

MINISTÉRIO DA SAÚDE

IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE RENAL

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 1, de 05 de JANEIRO DE 2021

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO → DO RISCO IMUNOGÊNICO DO TRANSPLANTE → deve ser dada antes da realização do procedimento e baseia-se:

- Baixa compatibilidade HLA (*Human leukocyte antigen*).
- Eventos de sensibilização contra antígenos HLA (por conta de gestações, transfusões de sangue e transplante prévio).
- Presença de anticorpos pré-formados específicos contra antígenos HLA do doador.
- Disfunção inicial do enxerto.

A partir destas características, o transplante é definido como de menor e maior risco de acordo com o quadro abaixo.

Classificação do risco imunológico do transplante

Transplante com risco menor	Transplante com risco maior
Receptores de transplante de doador vivo ou falecido.	Receptores de transplante de doador vivo ou falecido.
Não sensibilizados ou com baixo grau de sensibilização.	Sensibilizados.
Sem anticorpos pré-formados anti-HLA do doador.	Com anticorpos pré-formados anti-HLA do doador.
Com boa compatibilidade HLA.	Com baixa compatibilidade HLA.
Ou com função renal imediata.	Ou com risco de disfunção inicial do enxerto.

DIAGNÓSTICO → DA REJEIÇÃO

Rejeição aguda → baseado na presença de disfunção aguda do enxerto renal, ou seja, redução abrupta (dentro de 48h) da função renal → aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 50\%$ do seu valor basal ou redução do volume de diurese ($<0,5$ mL/Kg/h por mais de 6h)

Preconiza-se primeiramente a exclusão de causas pré- e pós-renais. Diagnóstico diferencial com outras doenças do parênquima renal → diagnóstico firmado por biópsia renal.

Rejeição crônica → baseado na perda lenta e progressiva da função renal, com ou sem proteinúria. Deve incluir a realização da biópsia renal.

Preconiza-se excluir o principal diagnóstico diferencial, que é a fibrose intersticial e atrofia tubular (FIAT) de origem não imunológica.

Obs. → Em situações de elevada suspeita para rejeição aguda e na impossibilidade de diagnóstico histológico ágil, o tratamento pode ser considerado e a biópsia programada caso não haja melhora clínica. A biópsia do enxerto renal é categorizada de acordo com a Classificação Internacional de Banff.

TRATAMENTO

A imunossupressão é dividida em duas fases: **indução da imunossupressão e manutenção**; podendo haver necessidade de **tratamento da rejeição**.

Pacientes com anticorpos pré-formados anti-HLA do doador podem, adicionalmente, receber terapias de **dessensibilização**.

Consultar item 7. **Tratamento** no PCDT Imunossupressão em Transplante Renal – PT nº 1, de 05 de janeiro de 2021

INTRODUÇÃO

O transplante renal é a opção terapêutica de escolha para pacientes com doença renal crônica em estágio terminal (estágio 5). Após o transplante renal, os medicamentos imunossupressores são utilizados para prevenir as rejeições aguda e crônica. A imunossupressão visa **inibir o reconhecimento imunológico e a ativação da resposta alo gênica celular e humoral** e é dividida em duas fases: fase de indução e fase de manutenção. Adicionalmente, pode haver necessidade do tratamento das rejeições.

CID 10

Z94.0 Rim transplantado

T86.1 Falência ou rejeição de transplante de rim

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Serão incluídos neste Protocolo:
 - Todos os indivíduos submetidos a transplante renal, conforme o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes, E
 - Os transplantados com diagnóstico clínico ou histológico de rejeição aguda ou crônica.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Serão excluídos deste Protocolo os pacientes não submetidos a transplante renal e também os receptores de transplante renal com condições clínicas cujo risco associado à imunossupressão é maior do que o provável benefício terapêutico.
- Serão excluídos os indivíduos que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

