

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

SUMÁRIO

1.	SIGLAS.....	2
2.	CONCEITOS.....	3
3.	OBJETIVOS.....	4
3.1.	Objetivos Específicos	4
4.	JUSTIFICATIVA	4
5.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	5
6.	ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES	5
7.	REVISÃO DA LITERATURA SOBRE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL.....	5
7.1.	EPIDEMIOLOGIA	5
7.2.	FATORES DE RISCO	5
7.3.	DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL.....	6
7.4.	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL.....	13
7.5.	TRATAMENTO DA REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL.....	15
7.6.	MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO DA REJEIÇÃO	26
7.7.	FLUXOGRAMAS	28
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
9.	HISTÓRICO DE REVISÃO	33
10.	RESPONSÁVEIS PELO DOCUMENTO	33

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

1. SIGLAS

ATG	Globulina antitimócitos
AVC	Acidente vascular cerebral
BKV	BK vírus
cg	Duplo contorno de membrana basal glomerular
ci	Fibrose intersticial
ct	Atrofia tubular
cv	Esclerose vascular
cf-DNA	Cell free- DNA
DSA	Anticorpos Específicos do Doador
g	Glomerulite
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
i	Infiltrado inflamatório
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICN	Inibidor da Calcineurina
IF	Imunofluorescência
IFTA	Fibrose intersticial e atrofia tubular
IHQ	Imunohistoquímica
IRA	Injúria renal aguda
ISS	Imunossupressão
IVIG	Imunoglobulina intravenosa
MVI	Inflamação microvascular
pct	Capilarite peritubular
ptcml	Multilaminação da membrana basal dos capilares peritubulares
PF	Plasmaferese
PRA	Painel de Anticorpos Reativos
RACu	Relação Albumina-Creatinina em amostra urinária
RPCu	Relação Proteína-Creatinina em amostra urinária
RMA	Rejeição mediada por anticorpos
RMCT	Rejeição mediada por células T
t	Tubulite
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TVP	Trombose venosa profunda
UFC	Universidade Federal do Ceará
v	vasculite

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

2. CONCEITOS

A rejeição do enxerto renal corresponde a uma resposta imune dirigida contra os antígenos HLA do doador, que se manifesta por disfunção clínica ou alterações histológicas identificadas na biópsia renal (COOPER; 2020).

A rejeição pode ocorrer em qualquer momento do pós-transplante e permanece como uma das principais causas de perda tardia do enxerto, comprometendo a sobrevida a longo prazo (ALASFAR et al., 2023).

A classificação atual diferencia a rejeição em dois mecanismos principais: rejeição mediada por células T (RMCT) - também chamada rejeição celular, e rejeição mediada por anticorpos (RMA), também chamada rejeição humoral. Ambas podem coexistir e afetam a sobrevida do enxerto a longo prazo (JEANPIERRE et al., 2014)

A classificação de Banff é um sistema de classificação internacional que utiliza achados histológicos de biópsias de enxertos renais com a finalidade de padronizar definições, escores de lesão, avaliar parâmetros diagnósticos adicionais e enquadrar os achados em categorias diagnósticas. É essencial para orientar o tratamento e estimar prognóstico da rejeição do enxerto. Esse sistema categoriza a rejeição em rejeição mediada por anticorpos e rejeição mediada por células T, nas formas ativas, crônicas ativas e crônicas. (BANFF FOUNDATION, 2022).

A RMCT ocorre a partir da ativação de linfócitos T contra antígenos do enxerto, que levam à inflamação intersticial, tubulite e, nas formas mais graves, arterite. A maioria dos episódios responde ao tratamento com corticosteroides, embora as formas mais graves ou resistentes necessitem de agentes depletors de linfócitos T (COOPER, 2020; ALASFAR et al., 2023).

A RMA resulta da interação de anticorpos específicos contra o doador (DSA) com o endotélio, produzindo ativação do complemento e inflamação microvascular, com positividade de C4d nos casos ativos (JEANPIERRE et al., 2014). Seu manejo inclui plasmaférese, imunoglobulina intravenosa, corticosteroides e terapias adjuvantes, variando conforme gravidade e cronicidade (ALASFAR et al., 2023).

A identificação precoce da rejeição, clínica ou subclínica, associada ao manejo adequado da imunossupressão, é fundamental para preservar a função do enxerto e reduzir o risco de perda (COOPER, 2020).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Versão: 1
			Próxima revisão: 16/01/2028

3. OBJETIVOS

O objetivo geral do presente estudo consta da elaboração de um protocolo hospitalar para a avaliação e o tratamento da rejeição do enxerto renal, contemplando rejeições mediadas por células T e rejeições mediadas por anticorpos, em pacientes dos ambulatórios e enfermarias do transplante renal do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

3.1. Objetivos Específicos

1. Conceituar e diferenciar rejeição mediada por células T (RMCT) e rejeição mediada por anticorpos (RMA), diferenciando seus mecanismos imunológicos.
2. Apresentar a Classificação de Banff como referência internacional para diagnóstico histopatológico da rejeição, incluindo suas categorias e critérios morfológicos.
3. Identificar e discutir os fatores de risco associados ao desenvolvimento de rejeição aguda, considerando aspectos imunológicos, clínicos e relacionados ao doador e receptor.
4. Revisar os métodos diagnósticos utilizados na avaliação da rejeição, incluindo avaliação clínica, monitoramento da função renal, detecção de anticorpos específicos do doador (DSA) e interpretação da biópsia renal.
5. Identificar os principais diagnósticos diferenciais que podem simular rejeição do enxerto, como nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina (ICN), lesões pré-renais, infecções, complicações urológicas e glomerulopatias recorrentes ou de novo.
6. Descrever as estratégias terapêuticas para manejo da rejeição RMCT, incluindo pulsoterapia com corticosteroides e uso de agentes depletadores de linfócitos.
7. Apresentar as abordagens terapêuticas empregadas na rejeição RMA, incluindo plasmaférese, imunoglobulina intravenosa e terapias adjuvantes, atualmente disponíveis no HUWC.

