

5.1.2.3. Rim de doador cadavérico em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos

Corticosteróides, azatioprina e ciclosporina podem ser empregados como terapia de manutenção. Tacrolimus pode ser utilizado como nas condições precedentes em substituição à ciclosporina. Da mesma forma, micofenolato (mofetil ou sódico) ou sirolimus / everolimo podem ser usados como alternativa à azatioprina. Sirolimus / everolimo pode ser uma alternativa para ciclosporina/tacrolimus.

5.1.2.4. Rim de doador cadavérico em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos e retransplantes que tenham perdido o enxerto por rejeição aguda precoce

A imunossupressão deve ser mantida com corticosteróides associados a azatioprina/micofenolato (mofetil ou sódico) e ciclosporina/tacrolimus. O sirolimus / everolimo pode ser usado como alternativa à azatioprina/micofenolato (mofetil ou sódico)(31).

5.1.2.5. Pacientes que desenvolvam nefropatia crônica do enxerto

Micofenolato (mofetil ou sódico) pode ser introduzido em substituição à azatioprina, devendo ser acompanhado de suspensão ou redução significativa das doses de ciclosporina/tacrolimus 20-23. Sirolimus ou everolimo podem ser usados quando houver intolerância ao micofenolato (mofetil ou sódico) (diarréia incapacitante, leucopenia, plaquetopenia ou anemia graves)(32).

5.1.3. Tratamento da rejeição aguda

5.1.3.1. "Pulso" de corticosteróides

Metilprednisolona intravenosa por 3 a 5 dias. Resistência ao tratamento ("pulso") é definida como não melhora clínica e laboratorial ou persistência das alterações histológicas de rejeição aguda após a pulsoterapia. Idealmente a resistência ao tratamento deve ser comprovada histologicamente.

5.1.3.2. OKT3

Anticorpo monoclonal usado nos casos de rejeições córtico-resistentes ou no tratamento inicial da rejeição quando esta for classificada como Banff IIB ou III (componente vascular/humoral significativo)1. Utilizado por até 14 dias. A dose da ciclosporina ou do tacrolimus deve ser suspensa ou reduzida em 50% na vigência desta terapia, assim como a dose da azatioprina deve ser reduzida para em torno de 1 mg/kg/dia. A ciclosporina ou o tacrolimus devem ser reiniciados em doses plenas 2 a 3 dias antes do término do OKT3.

5.1.3.3. Globulina antitumocitária ou globulina antilinfocitária

Anticorpos policlonais usados nos casos de rejeições córtico-resistentes ou no tratamento inicial da rejeição quando esta for classificada como Banff IIB ou III (componente vascular/humoral significativo)1. Utilizados por até 14 dias. O uso da ciclosporina e do tacrolimus segue o mesmo princípio do uso descrito para o OKT3.

5.1.3.4. Tacrolimus

Naqueles pacientes, em terapia adequada com ciclosporina, em que ocorrer rejeição aguda grave, pode-se substituir a mesma por tacrolimus objetivando diminuir a possibilidade de rejeições subsequentes. A adição do tacrolimus pode também ser tentada, em substituição à ciclosporina, nos pacientes em que não houver resposta à terapia com preparações antilinfocitárias (rejeição refratária)25-27.

5.1.3.5. Micofenolato (mofetil ou sódico)

Naqueles pacientes, em terapia adequada com azatioprina, em que ocorrer rejeição aguda grave, pode-se substituir a mesma por micofenolato (mofetil ou sódico) objetivando diminuir a possibilidade de rejeições subsequentes. A adição do micofenolato (mofetil ou sódico) pode também ser tentada, em substituição à azatioprina, nos pacientes em que não houver resposta à terapia com preparações antilinfocitárias (rejeição refratária)28,29.