- 1. Indução da imunossupressão** → uso de agentes biológicos que inibem a atividade do linfócito T. Utilizada antes do transplante, durante o procedimento ou no período peri-operatório precoce (1ª semana após o transplante). **Objetivo** → reduzir o risco de rejeição ou permitir a minimização dos componentes do esquema de manutenção.
 - **Agentes disponíveis:**
 - Corticosteroides (metilprednisolona), anticorpo anti-receptor de interleucina-2 (basiliximabe) e imunoglobulina antitimócitos humanos ou timoglobulina.
 - Preconiza-se que todos os receptores de transplante renal recebam metilprednisolona endovenosa no intra-operatório. Adicionalmente, para aqueles de menor risco, preconiza-se o uso de basiliximabe; e aos de risco maior, a timoglobulina.
- 2. Terapia de manutenção** → uso em longo prazo de fármacos imunossupressores. **Objetivo** → prevenir a rejeição, preservando a função renal e minimizando os efeitos adversos. Pode ser iniciada dias antes do transplante ou até 24h após a cirurgia.
 - **Preconiza-se:**
 - Associação de um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com fármaco anti-proliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico), ou um inibidor da *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (sirolimo e everolimo) e corticosteroides (prednisona).
 - Após a escolha do esquema de imunossupressão inicial, mudanças posteriores, como minimizações e conversões, apenas são preconizadas quando motivadas por eventos adversos relacionados à falência de eficácia ou de segurança.
 - **Esquemas de manutenção:**
 - Tacrolimo + micofenolatos
 - Tacrolimo + azatioprina
 - Tacrolimo + inibidor da mTOR
 - Ciclosporina + micofenolatos / azatioprina / inibidor da mTOR
 - Inibidor da mTOR + micofenolatos/azatioprina
 - Esquemas livres de corticosteroides
- 3. Tratamento da rejeição** → uso de agentes imunossupressores em doses elevadas (pulsoterapia com metilprednisolona ou timoglobulina). Biópsia renal deve ser realizada antes do tratamento sempre que possível e no seguimento se não for observada recuperação completa da função renal. **Objetivo** → reduzir a agressão da resposta imune celular ou mediada por anticorpos no enxerto renal.
 - **O arsenal terapêutico inclui:**
 - Metilprednisolona, timoglobulina, imunoglobulina humana e plasmaferese.
 - Avaliar a aderência do receptor de transplante renal ao esquema de imunossupressão, incluindo as doses diárias e as concentrações sanguíneas recomendadas.
 - A mudança para um esquema de imunossupressão alternativo deve ser individualizada, baseado na análise dos fatores de risco e da segurança do novo esquema.
- 4. Terapia de dessensibilização** → uso de agentes biológicos ou técnicas não medicamentosas que inibem a atividade do linfócito B ou do plasmócito, modulam ou removem anticorpos da circulação. Sessões de plasmaferese e imunoglobulina humana após o transplante podem ser consideradas nestes pacientes.

TRATAMENTO - FÁRMACOS

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

CASOS ESPECIAIS

Imunossupressão em pacientes com câncer

Importante → a incidência global de neoplasias de novo é 2 a 4 vezes maior em todos os receptores de transplante de órgãos sólidos.

Na seleção de pacientes para transplante renal → nenhum tempo de espera é necessário para indivíduos com carcinoma de células renais (CCR) de tamanho pequeno ou incidentalmente descoberto.

Na decisão de reduzir ou suspender os medicamentos imunossupressores em receptores de transplantes renais com câncer deve-se levar em consideração: 1) estágio do câncer no momento do diagnóstico; 2) se o câncer pode ser exacerbado por imunossupressão; 3) as terapias disponíveis para o câncer; 4) se os medicamentos imunossupressores interferem com a quimioterapia; 5) redução da qualidade de vida resultante da perda do enxerto versus o risco de reduzir a imunossupressão; 6) para pacientes com sarcoma de Kaposi, usar inibidores da mTOR juntamente com uma redução na imunossupressão geral; 7) inibidores mTOR têm sido utilizados após tratamento de linfomas e como terapia adjuvante em pacientes com carcinoma espinocelular ou basocelular de pele.

Gravidez

Recomenda-se que a gravidez após o transplante seja planejada em conjunto com a equipe de nefrologia e obstetrícia e evitada no primeiro ano após o transplante, em pacientes instáveis clinicamente, naquelas proteinúricas, em pacientes com eventos imunomediados recentes, com hipertensão sem controle, com modificações recentes no esquema imunossupressor ou com disfunção do enxerto renal.

- Tacrolimo, ciclosporina, azatioprina e esteroides → seguros durante a gestação.
- Micofenolato sódico ou mofetila → associados a aumento no risco de abortamento e malformações fetais.
- Inibidores da mTOR → poucas informações sobre a segurança no uso durante a gravidez (evitar, bem como suspender 6 semanas antes da concepção, esquema de manutenção deve basear-se em inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), prednisona e azatioprina).
- Durante a gravidez é recomendado o monitoramento terapêutico frequente dos inibidores da calcineurina, devido a alterações farmacocinéticas.

