

MINISTÉRIO DA SAÚDE

IMUNOSSUPRESSÃO NO
TRANSPLANTE CARDÍACOPORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 2, DE 05 DE JANEIRO DE 2021

DIAGNÓSTICO

A biópsia endomiocárdica é o padrão-ouro para o diagnóstico correto e precoce de rejeição nas fases iniciais do transplante, as biópsias são realizadas de maneira frequente. Sendo reduzida sua realização com o ajuste dos imunossupressores e o perfil anatomopatológico das primeiras amostras.

Os sintomas clínicos de rejeição são variáveis, sendo que na maioria das vezes os pacientes apresentam-se assintomáticos. Nenhum sinal ou sintoma é patognomônico de rejeição; entretanto, quando presentes podem incluir sintomas constitucionais, de inflamação miocárdica. Além disso, de forma mais evidente, pode haver um quadro clínico sugestivo de Insuficiência cardíaca.

CLASSIFICAÇÃO DAS REJEIÇÕES

As rejeições são classificadas levando em conta o tempo pós-transplante e a participação dos elementos agressores e agredidos. Classicamente existem três tipos de rejeição documentados:

1. Hiperaguda
2. Aguda
 - 2.1.1. celular
 - 2.1.2. humoral
3. Crônica Crônica: Doença Vascular do Enxerto (DVE)

Classificação da Rejeição Aguda do ponto de vista anatomopatológico

A classificação mais recente inclui informações histológicas (H) e imunopatológicas (I) e é dividida em quatro graus de rejeição mediada por anticorpos (*pathology Antibody Mediated Rejection* - pAMR), que podem estar se apresentando isoladamente ou com certo grau de superposição.

- pAMR 0
- pAMR 1 (H)
- pAMR 1 (I+)
- pAMR 2
- pAMR 3

TRATAMENTO

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Após o transplante, a prevenção primária deve incluir:

- Otimização da terapêutica imunossupressora.
- Controle rigoroso dos fatores de risco cardiovasculares comuns.
- Prevenção da infecção pelo citomegalovírus.
- Uso de antilipemiantes e anti-hipertensivos.
- Considerar inibidores da mTOR (*mammalian target of rapamycin*) na DVE.
- Antiagregantes plaquetários na DVE.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os esquemas imunossupressores podem ser classificados como de indução, manutenção e rejeição/resgate.

Considerando que a rejeição pode ser aguda ou crônica, de origem celular ou humoral, a maioria destes esquemas consiste de uma combinação de medicamentos usados concomitantemente, sendo que três princípios gerais governam as terapias imunossupressoras de indução e manutenção:

- 1º – A reatividade imune e a tendência à rejeição do enxerto são maiores nos primeiros três meses do transplante e diminuem com o tempo.
- 2º – Prefere-se uso de doses baixas de múltiplos medicamentos sempre que possível visando evitar sobreposição de toxicidades, ao invés de doses mais altas de poucos fármacos mais potentes.
- 3º – Evita-se imunossupressão intensa que desencadeie muitos efeitos indesejáveis e maior susceptibilidade a infecções e neoplasias malignas.

INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco é o tratamento estabelecido e definitivo para os pacientes com insuficiência cardíaca refratária ou em estágio final cuja terapêutica clínico-medicamentosa foi esgotada. Uma imunossupressão otimizada é necessária para prevenir a morbimortalidade associada à rejeição do enxerto, ao mesmo tempo em que minimiza os efeitos adversos dos medicamentos imunossupressores.

CID 10

Z94.1 Coração transplantado

T86.2 Falência ou rejeição de transplante de coração

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os indivíduos submetidos a transplante cardíaco seguindo o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente, conforme Portaria GM/MS Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Os casos especiais encontram-se descritos a seguir.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Serão excluídos deste Protocolo os pacientes não submetidos a transplante cardíaco e também os receptores de transplante cardíaco 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 contra-indicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

CASOS ESPECIAIS

Vários grupos de pacientes são considerados casos especiais devido a características clínicas ou metabólicas particulares. Entre estes, incluem-se crianças e adolescentes, mulheres, pacientes negros, pacientes sensibilizados, Doença de Chagas, pacientes com HIV e infecção por citomegalovírus (CMV). Pacientes com transplante duplo, tais como coração/pulmão ou coração/rim, também são casos especiais que são tratados conforme os Protocolos do segundo transplante e não estão relatados.