4. JUSTIFICATIVA

Apesar do avanço das terapias imunossupressoras e da redução das taxas de rejeição, episódios de rejeição continuam sendo causa relevante de disfunção e perda do enxerto renal. (COOPER; 2020).

As diferentes manifestações clínicas e necessidade de confirmação histológica com fenótipos imunológicos variados tornam difícil o diagnóstico, além de existir uma heterogeneidade no manejo clínico entre os diversos centros (DJAMALI; 2014).

Torna-se de suma importância a padronização diagnóstica e terapêutica para reduzir variações assistenciais e permitir identificação precoce, diagnóstico correto e tratamento baseado nas melhores

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

e mais recentes evidências clínicas, e assim, reduzir danos ao enxerto, otimizar desfechos e fortalecer a segurança do paciente transplantado (SCHINTOCK; 2020).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes transplantados renais com rejeição aguda ou crônica do enxerto renal, em seguimento nos ambulatórios de transplante renal do HUWC-UFC. Serão excluídos pacientes portadores de outras causas de disfunção do enxerto.

6. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

A identificação de pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão e exclusão acima descritos é do médico residente em nefrologia, do médico assistente do paciente e dos preceptores da residência médica em nefrologia.

7. REVISÃO DA LITERATURA SOBRE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL

7.1. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de rejeição aguda do enxerto renal diminuiu substancialmente nas últimas décadas com o uso de imunossupressores mais potentes, situando-se atualmente em torno de 7 a 10% no primeiro ano pós-transplante (NAIK; SHAWAR, 2023). A ocorrência é menor em transplantes de doador vivo quando comparados aos de doador falecido, devido ao menor tempo de isquemia fria e maior compatibilidade imunológica (ALASFAR et al., 2023).

Apesar dessa redução, episódios de rejeição continuam representando fator de risco significativo para perda tardia do enxerto, e mesmo rejeições adequadamente tratadas podem estar associadas à evolução para disfunção crônica do enxerto (ALASFAR et al., 2023). A rejeição permanece fortemente associada à perda crônica do enxerto, aumentando o risco de falência quando comparada à ausência de episódios de rejeição (COOPER, 2020).

A prevalência de rejeição varia entre centros e populações, refletindo diferenças em fatores imunológicos, características do doador, risco de sensibilização, qualidade do enxerto e adesão terapêutica (NAIK; SHAWAR, 2023). Assim, mesmo com avanços na imunossupressão, a rejeição segue como causa relevante de morbidade, hospitalização e perda de função do enxerto renal (ALASFAR et al., 2023).

7.2. FATORES DE RISCO

A rejeição aguda resulta da interação entre características imunológicas do receptor, condições do enxerto e fatores relacionados ao manejo pós-transplante (Tabela 1). Entre os determinantes pré-transplante, destacam-se: sensibilização anti-HLA (Painel de Anticorpos Reativos (PRA) elevado),

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Próxima revisão: 16/01/2028
			Versão: 1

presença de DSA e a incompatibilidade HLA (mismatches), especialmente nos loci A, B e DR. Transplantes repetidos, raça negra e idade jovem do receptor também contribuem para um perfil imunológico mais reativo (COOPER, 2020).

Entre os fatores relacionados ao enxerto, maior tempo de isquemia fria, especialmente em rins de doadores falecidos, está associado a maior risco de rejeição aguda, perda funcional precoce e maior inflamação ao longo do primeiro ano pós-transplante (NAIK; SHAWAR, 2023). A qualidade do enxerto, também influencia a intensidade da resposta imune do receptor.

No período pós-transplante, os imunossupressores são os fatores mais relevantes. Níveis subterapêuticos dos imunossupressores aumentam o risco de rejeição aguda e o desenvolvimento de DSA (COOPER, 2020). A não adesão medicamentosa permanece fator crítico no início de episódios de rejeição (NAIK; SHAWAR, 2023).

Tabela 1. Fatores de risco para rejeição do aloenxerto renal.

Fatores relacionados ao doador
<ul style="list-style-type: none"> • Idade do doador • Tipo do doador (vivo ou falecido) • Qualidade do enxerto (critérios padrões ou expandidos)
Fatores relacionados ao receptor
<ul style="list-style-type: none"> • Raça • Idade • Comorbidades • Retransplante • Sensibilização HLA e DSA • Compatibilidade ABO e HLA
Fatores perioperatórios
<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de isquemia fria • Isquemia injúria-reperusão
Fatores pós transplante
<ul style="list-style-type: none"> • Função retardada do enxerto • Regime imunossupressor • Aderência ao tratamento

Fonte: Elaborada pelos autores

7.3. DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL

O diagnóstico de rejeição do enxerto renal exige uma abordagem integrada que combine evolução clínica, parâmetros laboratoriais, marcadores imunológicos e avaliação histopatológica. É também fundamental distinguir rejeição de outras causas de disfunção do enxerto, como toxicidade por imunossupressores, infecção por BKV ou fatores hemodinâmicos (NAIK; SHAWAR, 2023).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

7.3.1 Avaliação Clínica e Laboratorial para detecção de Rejeição do Enxerto

Embora a maioria dos episódios de rejeição do enxerto seja assintomática, sinais clínicos podem ocorrer. Edema, ganho de peso, hipertensão de difícil controle e sensibilidade à palpação do enxerto são descritos, mas pouco específicos (NAIK; SHAWAR, 2023). A ausência de sintomas clínicos não exclui rejeição (COOPER, 2020).