Lactação

- Inibidores da calcineurina, esteroides e azatioprina: manutenção do aleitamento.
- Inibidores da mTOR e micofenolatos: uso não recomendado durante aleitamento.

MONITORAMENTO

O sucesso do transplante renal depende de um cuidadoso esquema de atenção que se estende por toda a vida. Não se pode deixar de enfatizar ao paciente e a seus familiares que o ato cirúrgico é apenas a primeira etapa de um tratamento e que o controle inadequado poderá comprometer os resultados. É imprescindível a monitorização do paciente por meio de exames laboratoriais e avaliações clínicas regulares, que propiciarão ao médico a oportunidade de diagnóstico precoce dos eventos imunológicos, efeitos adversos ou infecciosos. No caso de pacientes estáveis (sem complicações clínicas e laboratoriais), o intervalo das visitas médicas e dos exames laboratoriais deve ser gradativamente aumentado. Em caso de alterações, o intervalo deve ser adequado às necessidades de cada paciente. Recomenda-se seguimento ambulatorial para pacientes estáveis da seguinte forma: consultas 2 vezes por semana no primeiro mês, semanais entre o segundo e terceiro meses, quinzenais entre o quarto e sexto meses, mensais entre o sétimo e décimo segundo meses, bimestrais ou trimestrais após o primeiro ano.

O apoio médico, de uma equipe multidisciplinar e da família são fundamentais para que o medicamento seja corretamente utilizado e para se reduzir ao máximo o índice de baixa adesão ao tratamento. O monitoramento a intervalos curtos é fundamental para melhor controle. Níveis sanguíneos dos imunossupressores incompatíveis com os habituais preconizados neste Protocolo podem significar uso inadequado dos mesmos.

Os medicamentos imunossupressores têm diferentes perfis de efeitos colaterais, e podem afetar a qualidade de vida. A tomada de decisão em relação à escolha ou a mudanças na imunossupressão após o transplante renal requer compreensão dos efeitos na qualidade de vida. Por isso é necessário informar os pacientes sobre medicamentos escolhidos e os diferentes efeitos colaterais e resultados adversos que podem afetar o bem-estar do paciente.

A avaliação regular da qualidade de vida pode ser uma ferramenta útil para informar os profissionais de saúde sobre o prognóstico de receptores de transplante renal.

O tratamento com os fármacos imunossupressores deve ser mantido enquanto o paciente estiver vivo e com o enxerto funcionante. Após a perda do enxerto renal e retorno para diálise, a retirada gradual dos fármacos (semanas a meses) deve ser feita com o objetivo de evitar episódios de rejeição aguda e sensibilização e para preservar função renal residual. Não há consenso sobre a melhor forma de suspender os fármacos, nem sobre a melhor sequência de classe de fármacos a serem suspensos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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.

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

TRATAMENTOS DE SUPORTE E PROFILÁTICOS

Preconizam-se que as seguintes profilaxias sejam realizadas após o transplante renal:

- ◆ Sulfametoxazol+trimetoprima 400+80 mg ao dia por 6 meses para profilaxia de infecções por *Pneumocystis jirovecii*. Tal profilaxia tem efeito adicional de prevenir infecções urinárias e infecções por *Toxoplasma gondii*.
- ◆ Ivermectina 200 mcg/Kg/dia por 2 dias ou albendazol 400 mg/dia por 3-5 dias para profilaxia de estrogiloidíase disseminada.
- ◆ O tratamento de tuberculose latente em pacientes com antecedente de tuberculose ou com teste tuberculínico positivo deve ser realizado conforme diretrizes do Ministério da Saúde.

Consultar item 8. **Monitorização** no PCDT Imunossupressão em Transplante Renal – PT nº 1, de 05 de janeiro de 2021

REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamento(s). Pacientes transplantados de rim devem ser acompanhados regularmente por profissionais capacitados, preferencialmente em serviços habilitados pelo Ministério da Saúde, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes.

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

► As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS, nº 01, de 05 de janeiro de 2021. E pode ser acessada em https://www.gov.br/cónitec/pt-br/midias/pro-tocolos/20210113_pcdt_imunossupressao_transplante-renal.pdf

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE
Governo
Federal