Terapia de indução

É definida como qualquer tratamento imunossupressor (além dos esteroides) usado de maneira profilática - antes do início da rejeição - antes ou logo após o transplante e que não faça parte do esquema de manutenção.

Os medicamentos de indução preconizados pelo protocolo são imunoglobulina antitimócito (ATS) ou basiliximabe antes ou logo após o transplante para os pacientes para os quais existe maior risco, os pacientes com insuficiência renal (IR) ou aqueles com maior probabilidade de IR, visando a postergar o início do inibidor de calcineurina.

Para pacientes com baixo risco preconiza-se iniciar com corticosteroides e medicamentos de manutenção.

Terapia de Manutenção

A terapia imunossupressora de manutenção procura inibir seletivamente a ativação e a proliferação dos linfócitos. Seu início varia desde 2 a 12 semanas após o transplante.

A maioria dos esquemas emprega três medicamentos associando um inibidor da calcineurina (CsA ou TAC), um agente antimetabólico (micofenolato de mofetila - MMF ou azatioprina - AZA) e corticosteroide. Modificações desta terapia, utilizando outros fármacos, podem ser necessárias em função da ineficácia do esquema terapêutico inicial ou da toxicidade dos medicamentos ou, mais tardiamente, pela necessidade de menor quantidade de imunossupressão. Por exemplo, os inibidores da sirolimo (SRL) e o everolimo (EVL).

Terapia de Resgate de Rejeição Aguda ou Crônica, Celular ou Humoral (Mediada por Anticorpos)

A terapia de resgate refere-se ao uso de medicamentos ou condutas imunossupressoras para controle de rejeição aguda ou crônica, de difícil controle, que não responderam ao tratamento imunossupressor habitual.

A terapia convencional de resgate para tratar episódios de rejeição aguda deve utilizar pulsos de corticosteroide oral ou intravenoso em altas doses e imunoglobulina antitimócito.

Outras condutas que podem ser utilizadas são aumentar a dose do esquema imunossupressor em uso ou substituir um medicamento. Condutas alternativas podem ser tentadas naqueles pacientes que já tenham recebido dois ou três cursos de corticosteroide e que, ainda assim, se mostrem refratários.