A maioria dos episódios de rejeição aguda se manifesta como aumento inesperado e sustentado da creatinina (COOPER, 2020). Um terço dos episódios de rejeição pode ser subclínico, sem evidência clínica ou laboratorial de disfunção do enxerto, sendo identificada através de biópsias protocolares ou biópsias motivadas por positividade de biomarcadores (ex: DNA livre de células derivado do doador (cf-DNA) ou aumento de DSA (ALASFAR et al., 2023).

As consultas pós transplante devem incluir avaliação da função renal com ureia, creatinina, eletrólitos e sumário de urina, em cada atendimento, conforme a periodicidade programada das consultas (Tabela 2). Uma quantificação da albumina ou proteína urinária através da relação albumina-creatinina urinária (RACu) ou relação proteína/creatinina na urina (RPCu) deve ser realizada uma vez no primeiro mês pós-transplante para determinar o valor basal, de 3/3 meses no primeiro ano e ao menos 1 vez ao ano após o primeiro ano (KDIGO, 2009). Pode ser solicitada em uma frequência adicional nas seguintes situações:

- Elevação de creatinina sérica
- Redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)
- Presença de DSA (anticorpos anti-HLA do doador) novos ou em ascensão
- Após episódios de rejeição (para avaliar progressão para DRC do enxerto)
- Após ajuste de imunossupressão
- Suspeita de nefrotoxicidade por INC

Tabela 2. Avaliação clínica e laboratorial pós-transplante para detecção de rejeição do enxerto.

Avaliação clínica
Edema Hipertensão refratária Ganho de peso Dor em local do enxerto
Avaliação laboratorial
Ureia, creatinina, potássio, sumário de urina em todas as consultas de retorno RACu, RPCu ou proteinúria de 24h a cada 3 meses no primeiro ano, e após, anualmente. Solicitação adicional de RACu nas seguintes condições:

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

- Elevação da creatinina
- Redução da TFG_e
- Presença de DSA novo ou em ascensão
- Após episódios de rejeição para avaliar evolução para doença renal crônica do enxerto
- Após ajuste de imunossupressão
- Suspeita de nefrotoxicidade por ICN

Fonte: Elaborada pelos autores

7.3.2 Avaliação Imunológica

Pacientes com PRA com atividade anti-HLA elevada, DSA pré-formados ou desenvolvimento de DSA de novo apresentam maior probabilidade de rejeição, especialmente RMA (COOPER, 2020). O monitoramento periódico de DSA permite identificar risco imunológico crescente antes do aparecimento de disfunção renal, além de auxiliar na interpretação da biópsia. A presença de DSA complementa os critérios de Banff para diagnóstico RMA, devendo ser avaliada sempre que houver suspeita clínica ou histológica de rejeição do aloenxerto (ALASFAR et al., 2023).

Na literatura atual não há diretrizes que definam uma rotina de avaliação e vigilância dos níveis de DSA (ROSTAINING et al., 2023). Estudos demonstram que o monitoramento de DSA pós transplante melhorou a previsão de perda do enxerto quando adicionado à avaliação de determinantes tradicionais da perda do enxerto (TFG_e, Creatinina sérica, proteinúria) (VIGLIETTI et al, 2016. ROSTAINING et al., 2023). O monitoramento sistemático de DSA anti-HLA pode permitir o diagnóstico precoce de RMA e tratamento específico. (VIGLIETTI et al, 2016).

O monitoramento de rejeição mediada por anticorpos pode ser feito pelo PRA pós- transplante a ser coletado com 15 a 30 dias pós-transplante, de acordo com o risco imunológico do paciente, depois a cada 3 meses no primeiro ano e a seguir anualmente após o primeiro ano. Pode também ser coletado a qualquer momento diante da suspeita de rejeição aguda ou crônica ou para controle de tratamento de rejeição mediada por anticorpos. (Tabela 3)

Tabela 3. Avaliação Imunológica para detecção precoce de rejeição do enxerto

Pacientes com baixo risco imunológico
PRA para pesquisa de DSA com 30 dias, e 3,6,12 meses pós transplante. Anualmente após o primeiro ano.
Pacientes com alto risco imunológico
PRA para pesquisa de DSA com 15 dias, e 3,6,12 meses pós transplante. Anualmente após o primeiro ano.
Pesquisar DSA a qualquer momento se:
Suspeita de rejeicao aguda ou crônica
Controle de tratamento da RMA.

Fonte: Elaborada pelos autores

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

7.3.3 Avaliação histopatológica - Classificação Banff

A biópsia renal é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da rejeição, sendo indispensável para distinguir entre RMCT, RMA e alterações não imunológicas. Deve ser realizada diante de elevação sustentada da creatinina, presença de DSA de novo, ou na suspeita de rejeição subclínica (COOPER, 2020).

A coleta deve seguir critérios de adequação, com obtenção de número mínimo de glomérulos (≥ 10 glomérulos) e artérias (≥ 1 artéria razoavelmente preservada), além de incluir coloração para C4d, realizada com técnica de imunohistoquímica (IHQ) ou imunofluorescência (IF). Se disponível, realizar avaliação por microscopia eletrônica (ME). Quando indicado, solicitar imunohistoquímica para pesquisa de poliomavírus (SV40) para excluir nefropatia por BK vírus (BANFF FOUNDATION, 2022).