5.2. Esquemas de administração

5.2.1. Doses usadas na imunossupressão inicial

metilprednisolona: transoperatória e/ou até terceiro dia - 250 a 1.000 mg, por via intravenosa

prednisolona ou metilprednisolona: pós-operatório inicial - 20 mg/dia até 2 mg/kg de peso/dia, por via oral
azatioprina: 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral
micofenolato mofetil: 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
sirolimus: no 1º dia - 5 mg em dose única, por via oral e após, 2 mg em dose única, por via oral

everolimo: 1,5 a 3,0 mg por dia.
ciclosporina: 3 a 6 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, por via oral

tacrolimus: 0,1 a 0,15 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, por via oral

basiliximab: 20 mg/dose, 2 doses, nos dias 0 e 4 pós-transplante, por via intravenosa

daclizumab: 1 mg/kg/dose, 2 a 5 doses, a cada 14 dias, com dia do transplante, por via intravenosa

OKT3: 2,5 a 5mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa
anticorpos policlonais
- origem de cavalo, 50 mg/ml, timo como imunógeno: 10 a 30 mg/kg
- origem de cavalo, 10-20 mg/ml, timo como imunógeno: 10 mg/kg

- origem de coelho, 5 mg/ml, timo como imunógeno: 1,25 a 2,5 mg/kg

- origem de coelho, 20 mg/ml, células Jurkat como imunógeno: 1 a 5 mg/kg

5.2.2. Doses usadas na 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 das drogas em uso, bem como as potenciais interações medicamentosas com outros fármacos que venham a ser necessários.

5.2.3. Doses usadas no tratamento da rejeição aguda

• metilprednisolona: 250 a 1.000 mg, por 3 a 5 dias, por via intravenosa

• OKT3: 2,5 a 5 mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa

• anticorpos policlonais: mesmas doses indicadas na imunossupressão inicial (item 5.2.1.)

• Quando os medicamentos micofenolato (mofetil ou sódico), tacrolimus ou ciclosporina forem incluídos no esquema de imunossupressores, nas situações mencionadas anteriormente (itens 5.1.1.1. a 5.1.1.4.), as doses utilizadas serão, em princípio, as mesmas (item 5.2.1.).

5.3. Monitorização

Para os agentes imunossupressores para os quais existam, ou venham a existir, métodos validados disponíveis de mensuração dos níveis sanguíneos, séricos ou plasmáticos, este deverá ser o parâmetro de monitorização. Os níveis desejados poderão variar em função de uma série de fatores que incluem: (a) compatibilidade nos antígenos do sistema HLA entre doador e receptor, (b) grau de sensibilização (porcentagem de resposta em painel de linfócitos), (c) infecções ativas ou latentes, (d) a combinação de drogas imunossupressoras empregada, (e) período pós-transplante em que o paciente se encontra. De acordo com o agente utilizado, a monitorização poderá ser feita pela avaliação da área sob a curva, níveis de pico ou níveis residuais.

Para os demais agentes, a monitorização se dará através da vigilância criteriosa dos efeitos colaterais e dos seus efeitos biológicos, quando avaliáveis.

6. Alterações do Esquema Imunossupressor

É necessária a apresentação de relatório médico acompanhado de laudo histológico ou de comprovação inequívoca de toxicidade, comprovando a necessidade da mudança do esquema imunossupressor.

7. Consentimento Informado

Para a dispensação ambulatorial ou hospitalar, é obrigatório que o paciente ou seu responsável legal sejam informados dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

Os medicamentos, quando utilizados no período da internação hospitalar, serão dispensados pelo hospital, segundo a Tabela do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH/SUS.

O medicamento daclizumab que poderá ser utilizado de 2 a 5 doses (total), cujo início de uso se dará no nível hospitalar e cujas doses subsequentes, se for o caso, poderão se estender ao nível ambulatorial, deverá ter seu Consentimento Informado colhido no hospital que também, segundo a Tabela do SIH/SUS, será o responsável pela dispensação do medicamento enquanto o mesmo for utilizado pelo paciente.

8. Referências Bibliográficas

1. Racusen LC, Lorraine K, Solez k, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55:713-23

2. Sumrani N, Delaney V, Ding Z, Butt K, Hong J. HLA-identical renal transplants: impact of cyclosporine on intermediate-term survival and renal function. *Am J Kidney Dis* 1990;16:417-22

3. Kim YS, Moon JI, Kim SI, Park K. Clear benefit of mycophenolate mofetil-based triple therapy in reducing the incidence of acute rejection after living donor renal transplantation. *Transplantation* 1999;68:578-81

4. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared to azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. *Lancet* 2000;356:194-202.

5. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wrammer L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al, for the sirolimus European Renal Transplant Study Group. sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60.

6. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69:2405-09.