Fármacos e esquemas de administração

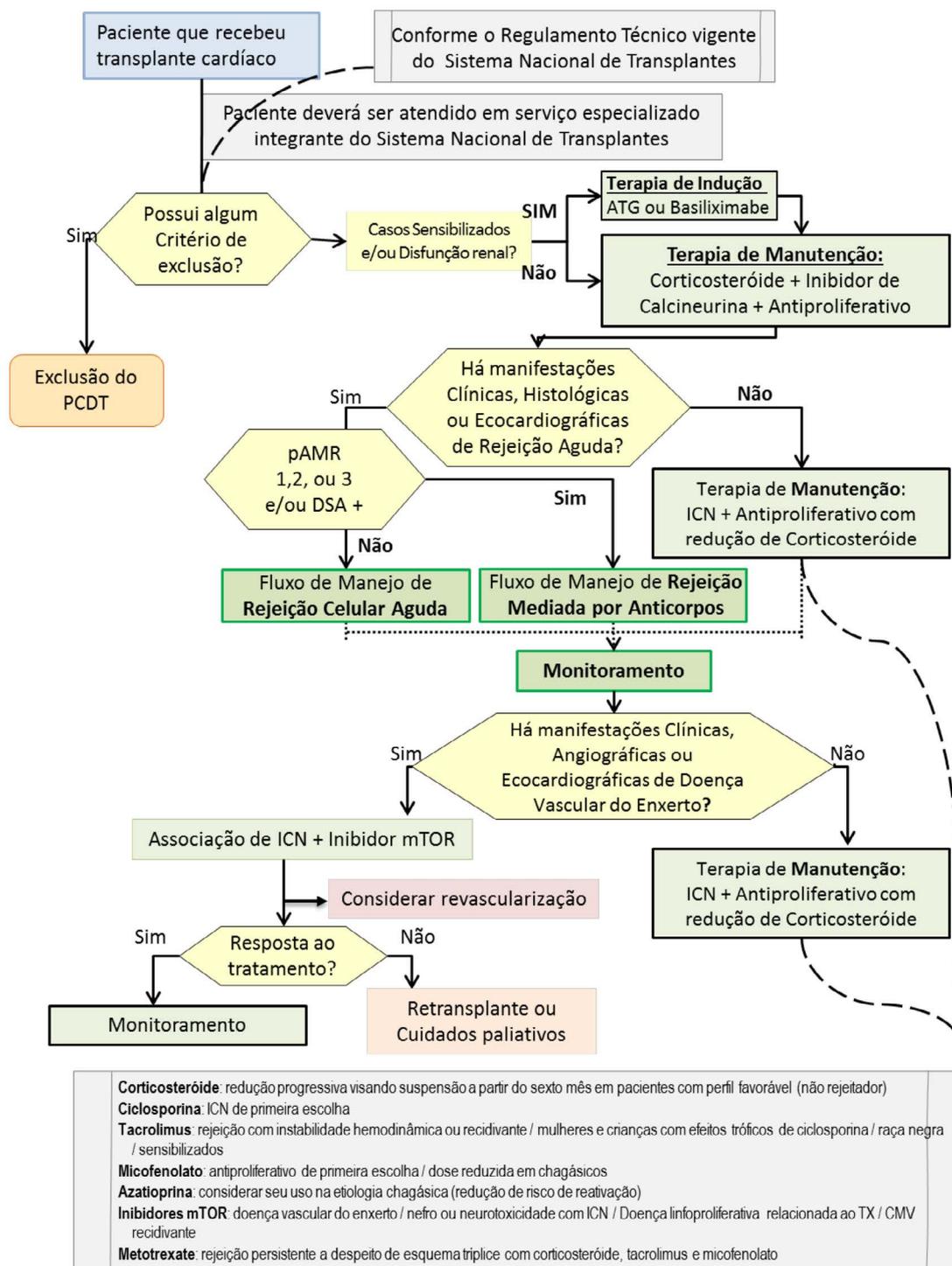
Apresentação	Esquemas de administração preconizados	Crítérios para suspensão do medicamento	Apresentação	Esquemas de administração preconizados	Crítérios para suspensão do medicamento
Ciclosporina (CsA): cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL (frascos de 50 mL); frasco-ampola de 50mg.	1 – 2 mg/kg/dia, por via intravenosa ou 3 - 8 mg/Kg/dia, por via oral, com dose de manutenção guiada por sintomas de efeitos adversos, rejeição e nível sérico. Níveis séricos recomendados - Inicial: 350-450 ng/mL; 250 – 350 ng/mL de 3 a 6 meses; 200 – 300 ng/mL de 6 a 12 meses e 100 – 200 ng/mL após 1 ano.	Piora da função renal (clearance de creatinina menor ou igual a 40 mL/min, creatinina sérica igual ou maior do que 2,5 mg/dL); convulsão, rejeição não controlada, hiperplasia gengival não controlada, hirsutismo.	Micofenolato de mofetila (MMF): comprimido de 500 mg.	1 g de 12/12 horas por via oral, inicialmente. Manutenção com 500 mg a 1,5 g de 12/12 horas. Quando disponível, monitorar com níveis séricos de MPA 2,5 - 5 mcg/mL.	Intolerância gástrica, diarreia, leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³).
Tacrolimo (TAC): cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5mg.	0,05-0,1 mg/Kg/dia por via oral ou 0,01-0,02 mg/Kg/dia por via intravenosa, guiada por sintomas, rejeição e nível sérico. Níveis séricos – Vale: 10-15 ng/mL inicialmente e 5 – 10 ng/mL pós-6 meses.	Piora da função renal (clearance de creatinina menor ou igual a 40 mL/min, creatinina sérica igual ou maior do que 2,5 mg/dL); convulsão, rejeição não controlada, diabetes de difícil controle.	Micofenolato de sódio (SMF): comprimidos de 180 e 360 mg.	720 mg de 12/12 horas via oral inicial. Manutenção com 360 a 720 mg de 12/12 horas.	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Inibidores do sinal da proliferação (EVL e SRL): proteinúria acima de 1,5 g/dL; trombocitopenia. Raramente pode ocorrer pneumonite intersticial com SRL, que requer interrupção do tratamento.
Azatioprina (AZA): comprimido de 50 mg.	1,5 – 2,5 mg/kg/dia por via oral, com mesma dose de manutenção, mantendo leucócitos acima de 3.000-4.000/mm ³ . Suspender o medicamento se leucócitos menores que estes níveis	Mielossupressão, hepatite, leucopenia (menos de 3.000 leucócitos).	Everolimo (EVL): comprimidos de 0,5; 0,75 e 1 mg.	0,5 – 1,5 mg/dia por via oral inicial. Manutenção de 0,5 – 1,5 mg/dia via oral de 12/12 horas. Controle nível sérico no vale: 3 a 8 ng/mL.	*
Prednisona (PDN): comprimidos de 5 e 20 mg	0,5 – 1 mg/Kg/dia, por via oral, de manutenção, retirada até 6 meses (na ausência de tratamento de rejeição). Dose de 1mg/kg/dia por via oral, por 3 a 5 dias no resgate.	*	Imunoglobulina humana (IVIG): frascos de 320mg; 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0 e 6,0 g.	2g/kg, 1 a 4 vezes por semana, frequentemente administrado após cada sessão de plasmaférese. Enquanto durar a rejeição a critério clínico.	~*
Metotrexato (MTX): comprimido de 2,5 mg	Pulso com 2,5 – 20 mg por via oral por semana para resgate, por 3 a 12 semanas. Monitorar mielossupressão, sintomas gastrointestinais, hepato e nefro-toxicidade.	Pancitopenia	Basiliximabe: frasco-ampola com 20 mg + ampola com 5 mL de água para injeção.	20 mg por via intravenosa, a primeira dose no momento do transplante no dia zero (D0) e a segunda dose no 4º dia pós transplante (D4).	*
Metilprednisona: solução injetável de 500 mg.	500 – 1.000 mg/dia, por via intravenosa, decrescente até o terceiro dia. Tratamento da rejeição aguda por 3 a 5 dias. Dose de 500 – 1.000 mg/dia, IV-intravenosa, IV por 3 dias na terapia de resgate.	*	Imunoglobulina antitimócito (ATS): frascos-ampolas com 25 e, 100 e 200 mg injetável com 0,5 mL; frasco-ampola com 200 mg injetável com 10 mL.	1,5 mg/Kg/dia por via intravenosa por 3 a 7 dias na indução e 0,75 – 1,5 mg/Kg/dia IV por 7 a 14 dias na terapia de resgate. Manter número de linfócitos T CD3 entre 25 e 50 ou linfócitos totais 10% em relação ao pré-tratamento	*