Pode ser ainda indicada a realização da técnica de IF tradicional (C3c, C1q, IgG, IgM, IgA, kappa, lambda, fibrinogênio, Anti-Pla2R) para pesquisa de glomerulopatias recorrentes, glomerulopatias de novo (COOPER, 2020. BANFF FOUNDATION, 2022), lesões compatíveis com rejeição mediada por anticorpos crônica ou glomerulopatia do transplante, microangiopatia trombótica, (ALASFAIR et al, 2023. BANFF 2022) doenças imunocomplexo-mediadas, depósito de cadeias leves/amiloidose (JEANPIERRE et al., 2014) ou na presença de proteinúria significativa, especialmente superior a 1 g/dia. (COOPER, 2020)

A Classificação de Banff é um sistema internacional de padronização para diagnóstico histopatológico da rejeição do enxerto renal e integra achados morfológicos, evidências imunológicas e dados moleculares (BANFF, 2022). A classificação atual organiza os achados em seis categorias (BANFF, 2022; KOZAKOWSK, 2024):

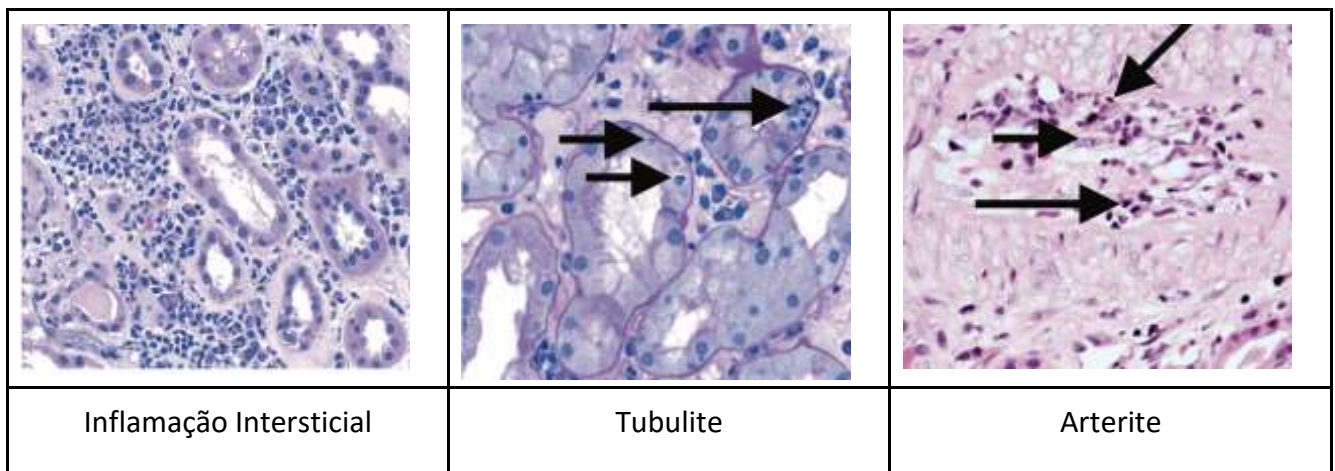
- Categoria 1: Biópsia normal ou Alterações inespecíficas.
- Categoria 2: Rejeição mediada por anticorpos (RMA) / Inflamação Microvascular (MVI)
- Categoria 3: Suspeito para RMCT aguda (Borderline)
- Categoria 4: Rejeição Mediada por Células T (RMCT)
- Categoria 5: Fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA)
- Categoria 6: Outras alterações não consideradas causadas por rejeição aguda ou crônica

A RMCT e RMA, são ainda classificadas em ativa, crônica ou crônica ativa (BANFF, 2022; ALASFAR et al, 2023). A classificação foi criada em 1991 e passa por atualizações bianuais, sendo a última versão consolidada publicada em 2022, sem mudanças estruturais significativas nos relatórios de 2024 (BANFF FOUNDATION, 2022).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

A RMCT é definida pela presença de inflamação intersticial (i), tubulite (t) e lesões arteriais (v), graduadas de acordo com sua intensidade de zero a três (COOPER, 2020; BANFF, 2022). (Figura 1 e Tabela 4).

Figura 1. Achados histológicos na Rejeição Mediada por Células T, segundo a Classificação de Banff.



Fonte: Adaptada de Banff Foundation for Allograft Pathology, 2022.

Tabela 4. Classificação de BANFF para Rejeição Mediada por Células T

RMCT Ativa	
Grau IA	t2 + (i2 ou i3)
Grau IB	t3 + (i2 ou i3)
Grau IIA	v1 com ou sem inflamação intersticial e/ou tubulite
Grau IIB	v2 com ou sem inflamação intersticial e/ou tubulite
Grau III	v3 com ou sem inflamação intersticial e/ou tubulite
RMCT Crônica Ativa	
Grau IA	Inflamação intersticial envolvendo >25% do córtex esclerosado e >25% do córtex
Grau IB	Mesmos critérios do grau IA, porém com t3
Grau II	Arteriopatia crônica do enxerto (fibrose íntima arterial com infiltrado mononuclear nas áreas de fibrose e formação de neoíntima)
Suspeita de RMCT	
Borderline	i1 com t1, t2 ou t3 OU t1 com i2 ou i3

