



## CONSULTA PÚBLICA Nº 7, DE 24 DE JULHO DE 2008.

## ANEXO

A Secretária de Atenção à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições, adota a seguinte Consulta pública e determina sua publicação, considerando;

- A importância do papel que desempenham os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a melhoria da qualidade dos processos de atenção à saúde, para a prescrição segura e eficaz, para a democratização do conhecimento médico, para o aperfeiçoamento da educação médica continuada, para a melhoria da qualidade da informação prestada aos pacientes sobre as opções terapêuticas existentes nas diversas situações clínicas tornando-os participantes das decisões a serem tomadas e para a melhoria dos processos gerenciais dos programas assistenciais;

- A necessidade de estabelecer Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para as diversas doenças, que contenham critérios de diagnóstico e tratamento, e, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalizem a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento das doenças, regulamentem suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleçam mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

- A necessidade de que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas a serem estabelecidos sejam fruto de consenso técnico e científico, que sejam formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia, que sejam respaldados por estudos clínicos de fase 3, meta-análises de ensaios clínicos nacionais e/ou internacionais;

- A necessidade de se promover ampla discussão destes Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, possibilitando a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde - SUS, na sua formulação.

- A Portaria SAS nº 1.018, de 23 de dezembro de 2002, que aprova o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - TRANSPLANTE RENAL - Medicamentos Imunossuppressores;

- A aprovação pelo Senhor Ministro de Estado da Saúde da recomendação apresentada pela Comissão para Incorporação de Tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS e da Saúde Suplementar - CITEC por meio do Registro de Recomendação nº 02/2008, que trata da incorporação do medicamento everolimo na imunossupressão em transplantes renais; e

- A já referenciada decisão de incorporação do medicamento everolimo e a consequente necessidade de promover adequações no citado Protocolo a fim de que se conforme a esta decisão, resolve:

Art. 1º - Submeter à Consulta Pública o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - TRANSPLANTE RENAL - Medicamentos Imunossuppressores: Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Micofenolato Sódico, Sirolimus, Everolimo, Anticorpo Monoclonal Murino Anti CD3 (OKT3), Basiliximab, Daclizumab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona, constante do Anexo deste Ato e o Termo de Consentimento Informado dele integrante.

Art. 2º - Estabelecer o prazo de 60 (sessenta) dias a contar da data da publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas sugestões, devidamente fundamentadas, relativas ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas que trata o Artigo 1º desta Consulta Pública.

§ 1º - As sugestões devem ser encaminhadas para o seguinte endereço eletrônico: [transplaterenal.dae@saude.gov.br](mailto:transplaterenal.dae@saude.gov.br).

§ 2º - As sugestões enviadas deverão, obrigatoriamente, estar fundamentadas por:

a) Estudos Clínicos de fase 3 - realizados no Brasil ou exterior;

b) Meta-análises de Ensaios Clínicos.

§ 3º - Caso exista necessidade de enviar volumes, desde que para complementar as sugestões encaminhadas por meio eletrônico, conforme previsto no § 1º supra, os mesmos deverão ser enviados para o seguinte endereço: Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada - Esplanada dos Ministérios - Bloco "G" - 9º andar - sala 916 - CEP 70058-900 - Brasília - DF, com a seguinte identificação: Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS/MS, "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - TRANSPLANTE RENAL - complementação das sugestões encaminhadas por e-mail no dia xx/xx/2008".

§ 4º - As sugestões deverão ser acompanhadas pelos documentos que as fundamentam, conforme previsto no parágrafo 2º. Sendo que no caso de publicações estrangeiras, as mesmas deverão ser enviadas na versão original, sem tradução.

Art. 3º - Determinar que o Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS/MS, avalie as proposições apresentadas, elaborando a versão final consolidada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas ora submetido à Consulta Pública, para que, findo o prazo estabelecido no Artigo 2º, esse seja aprovado e publicado, passando a vigorar em todo o território nacional.

Art. 4º - Estabelecer que, durante o período desta Consulta Pública e até a publicação da versão final consolidada, as Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios deverão utilizar o Protocolo ora submetido à Consulta Pública na regulação da assistência a ser prestada e na dispensação dos medicamentos nele previstos, sendo obrigatória a identificação do paciente, ou de seu representante legal, dos potenciais benefícios, efeitos colaterais, contra-indicações e riscos relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento do Raquitismo e Osteomalácia, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, conforme modelo integrante do Protocolo.

Art. 5º Esta Consulta Pública entra em vigor na data de sua publicação.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA BERNARDO

## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

## TRANSPLANTES RENAIIS - MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES

Medicamentos: Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Micofenolato Sódico, Sirolimus, Everolimo, Anticorpo Monoclonal Murino Anti CD3 (OKT3), Basiliximab, Daclizumab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona

## 1. 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 e/ou humoral. O uso de drogas imunossupressoras tem por objetivo o controle deste fator.