Observação: *Podem existir critérios para suspensão do medicamento, mas não foram apontados neste PCDT

OUTROS PROCEDIMENTOS

Plasmaférese: 1 - 2 trocas de plasma diariamente por 4 sessões, em dias alternados ou consecutivos, seguidos de imunoglobulina humana, na dose total de 2g/Kg

FLUXOGRAMA DE ORIENTAÇÃO AO PRÉ-OPERATÓRIO, INTRA-OPERATÓRIO E PÓS-OPERATÓRIO.



Corticosteróide: redução progressiva visando suspensão a partir do sexto mês em pacientes com perfil favorável (não rejeitador)
Ciclosporina: ICN de primeira escolha
Tacrolimus: rejeição com instabilidade hemodinâmica ou recidivante / mulheres e crianças com efeitos tróficos de ciclosporina / raça negra / sensibilizados
Micofenolato: antiproliferativo de primeira escolha / dose reduzida em chagásicos
Azatioprina: considerar seu uso na etiologia chagásica (redução de risco de reativação)
Inibidores mTOR: doença vascular do enxerto / nefro ou neurotoxicidade com ICN / Doença linfoproliferativa relacionada ao TX / CMV recidivante
Metotrexate: rejeição persistente a despeito de esquema triplice com corticosteróide, tacrolimus e micofenolato

