cebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindications versus risk. *Am J Transplant*, 2003; 3:1488.

94. Gebel HM, Bray RA. Approaches for transplanting the sensitized patient: biology versus pharmacology. *Nephrol Dial Transp* 2008; 23: 2454

95. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin Inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 374

96. Levy G, Thervert E, Lake J, et al. Patient management by neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Exp Rev Transplant* 2002; 73(9): 512

97. Thervert E, Pfeffer P, Scolari MP, Toselli L, Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation* 2003; 76(6): 903

98. Cole E, Maham N, Cadolla C, et al. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;75: 2086

99. Einecke G, Mai I, Fritsche L. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 215

100. Einecke G, Schütz M, Mai I. Limitations of C2 monitoring in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2005 20(7):1463

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, MUROMONABE CD3, MICOFENOLATO DE MOFETILA OU SÓDICO, SIROLIMO, EVEROLIMO, TRACOLIMO, IMUNOGLOBULINA HUMANA.

Eu, _____ (nome do (a) paciente), abaixo identificado (a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados aos medicamentos imunossuppressores, para o tratamento preventivo ou terapêutico da rejeição do transplante renal.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso o tratamento seja interrompido.

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

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 que o transplante renal é uma das formas de tratamento e que a diálise seria a outra e que concordei em submeter-me à ao transplante renal.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- 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 contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos classificados na gestação 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 que os riscos): ciclosporina, micofenolato (de mofetila ou sódico), prednisona, sirolimo, everolimo, tacrolimo.
 - categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina;
 - medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
 - 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;
 - possibilidade de ocorrência de diversos efeitos colaterais, de acordo com os diferentes medicamentos:
- **AZATIOPRINA:** principais efeitos tóxicos incluem os sistemas hematológico e gastrointestinal. Também podem 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, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade, predisposição para câncer de pele e de outros órgãos.
- **CICLOSPORINA:** principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicérides. Também podem 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, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.
- **PREDNISONA:** 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 pêlos 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, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade.
- **MUROMONABE CD3:** dor no peito, aumento da frequência cardíaca, aumento ou diminuição da pressão arterial, microangiopatia trombótica, confusão, coma, alucinações, convulsões, tonturas, desmaios, tremores e dor de cabeça, coceiras, vermelhidão da pele,

diarreia, vômitos, dores no corpo e articulações, febre, intolerância à luz, edema pulmonar, meningite asséptica, fadiga, aumento da uréia e creatinina, falta de ar, chiado no peito, reações de hipersensibilidade e sintomas tipo resfriado.

- **MICOFENOLATO (de mofetila ou sódico):** principais reações adversas incluem diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos. Também podem 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 pêlos 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, hipocalemia, hipercalemia, hipocloremia), hiperlipidemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse.
- **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 pêlos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo, ulcerações na pele, arrotos, gases, gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarreia, prisão de ventre, náusea, vômitos, perda de apetite, perda de peso, hipertrofia gengival, alteração de enzimas hepáticas, diminuição das células

brancas, vermelhas e das plaquetas do sangue, retardamento da cicatrização, síndrome hemolítico-urêmica, acúmulo de linfa, aumento do colesterol e dos triglicérides, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes melíto, febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata, alterações visuais.

- EVEROLIMO: leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, fúngicas e bacteriana, sepse, trombocitopenia, anemia, trombocitopenia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica / síndrome hemolítica urêmica, hipertensão, linfocele, tromboembolismo venoso, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos edema e artralgias. Não se sabe se everolimo é excretado pelo leite materno. Não há experiência suficiente para recomendar o uso de everolimo em crianças e adolescentes. A experiência clínica em pacientes maior de 65 anos de idade é limitada. Pacientes sob uso de everolimo estão mais suscetíveis a desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente de pele. Em pacientes com insuficiência hepática a concentração sanguínea mínima para everolimo deve ser monitorada com cautela. Pacientes devem ser monitorados quanto ao risco de rabinólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do fármaco. Métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos sob regime imunossupressor incluindo everolimo até que informações mais conclusivas estejam disponíveis.

- TACROLIMO: principais efeitos adversos incluem tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea e disfunção renal. Também podem 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, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, perda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos 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/hipercalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes melíto, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da uri-

na, pleura, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotosensibilidade, alterações visuais.

- IMUNOGLOBULINA HUMANA: os efeitos colaterais mais comuns são: dor de cabeça, febre, dor muscular, respiração curta e desconforto no tórax.

O risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou da mesma forma ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos imunossupressores que farão parte do meu tratamento;

Estou ciente que, se suspender este tratamento sem orientação médica, corro o risco de perder o transplante e de voltar a necessitar de diálise;

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado. Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico. O meu tratamento imunossupressor constará de uma combinação dos seguintes medicamentos:

- Azatioprina
- Ciclosporina
- Corticosteroide
- Micofenolato de Mofetila
- Micofenolato Sódico
- Sirolimo
- Tacrolimo
- Everolimo
- Imunoglobulina humana

Local: Data:
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: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS constam os seguintes procedimentos de globulina anti-timócito, na modalidade hospitalar: 0603020062 - Imunoglobulina equina antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603020070 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml), 0603020089 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml) e 0603020097 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml).

NOTA 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.