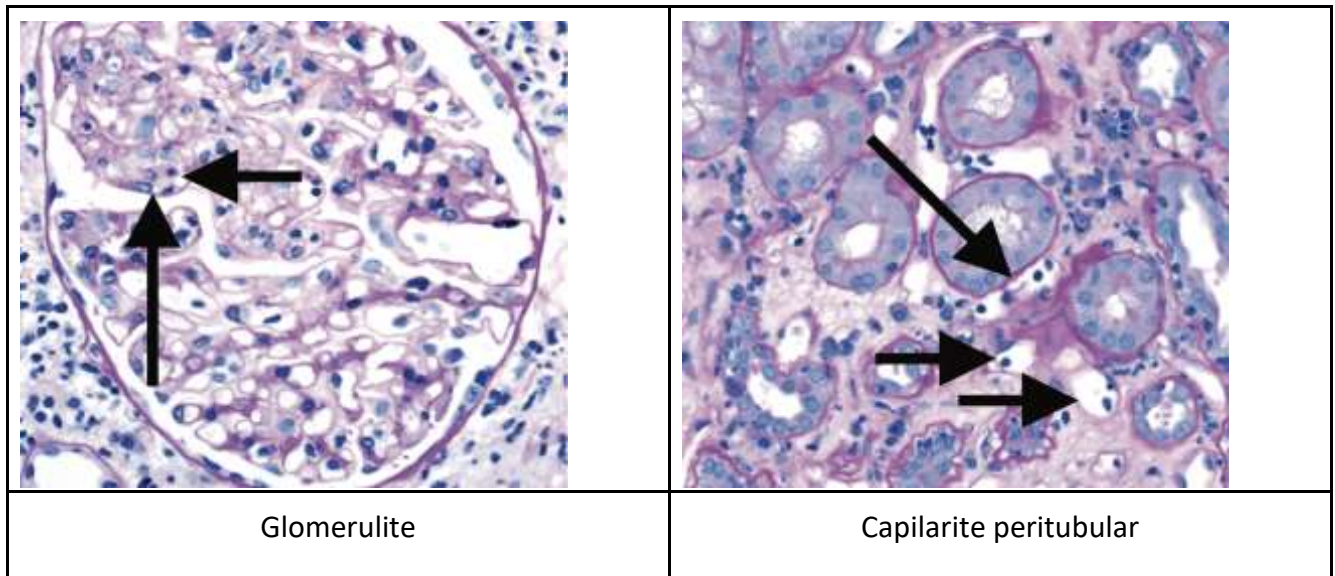
SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

Fonte: Elaborada pelos autores, adaptado de Banff Foundation for Allograft Pathology, 2022.

O diagnóstico de RMA ativa é definida pela combinação de:

- (1) Inflamação microvascular (MVI) - glomerulite (g) e/ou capilarite peritubular (ptc) (Figura 2), graduados de acordo com sua intensidade de zero a três;
- (2) Marcadores imunológicos, como positividade de C4d ou equivalente molecular; e
- (3) Evidência de anticorpos específicos contra o doador (DSA). (COOPER, 2020; BANFF, 2022)

Figura 2. Achados histopatológicos da Rejeição Mediada por Anticorpos, segundo a Classificação de Banff.



Fonte: Adaptada de Banff Foundation for Allograft Pathology, 2022.

Os critérios para definição de RMA apresentaram mudanças recorrentes nas últimas décadas, com impacto no número de diagnósticos a cada atualização, e assim, impactaram a abordagem terapêutica e cuidado do paciente. A atualização do Banff de 2022 trouxe mudanças na definição de RMA/ MVI com inclusão de novos fenótipos, visando melhorar o desempenho prognóstico, passando então a incluir a subcategoria "MVI DSA-negativo e C4d-negativo" e "Provável RMA" (NAESENS et al., 2024; BANFF 2022). (Figura 3)

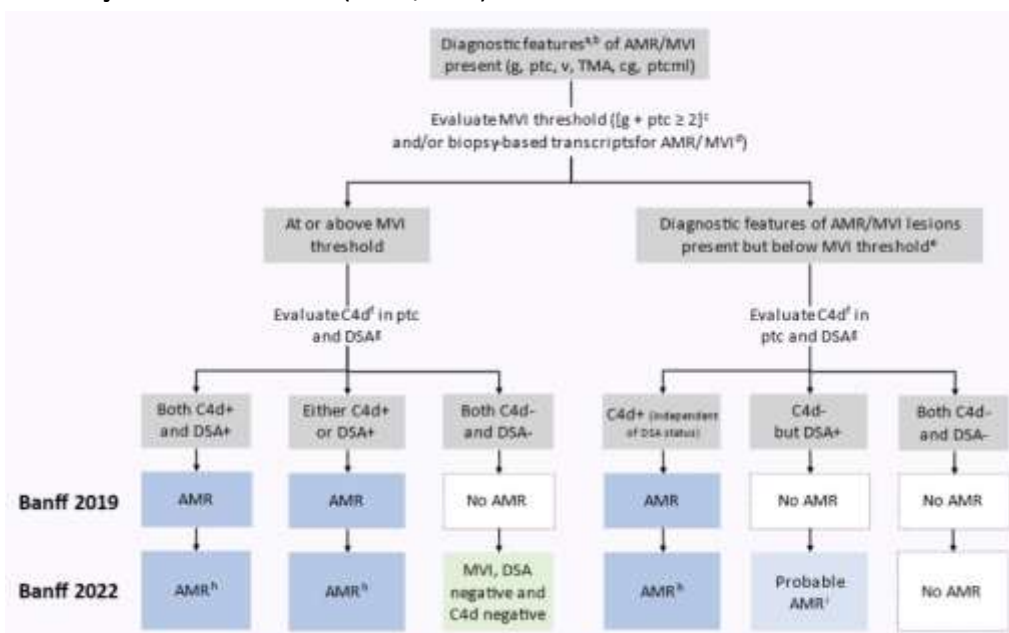
A MVI é definida como a combinação dos escores g e ptc do Banff (g + ptc). A definição de "MVI DSA-negativo e C4d-negativo" visa reconhecer que a inflamação microvascular mais intensa (MVI ≥ 2) pode ocorrer sem um mecanismo humoral comprovado. Essa classificação impede que se atribua

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

causalidade imunológica (RMA) apenas com base na morfologia, evitando diagnósticos e tratamentos indevidos. Na ausência de DSA, C4d ou equivalente molecular, os casos permanecem “diagnosticamente agnósticos”, devendo ser descritos, mas não categorizados como RMA. (NAESENS et al., 2024). Apesar da semelhança molecular com a RMA, a "MVI DSA negativo e C4d negativo", pode apresentar fisiopatologia distinta, não dependente de DSA. "MVI DSA-negativo C4d-negativo" apresentaram risco aumentado de desenvolver RMA completa e glomerulopatia do transplante (BÖHMIG et al., 2025). Na ausência de DSA o tratamento direcionado aos anticorpos pode apresentar baixa resposta. Estudos estão em andamento para maior compreensão das causas e possíveis abordagens terapêuticas desse fenótipo (NAESENS et al., 2024).