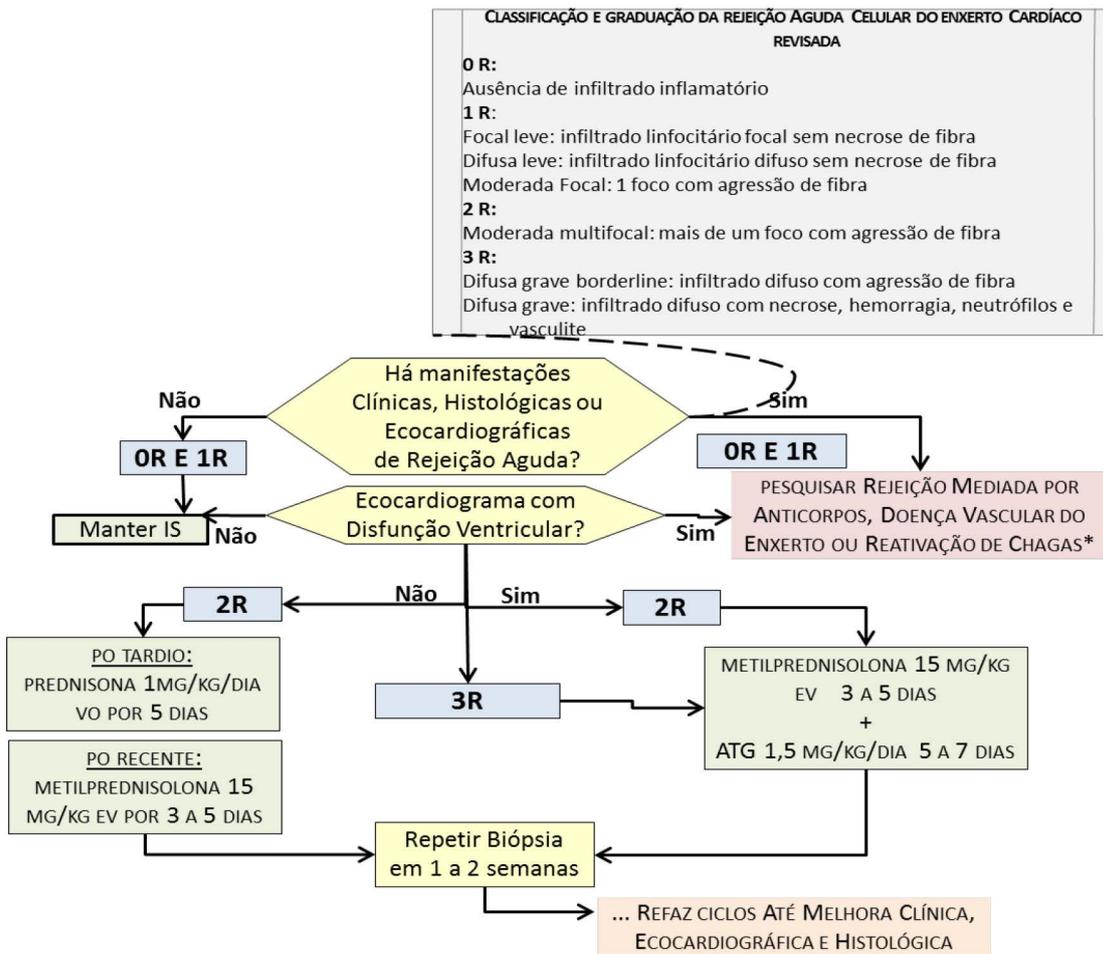
PROPOSTA TERAPÊUTICA DA REJEIÇÃO AGUDA CELULAR BASEADA NO GRAU DAS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation.

Biópsia 1R – Sem disfunção ventricular, rever o tratamento imunossupressor, sem adicionar medicamentos. Se houver disfunção ventricular, pesquisar rejeição humoral e DVE.