7. Abramowicz D, Norman DJ, Vereerstraeten P, Goldman M, De Pauw Luc, Vanherweghen JL, et al. OKT3 prophylaxis in renal grafts with prolonged cold ischemia times: Association with improvement in long-term survival. *Kidney Int* 1996;49:768-72.

8. Fletcher SM, Goldfarb DA, Fairchild R, Modlin CS, Fisher R, Mastroianni B, Et al: A randomized prospective trial of low-dose OKT3 induction therapy to prevent rejection and minimize side effects in recipients of kidney transplants. *Transplantation* 2000; 69:2374-81

9. Mathew TH, for the Tricontinental Mycophenolate mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1998;65:1450-54.

10. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hoftman L, Barker C, for the International Mycophenolate mofetil Renal Transplant Study Groups. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997;63:39-47.

11. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M. Randomized trial of tacrolimus (PROGRAF) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000;69:834-41.

12. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil in cadaveric renal recipients. *Transplantation* 2000;69:875-80.

13. Keown P, Niese D, on the behalf of the International Sandimmun Neoral Study Group. Cyclosporin microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54: 938-44

14. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullou JP, Radomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997;350:1193-98.

15. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, et al. Interleukin-2 receptor blockage with Daclizumab to prevent acute rejection in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1998;338:161-65.

16. Shield CF, Edwards EB, Davies DB, Daily OP. Antilymphocyte induction therapy in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:1257-63.

17. Hauser IA, Neumayer HN. tacrolimus and cyclosporine efficacy in high-risk kidney transplantation. *Transpl Int* 1998;11(suppl 1): S73-S77.

18. Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000;69:1218-24.

19. Friemann S, Christ B, Weimer R, Padberg W, Ernst W. Conversion to tacrolimus in perlipidemic patients. *Transplant Proc* 1999;31(S7A):41S-43S.

20. Campistol JM, Mazuecos A, Segura J, Osuna A, Herrero JC, Andres A. Mycophenolate mofetil slows the decline of renal function in patients with biopsy-proven chronic rejection: a collaborative pilot study. *Transplant Proc* 1999;31:2267-69.

21. Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Sabaté I, Fulladosa X. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 1998;66:1727-31.

22. Smak Gregoor PJH, Teun VG, Nicole VB, Bárbara VM, Ijzermans JM, Willem W. Randomised study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil followed by dose reduction. *Transplantation* 2000;70:143-148.

23. Weir M, Anderson L, Fink JC, Gabregiorgish K, Schweitzer EJ, Hoehn-Saric E. A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 1997;64:1706-10.

24. Kohnle M, Lütke P, Zimmermann U, Philipp TH, Hemann U. Conversion from Cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplant Proc* 1999;31(S7A):44S-45S.

25. Kliem V, Radermacher J, Hiss M, Burg PM, Brunkhorst R. Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibody-resistant rejection following kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(S7A):37S-40S.

26. Morris-Stiff G, Talbot D, Balaji V, Baboolal K, Callanan K, Hails J, et al. Conversion of renal transplant recipients from cyclosporin to low-dose tacrolimus for refractory rejection. *Transplant Int* 1998; 11(S1):S78-81.

27. Woodle EE, Thistlethwaite JR, Gordon JH, Laskow D, Deierhoi MH, Burdick K, et al. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group. *Transplantation* 1996; 62:594-99.

28. The Mycophenolate mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection *Transplantation* 1996;61:722-29.

29. Laskow DA., Deierhoi M, Hudson SL, Orr CL, Curtis JJ, Diethelm AG, et al. The incidence of subsequent acute rejection following the treatment of refractory renal allograft rejection with Mycophenolate mofetil (RS61443). *Transplantation* 1994;57:640-43.

30. Granger DK. Enteric-Coated mycophenolates sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplantation Proceedings*, 2001;33:3241-44.

31. Ponticelli C. Clinical experience with everolimus (Certican): a summary. *Transplantation*. 2005;79(9 Suppl):S93-4

32. Neumayer HH. Introducing everolimus (Certican) in organ transplantation: an overview of preclinical and early clinical developments. *Transplantation*. 2005;79(9 Suppl):S72-5

33. Formica RN Jr, Lorber KM, Friedman AL, Bia MJ, Lakkis F, Smith JD, et al. The evolving experience using everolimus in clinical transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl):495S-9S

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Medicamentos Imunossupressores no Transplante Renal

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 imunossupressores, para o tratamento profilático 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).