O fenótipo “provável RMA” também foi recentemente introduzido para descrever casos que apresentam elementos sugestivos de RMA, mas que não atingem plenamente os critérios diagnósticos de AMR ativa, especialmente quando há DSA positivo com alterações histológicas abaixo do limiar de MVI ($g+ptc < 2$) ou quando outras lesões associadas (NTA, lesões γ , MAT) reforçam o fenótipo imunológico. Essa subcategoria corrige o antigo termo “suspeito de AMR”, que misturava fenótipos distintos, e permite orientar condutas individualizadas, incluindo tratamento em cenários de alto risco ou reavaliação com nova biópsia. (NAESENS et al., 2024). Estudos recentes demonstraram que RMA provável não foi significativamente associada a falência do enxerto, mas apresentava risco intermediário entre ausência de rejeição e RMA completa. (BÖHMIG et al., 2025)

Figura 3. Fluxograma da Classificação de Banff 2022 para a Categoria 2: Rejeição mediada por anticorpos e inflamação microvascular (AMR/MVI).



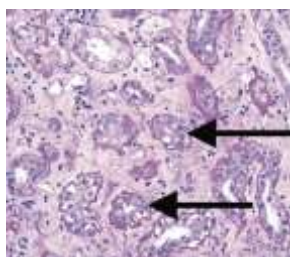
Fonte: Banff Foundation for Allograft Pathology, 2022.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

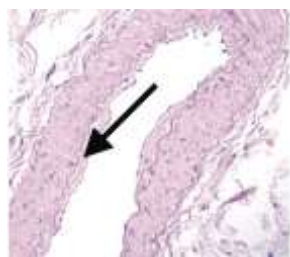
As formas crônicas e crônicas ativas de rejeição, tanto na RMCT quanto na RMA, são definidas pela presença de marcadores de remodelação tecidual (Figura 4), que seriam:

- **RMCT:** fibrose intersticial (ci), atrofia tubular (ct)
- **RMA:** duplo contorno de membrana basal glomerular (cg), multilaminação da membrana basal dos capilares peritubulares (ptcml), esclerose vascular (cv). Podem ser achados em conjunto com sinais de atividade (forma crônica ativa) ou não (na forma crônica inativa). (COOPER, 2020; BANFF FOUNDATION, 2022).

Figura 4. Marcadores de remodelação tecidual na Rejeição Mediada por Células T e na Rejeição Mediada por Anticorpos.



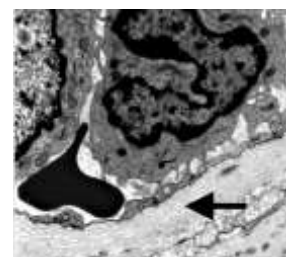
Fibrose intersticial (ci)
Atrofia tubular (ct)



Espessamento fibroso intimal (cv)



Duplo contorno da membrana basal glomerular (cg)



Multilaminação da membrana basal dos capilares peritubulares (ptcml)

Fonte: Adaptada de Banff Foundation for Allograft Pathology, 2022.

7.4 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL

Diversas condições clínicas e histológicas podem mimetizar elevação da creatinina, alterações laboratoriais ou achados inflamatórios na biópsia. A distinção adequada é fundamental para evitar tratamentos imunossupressores desnecessários e prevenir danos adicionais ao enxerto (COOPER, 2020).

- Nefropatia associada ao BK vírus (BKV)

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

A infecção pelo poliomavírus BK é uma das principais causas de disfunção do enxerto no primeiro ano pós-transplante e pode apresentar inflamação intersticial e tubulite semelhantes às observadas na RMCT. A diferenciação requer triagem inicial com PCR quantitativo para BKV, seguido de demonstração de inclusões virais e positividade para antígenos do BK vírus em imunohistoquímica (BANFF, 2022; COOPER, 2020). A intensificação da imunossupressão nesses casos pode agravar a viremia, reforçando a necessidade de um diagnóstico preciso.

- Toxicidade por inibidores da calcineurina (ICN)

A nefrotoxicidade por tacrolimus ou ciclosporina é causa frequente de aumento da creatinina, tipicamente associada a hipertensão, hipercalemia e achados histológicos como hialinose arteriolar. Diferentemente da rejeição, a toxicidade não apresenta infiltrado inflamatório significativo. Níveis séricos elevados reforçam a suspeita (NAIK; SHAWAR, 2023)

- Lesão renal aguda hemodinâmica

Hipotensão, desidratação, uso de diuréticos, sepse ou baixo débito cardíaco, podem provocar lesão renal aguda pré-renal ou necrose tubular aguda (NTA), injúrias renais clinicamente semelhantes à rejeição (NAIK; SHAWAR, 2023). Avaliação da hidratação, pressão arterial, variação de sinais vitais com a mudança ortostática, anormalidades eletrolíticas, podem auxiliar na avaliação. Na biópsia, a ausência de infiltrado inflamatório e a presença de degeneração tubular ajudam a diferenciar essas condições (COOPER, 2020).

- Glomerulopatias recorrentes ou de novo

Glomerulopatias como nefropatia por IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal ou glomerulonefrite membranosa podem recidivar no enxerto, causando proteinúria progressiva, hematúria e deterioração da função renal. Sumário de urina, relação proteína-creatinina urinária (RPCu) e proteinúria de 24h podem sugerir o diagnóstico. Na biópsia, esses processos apresentam alterações glomerulares específicas, distintas das lesões tubulointersticiais típicas de RMCT e RMA (NAIK; SHAWAR, 2023).