Situações em que o uso dos imunossuppressores é fundamental ou pode vir a ser alterado:

- no estabelecimento do estado de imunossupressão (peritransplante) este pode ser obtido através de terapia de indução (com anticorpos policlonais ou monoclonais) ou pelo uso dos imunossuppressores convencionais;

- na manutenção do estado de imunossupressão;
- no tratamento dos episódios de rejeição aguda;
- na terapia de resgate de rejeições córtico-resistentes;
- na terapia de rejeições refratárias;
- na tentativa de retardar o processo de nefropatia crônica do enxerto ("rejeição crônica").

O estabelecimento do estado de imunossupressão se refere ao tratamento utilizado no momento do transplante ou imediatamente antes dele.

O tratamento de manutenção se refere àquele utilizado para prevenir o desenvolvimento de rejeição aguda e crônica.

A rejeição aguda de enxerto renal é, em geral, definida como uma deterioração aguda na função do enxerto associada com características histopatológicas específicas. Rejeição aguda subclínica é aquela caracterizada exclusivamente pelos achados histopatológicos e deve ser interpretada no contexto clínico.

Rejeições córtico-resistentes são as que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevadas de corticosteróides ("pulso").

Rejeições refratárias são as que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevadas de corticosteróides seguido de um curso apropriado de preparações antilinfocitárias, ou de um curso isolado de preparações antilinfocitárias.

Nefropatia crônica do enxerto é uma entidade caracterizada por perda progressiva de função renal e por achados histopatológicos característicos.

## 2. Classificação CID 10

- Z94.0 Transplante Renal
- T86.1 Rejeição de Transplante de Rim

## 3. Diagnóstico da Rejeição Aguda

## 3.1. Diagnóstico Clínico

A rejeição aguda do transplante renal pode ser acompanhada de diminuição do débito urinário, hipertensão arterial sistêmica, febre, dor ou sensibilidade aumentada no enxerto, no entanto estes sinais e sintomas têm baixos valores preditivos. A maioria dos casos ocorre nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante. A principal pista para o diagnóstico é o aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina, principalmente a segunda, ou sua estabilização em níveis elevados.

## 3.2. Diagnóstico Laboratorial

Deterioração ou não melhora da função do enxerto, manifestadas por elevação dos níveis séricos ou manutenção em níveis elevados de creatinina, levantam a hipótese, e a biópsia do enxerto a confirma. Ultra-sonografia ajuda a descartar obstrução do trato urinário e, nos casos de contra-indicação à biópsia, pode ser utilizada para sustentação diagnóstica presuntiva, especialmente se associada ao exame dos fluxos arteriais com doppler e cálculo dos índices que disto derivam.

Cintilografia auxilia na exclusão de obstrução arterial aguda e na elaboração diagnóstica presuntiva da rejeição aguda nos casos em que a biópsia está contra-indicada ou não for operacionalizável.

Deve-se também, na medida do possível, afastar nefrotoxicidade por drogas e infecções, em especial as do trato urinário ou aquelas que possam de alguma forma alterar a função do enxerto. Para isto usam-se principalmente dosagem dos níveis sanguíneos das drogas imunossupressoras (ciclosporina, tacrolimus), exames bacteriológicos da urina e exames que evidenciem infecções virais.

## 4. Critérios de Inclusão

• Estabelecimento e manutenção do estado de imunossupressão: em todos os pacientes submetidos a transplante renal.

• Rejeição aguda: em todos os pacientes que preencherem os critérios diagnósticos de rejeição aguda.

• Resgate de rejeições córtico-resistentes: em pacientes nos quais comprovadamente se manteve a rejeição aguda após um curso adequado de corticosteróides para tratamento de rejeição aguda.

• Rejeições refratárias: em pacientes nos quais comprovadamente se manteve a rejeição aguda após um curso adequado de corticosteróides seguido de um curso apropriado de preparações antilinfocitárias, ou de um curso isolado de preparações antilinfocitárias.

• Nefropatia crônica do enxerto: em pacientes com perda progressiva de função do enxerto e demonstração histológica compatível.

## 5. Tratamento

## 5.1. Fármaco

## 5.1.1. Estabelecimento do estado de imunossupressão

## 5.1.1.1. Transplante com rim de doador vivo HLA idêntico

A imunossupressão deve ser feita com azatioprina, ciclosporina e corticosteróides. Alternativamente pode-se iniciar a imunossupressão com corticosteróides e azatioprina, podendo-se incluir a ciclosporina posteriormente caso ocorra rejeição aguda. Pode-se ainda usar unicamente prednisona e ciclosporina.