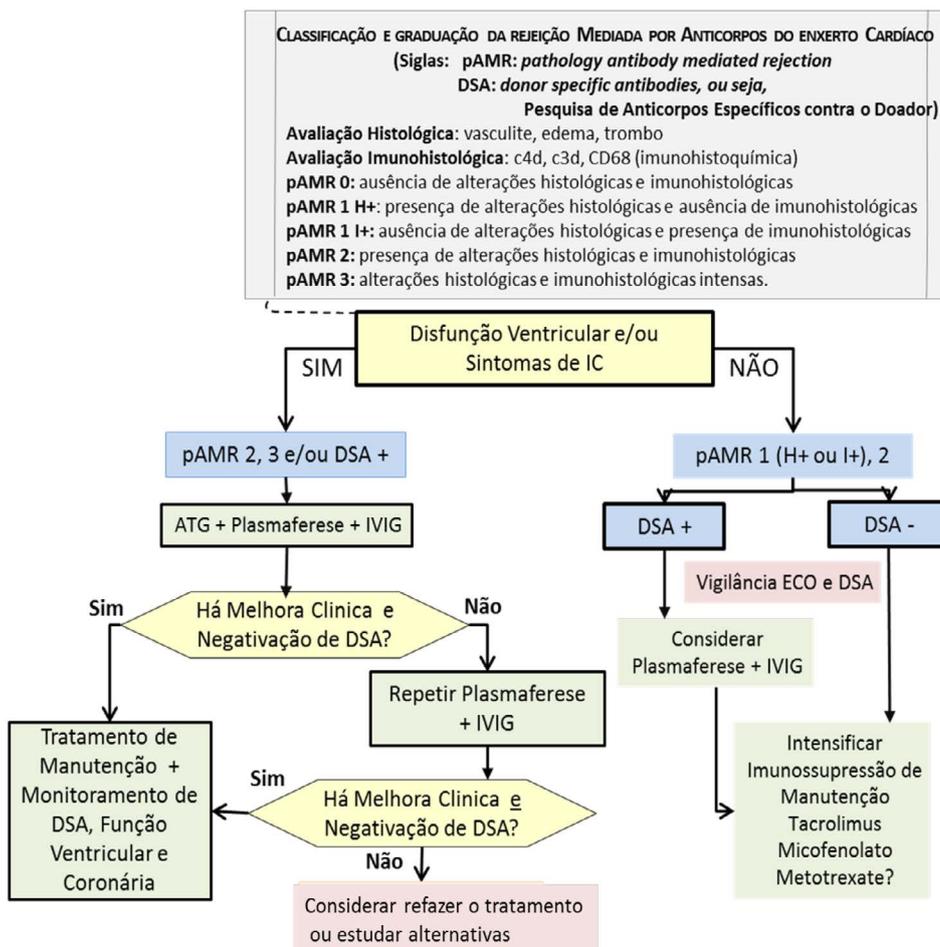
Biópsia 2R – Sem disfunção ventricular e PO recente, administrar Metilprednisolona 15 mg/Kg/dia IV por 3 dias. Se PO tardio, administrar Prednisona 1 mg/Kg/dia VO por 5 dias. Havendo disfunção ventricular, Metilprednisolona 15 mg/Kg/dia IV por 3 dias mais Imunoglobulina antitimócito 0,75 – 1,5 mg/kg/dia por 5 a 14 dias. Pesquisar rejeição humoral.

Biópsia 3R – Sem disfunção ventricular, Metilprednisolona 15 mg/Kg/dia por 3 dias mais Imunoglobulina antitimócito 0,75 – 1,5 mg/Kg/dia por 5 a 14 dias. Se disfunção ventricular presente, Metilprednisolona 15 mg/Kg/dia IV por 3 dias mais Imunoglobulina antitimócito 0,75 – 1,5 mg/Kg/dia por 5 a 14 dias. Pesquisar rejeição humoral.