- Complicações urológicas e vasculares

Obstrução ureteral, hiperplasia prostática, bexiga neurogênica, trombose de veia renal e estenose da artéria do enxerto podem causar elevação da creatinina e redução do débito urinário,

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Versão: 1
			Próxima revisão: 16/01/2028

devendo ser excluídas por ultrassonografia doppler antes de considerar uma biópsia renal. (NAIK; SHAWAR, 2023)

7.5 TRATAMENTO DA REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL

O tratamento da rejeição do enxerto renal baseia-se na integração de achados clínicos, imunológicos e histopatológicos. As condutas variam de acordo com o fenótipo da rejeição — celular ou humoral — bem como com a gravidade da inflamação e a presença de anticorpos específicos contra o doador (DSA) (COOPER, 2020; ALASFAR et al., 2023).

7.5.1 Tratamento da Rejeição Mediada por Células T (RMCT)

A RMCT decorre da ativação de linfócitos T contra antígenos do enxerto. O tratamento baseia-se na supressão dessa resposta inflamatória, principalmente por meio de glicocorticoides e agentes depletadores de linfócitos (COOPER, 2020. ALASFAR et al., 2023).

7.5.1.1 Rejeição Borderline

Não há consenso no manejo da rejeição borderline em relação à necessidade de tratamento antirrejeição. Alguns serviços optam por não tratar e realizar otimização na imunossupressão vigente, com meta de níveis séricos de tacrolimus nos limites superiores permitidos (5-7ng/ml), bem como associar ou otimizar dose de micofenolato (ALASFAR et al., 2023). Estudos sugerem que o tratamento da rejeição borderline pode prolongar a sobrevida do enxerto renal; sendo assim, muitos centros optam por realizar tratamento com corticosteroides orais ou endovenosos (COOPER, 2020. ALASFAR et al., 2023).

7.5.1.2 RMCT Grau I (Banff IA e IB)

A pulsoterapia com glicocorticoides é a terapia de primeira linha: Metilprednisolona endovenosa 250–500 mg/dia por 3–5 dias (BRENNAN et al., 1999; COOPER, 2020).

Após o tratamento, é recomendado:

- Manter níveis séricos de tacrolimus no limite superior (5-7 ng/ml).
- Introduzir ou ajustar o micofenolato.
- Reintroduzir prednisona, se tiver sido retirada do esquema (esquema tríplice).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Versão: 1
			Próxima revisão: 16/01/2028

7.5.1.3 RMCT Grau II–III (presença de lesão vascular)

Terapia recomendada: Globulina antitimócito (ATG): 1-1,5 mg/kg/dia por 7–14 dias (NAIK; SHAWAR, 2023). No HUWC: dose máxima de terapia será 7 mg/kg. Discutir caso a caso a necessidade de aumento da dose total para 10 mg/kg.

A ATG reduz a população de linfócitos T e é eficaz em rejeições refratárias a corticoide ou em rejeições de grau moderado/grave. A combinação de ATG + glicocorticoides apresenta as melhores taxas de reversão quando comparado a corticosteroides isoladamente (COOPER, 2020; ALASFAR et al., 2023).

Após o uso da ATG, deve-se realizar ajuste da dose de tacrolimus, micofenolato e reintrodução de corticoide, conforme orientado para tratamento da RMCT grau I.

Na tabela 5, a terapia da RMCT está esquematizada. Na tabela 6, apresentamos o preparo necessário à administração da timoglobulina (BRASIL, 2021. DE CASTRO et al., 2015. FDA, 2024)

Tabela 5. Tratamento da rejeição mediada por células T, conforme o a sua classificação.

Borderline	Metilprednisolona 250-500 mg/dia por 3 dias + 200ml SF 0,9%, EV, correr em 1 hora.
RMCT Grau IA e Grau IB	Metilprednisolona 250-500 mg/dia por 3 dias + 200ml SF 0,9%, EV, correr em 1 hora.
RMCT Grau II e Grau III	Timoglobulina 1mg/kg/dia por 7 dias + 500ml SF 0,9%, EV, correr em 4 -6 horas.

Fonte: Elaborado pelos autores

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

Tabela 6. Preparo para administração da Timoglobulina

Paracetamol 500-750mg, VO, 1 hora antes.
Prometazina ou Difenidramina, 25mg-50mg, VO, 1 hora antes
<p>Metilprednisolona 250 mg/dia + 200ml SF 0,9%, EV, em 1 hora OU Hidrocortisona 200mg, EV, antes da primeira dose.</p> <p>Nas demais doses, fazer Prednisona 20-30mg, VO, OU Hidrocortisona 100mg, EV.</p> <p>Obs: Profilaxia de doença ulcerosa péptica com 20mg de omeprazol VO ou 40mg de omeprazol EV</p>
Terapia anti-helmíntica para Strongyloides stercoralis com ivermectina 200mcg/kg/dia por 2 dias ou Albendazol 400mg/dia por 3-5 dias.
<p>Outras medidas de segurança antes da infusão de Timoglobulina</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acesso venoso adequado <ul style="list-style-type: none"> ▪ Administrar o medicamento via acesso central. ▪ Acesso periférico excepcionalmente, se ausência absoluta de acesso central. <p>Protocolos rígidos de segurança sejam seguidos para evitar flebite, extravasamento e necrose tecidual.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Monitorização contínua <ul style="list-style-type: none"> ▪ PA, FC, SpO₂ a cada 15 min na primeira hora. ▪ Observação contínua durante a infusão inicial

Fonte: Elaborado pelos autores

Recomendações gerais em casos de acesso periférico ser a única possibilidade de infusão de timoglobulina (WOLF et al., 2013. FDA, 2024)

- Preferir veias calibrosas (antebraço proximal ou fossa antecubital).
- Evitar veias das mãos e veias muito finas.
- Calibre \geq 20G é o mínimo recomendado; ideal 18G.
- Sempre diluir amplamente e infundir lentamente.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

A administração periférica é considerada segura se todas as condições abaixo forem respeitadas:

- Boa veia, sem sinais inflamatórios.
- Cateter venoso periférico recente (<24h).
- Monitorização contínua do sítio de infusão.