## 5.1.1.2. Transplante com rim de doador vivo HLA não-idêntico

A imunossupressão inicial deve ser feita através da combinação de três drogas: ciclosporina, azatioprina e prednisona ou ciclosporina, micofenolato (mofetil ou sódico) e prednisona. Alternativamente pode-se fazer a imunossupressão sem inibidores da calcineurina usando-se sirolimus, ou everolimo no lugar da ciclosporina, associado a micofenolato (mofetil ou sódico)/azatioprina e corticosteróides 3,6,30,31.

Em pacientes que recebem rim de doador vivo e que apresentam alta reatividade contra painel de linfócitos (igual ou superior à 50%) ou sejam submetidos a retransplantes, terapia inicial com antilinfocitários (anti-CD3 ou policlonais) pode ser utilizada. Na vigência destes anticorpos, mantém-se sem ciclosporina, iniciando doses plenas deste medicamento quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos. Nestes pacientes de maior risco, pode-se associar tacrolimus a micofenolato (mofetil ou sódico), podendo-se também usar sirolimus ou everolimo no lugar da azatioprina/micofenolato (mofetil ou sódico) associados a ciclosporina e prednisona 7-13.

## 5.1.1.3. Transplante com rim de doador cadavérico em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos

A imunossupressão deve ser feita através da combinação de três drogas incluindo ciclosporina, associada à azatioprina e corticosteróides. Pode-se também usar sirolimus ou everolimo ou ainda micofenolato (mofetil ou sódico) em lugar da azatioprina 4-6, 9,10,13,30,31.

Caso o enxerto não apresente função inicial (ausência de função nas primeiras 24 horas), ou em transplantes com órgãos submetidos a tempos de isquemia fria acima de 30 horas, ou ainda quando se utilizam órgãos de doadores considerados limitrofes (menos de 5 anos, mais de 55 anos, diabéticos, hipertensos, vasculopatas ou com perda de função renal), terapia com anticorpos (anti-IL2R, anti-CD3 ou policlonais) pode ser instituída 7,8,14-16. Optando-se pelo uso de anticorpos anti-IL-2R, a ciclosporina é mantida nas suas doses habituais. Na vigência de anticorpos anti-CD3 ou policlonais, mantém-se sem ciclosporina, iniciando doses plenas quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos.

5.1.1.4. Transplante com rim de doador cadavérico em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos (igual ou superior a 50%) ou retransplantes que tenham perdido o enxerto por rejeição aguda no primeiro ano

Anticorpos monoclonais anti-CD3 ou anticorpos policlonais podem ser iniciados no procedimento cirúrgico e mantidos por até 14 dias (terapia de indução). Corticosteróides, associados à azatioprina ou ao micofenolato (mofetil ou sódico), ou ao sirolimus /everolimo, participam da imunossupressão de base juntamente com a ciclosporina ou o tacrolimus. Durante o período da vigência de administração de anticorpos anti-CD3 ou policlonais, quando for o caso, pode-se manter a ciclosporina ou o tacrolimus como parte do esquema inicial, em doses plenas ou reduzidas, ou passar a usá-los em doses plenas, quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos 4-13, 16-17.

5.1.1.5. Transplante em receptor com menos de 16 anos  
Imunossupressão conforme descrito nos itens 5.1.1.1 a 5.1.1.4, adaptando-se às particularidades da criança. Não se recomenda o uso de everolimo.

## 5.1.2. Manutenção

O tratamento de manutenção deve necessariamente obedecer a uma seqüência racional de continuidade em relação à estratégia utilizada na terapia inicial. Modificações desta terapia podem, todavia, ser necessárias em função principalmente de ineficácia do regime inicial como regime de manutenção (por exemplo, a ocorrência de rejeição aguda), da toxicidade das drogas inicialmente empregadas ou, mais tardiamente, da necessidade de uma menor quantidade de imunossupressão. Adicionalmente, o surgimento de nefropatia crônica do enxerto pode determinar alterações na terapia imunossupressora 18-24.

## 5.1.2.1. Rim de doador vivo HLA idêntico

Manutenção no período inicial pós-transplante pode ser feita com ciclosporina, prednisona e azatioprina ou prednisona e azatioprina, ou ainda prednisona e ciclosporina. Tacrolimus pode ser alternativa para ciclosporina nos casos em que esta apresentar toxicidade. Micofenolato (mofetil ou sódico) pode ser usado em substituição aos inibidores da calcineurina, ou para permitir o uso de baixas doses dos mesmos, quando estes causarem toxicidade inaceitável. O micofenolato (mofetil ou sódico) não deve ser usado associado à azatioprina.

## 5.1.2.2. Rim de doador vivo HLA não-idêntico

Utilizam-se ciclosporina, prednisona e azatioprina. Tacrolimus pode ser alternativa para a ciclosporina como na situação anterior (5.1.2.1). Micofenolato (mofetil ou sódico) ou sirolimus/ everolimo podem ser usados como alternativa à azatioprina em casos de intolerância. Sirolimus ou everolimo podem também ser usados como alternativas a ciclosporina/tacrolimus.(31).