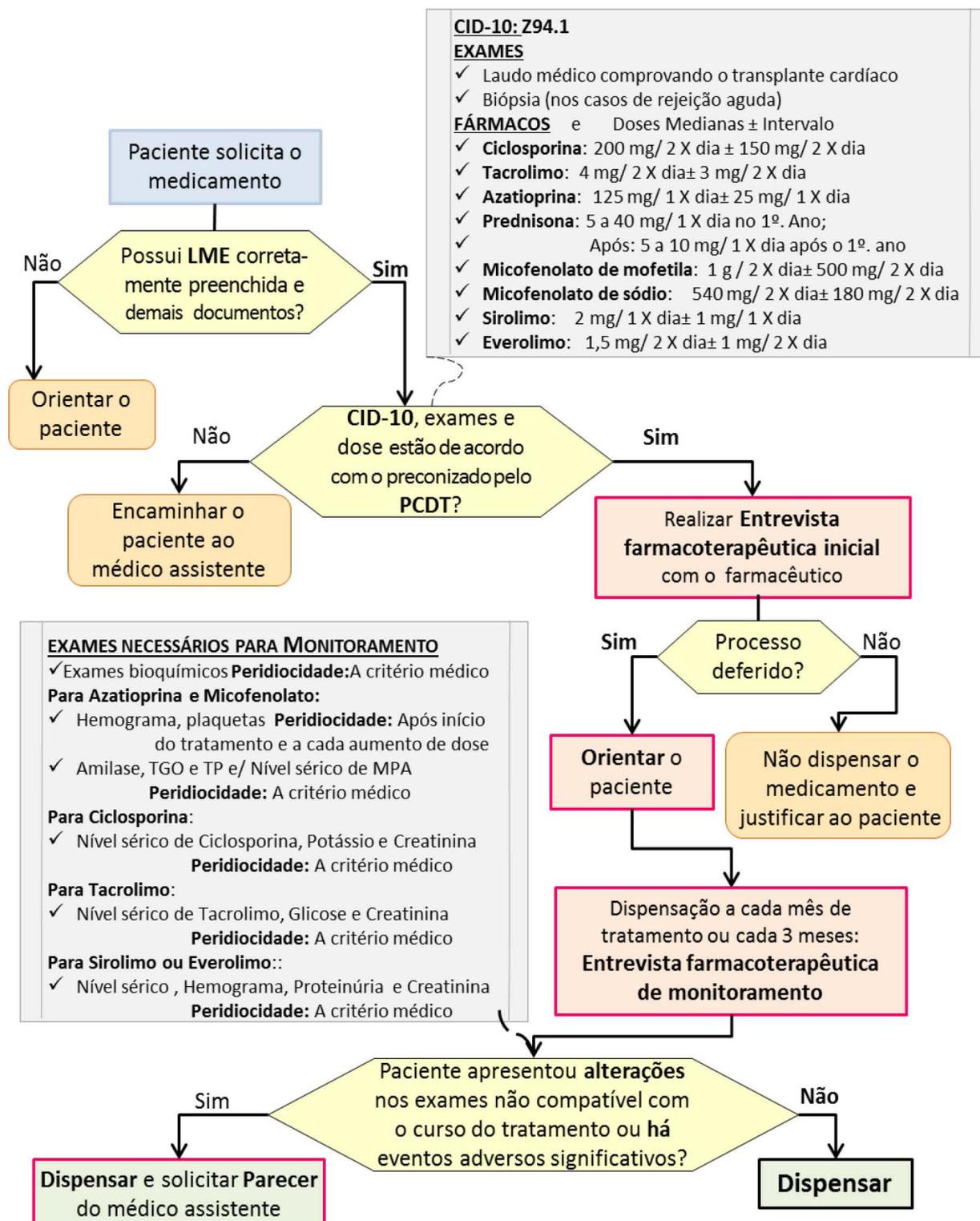
FLUXO DA CONDUTA NA REJEIÇÃO CELULAR AGUDA.



FLUXO DA CONDUTA NA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS.



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, MICOFENOLATO DE MOFETILA, MICOFENOLATO DE SÓDIO, TACROLIMO, SIROLIMO E EVEROLIMO.



O sirolimo não tem indicação em bula para a imunossupressão em caso de transplante cardíaco, por isso o SUS não pode disponibilizá-lo no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. A presente nota foi decidida pelo Plenário da CONITEC em sua 89ª Reunião Ordinária, realizada em 05 e 06 de agosto de 2020.

MONITORAMENTO

A manutenção viável do enxerto e a prevenção da rejeição aguda e tardia impõem vigilância com avaliações clínicas, biópsias endomiocárdicas, ecocardiogramas seriados, dosagens séricas dos imunossupressores e exames laboratoriais de rotina. Este Protocolo orienta controle destes exames, semanal no primeiro mês após o transplante, mensal do 2º ao 6º mês, de 2 em 2 meses até completar um ano e a cada 6 meses após um ano. Na presença de qualquer efeito adverso, deve-se identificar a causa e tratar o problema especificamente.

O monitoramento da rejeição é realizado por meio de biópsias endomiocárdicas seriadas com avaliação histológica do tecido miocárdico.

A cineangiografia coronariana e o exame não invasivo, o ecocardiograma de estresse com dobutamina, para monitorar a DVE são indicados uma vez ao ano. Na ausência de DVE após 5 anos, a frequência destes controles pode ser diminuída.

O monitoramento do nível sérico dos medicamentos imunossupressores abaixo é essencial e deve ser realizado para os seguintes medicamentos:

- Ciclosporina (CsA),
- Tacrolimo (TAC)
- Micofenolato de Mofetila (MMF),
- Sirolimo (SRL)
- Everolimo (EVL)
- Azatioprina (AZA) O monitoramento dos níveis séricos de AZA não é necessário. Deve-se manter o número de leucócitos acima de 3.000/mm³.
- Prednisona (PDN) Preconiza-se monitorar glicose, potássio, colesterol total, triglicerídios e pressão arterial de base e durante tratamento, com a periodicidade preconizada neste Protocolo.

Este Protocolo preconiza avaliações clínicas e exames laboratoriais com ECG e ecocardiograma uma vez por semana no primeiro mês pós-transplante, uma vez por mês entre o 2º e 6º meses e trimestral até completar um ano. Depois de um ano, avaliações a cada seis meses. Biópsias endomiocárdicas, em geral, são preconizadas no sétimo, 14º dia e de 30/30 dias até três meses, trimestral até o final do primeiro ano e após somente se houver suspeita clínica. Para os demais medicamentos, o monitoramento deve ser feito por meio da vigilância criteriosa dos parâmetros clínicos e dos efeitos adversos.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

O objetivo principal da terapia de imunossupressão é a modulação seletiva da resposta imunológica do receptor para prevenir a rejeição e aumentar a sobrevida do enxerto e dos pacientes e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada aos agentes imunossupressores, principalmente, em relação às complicações infecciosas e neoplásicas permitindo o bom funcionamento do órgão transplantado.

TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A terapia de imunossupressão deverá ser mantida por toda a vida. A magnitude da imunossupressão será reduzida com o tempo, sujeita a intensificações episódicas nos momentos de rejeição.

É aceita a manutenção do esquema de imunossupressão com biópsias com histologia até o grau 1R da ISHLT2. O aparecimento de neoplasias, principalmente as linfoproliferativas, demanda redução das doses. A maioria destas neoplasias no pós-transplante origina-se de células B e são associadas ao vírus Epstein-Barr, tanto em crianças como em adultos. Nestes casos, a redução da imunossupressão tem sido bem sucedida como terapia adjunta. Frequentemente diminuem-se os níveis dos inibidores da calcineurina, do MMF ou MFS dentro de padrões seguros, como primeira medida terapêutica a ser tomada. Os inibidores de sinal de proliferação devem ser considerados na presença de neoplasias, em especial a doença linfoproliferativa relacionada ao transplante.

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 coração devem ser avaliados periodicamente em serviços habilitados pelo Ministério da Saúde, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes em relação à eficácia do tratamento imunossupressor e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica, bem como para o ajuste de doses e o controle de efeitos adversos. O acompanhamento longitudinal deve estar devidamente documentado, de acordo com o compromisso assumido para obter e manter a habilitação no SUS.

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 2 de 05 de janeiro de 2021. E pode ser acessada em https://www.gov.br/cónitec/pt-br/midias/protocolos/20210121_portaria_conjunta_pcdt_imunossupressao_transplante_cardiaco.pdf

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE
Governo
Federal