Velocidade de infusão

- Primeira infusão: mínimo 6 horas.
- Demais infusões: 4 a 6 horas.
- Em via periférica, recomenda-se NÃO reduzir o tempo.
- Quanto mais lenta a infusão, menor risco de flebite e extravasamento.

Sinais de alerta no sítio de punção - Interromper imediatamente se houver:

- Dor local
- Sensação de queimação
- Endurecimento / cordão venoso
- Resistência aumentada
- Edema
- Rubor
- Diminuição do fluxo

Cuidados específicos para acesso periférico

- Evitar extravasamento
 - Checar refluxo antes de iniciar.
 - Manter a via sem dor, sem endurecimento, sem edema.
 - Avaliar o sítio a cada 15 minutos na primeira hora, depois a cada 30 minutos.
- “Flush” frequente
 - Fazer flush com SF 0,9% lento quando houver dúvida sobre permeabilidade.
 - Nunca forçar a infusão se houver resistência elevada.
- Compressas mornas
 - Muitos protocolos recomendam compressas mornas e rotações suaves para evitar flebite.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

d) Se houver qualquer sinal de extravasamento:

- Interromper a infusão imediatamente.
- Manter o cateter no lugar e tentar aspirar o conteúdo extravasado com seringa.
- Remover o cateter após tentativa de aspiração.
- Aplicar compressas frias por 15–20 min, 3–4 vezes/dia por 24–48 h.
- Fotografar a lesão e registrar em prontuário.
- Avaliar necessidade de cirurgia plástica ou equipe especializada.
- Reiniciar a ATG em outro membro, com veia calibrosa e novo cateter.

A Timoglobulina é medicamento irritante, mas não é considerada vesicante plena, portanto as lesões geralmente são reversíveis se tratadas cedo.

Estratégias para reduzir irritação local

- Utilizar bomba de infusão para garantir fluxo contínuo.
- Diluição mais alta (ex.: 500 mL) quando tolerado.
- Uso de filtro em linha 0,22 micra, recomendado pelo fabricante para reduzir partículas que podem irritar a veia.
- Infusão pelo segmento venoso mais proximal possível.

Um resumo das condutas pode ser visto no Tabela 7.

Tabela 7. Condutas durante a administração de Timoglobulina em acesso periférico

Usar veia calibrosa (18–20G) → evitar mão
Diluir em 250–500 mL → preferir 500 mL na via periférica
Filtro 0,22 µm obrigatório
Infusão lenta (6h → 4–6h)
Monitorizar sítio a cada 15–30 min
Parar imediatamente se dor, edema, rubor ou resistência
Tratar extravasamento com compressas frias
Não reinfundir no mesmo membro

Fonte: Elaborada pelos autores.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Versão: 1
			Próxima revisão: 16/01/2028

Profilaxias durante e após terapia com timoglobulina

A timoglobulina, mesmo tardiamente, restaura o risco de *Pneumocystis jiroveci* por 6–12 meses, devido linfopenia semelhante à fase inicial pós-transplante. O medicamento também aumenta significativamente o risco de CMV tardio, mesmo em pacientes CMV IgG+. Por isso, a vigilância preemptiva de infecção por CMV deve ser retomada (BRASIL 2021. FDA,2024. DE CASTRO et al., 2015).

Recomendações

- Bactrim por 6 meses (400/80 mg 1 x dia ou 3 x semana) após o término da ATG
- Monitorizar PCR-CMV semanal por 4–8 semanas após a última dose de ATG.
- Estender o tempo de vigilância se linfopenia profunda

7.5.2 Tratamento da Rejeição Mediada por Anticorpos (RMA)

O tratamento da RMA deve ser individualizado conforme o grau de atividade — ativa, crônica ativa ou crônica — bem como considerar o momento do pós-transplante em que ocorreu, distinguindo-se episódios precoces (< 30 dias) daqueles tardios (> 30 dias), com tendência a mudança dessa definição para precoce < 6 meses e tardia >6 meses

As RMAs precoces geralmente são causadas por reaparecimento de DSA preexistentes e tendem a responder melhor ao tratamento. As RMAs tardias costumam estar associadas a DSA de novo, e possuem prognóstico pior, pois costumam evoluir de forma insidiosa, apresentando ao diagnóstico alterações crônicas, irreversíveis ao tratamento empregado (ALASFAR et al., 2023). Atualmente, devido à prática de evitar alocação de órgãos para pacientes com DSA pré-existentes, a RMA associada a DSA de novo é a forma mais comumente encontrada, e está associada a pior desfecho do enxerto, quando comparado a RMA com DSA pré-formados (BÖHMIG et al., 2025. SCHINSTOCK et al., 2020)

Para escolha do tratamento do paciente é necessária uma avaliação cuidadosa do risco-benefício, seguida da consideração de terapia causal direcionada a DSA e tratamentos voltados para a ativação imunológica subsequente (BÖHMIG et al. 2025).

Os principais objetivos das abordagens terapêuticas para RMA são remoção de anticorpos, modulação da resposta humoral e supressão de células produtoras de anticorpos (ALASFAR et al., 2023), porém, há poucas evidências de alta qualidade que sustentem o uso de qualquer terapia atual, visto a maioria dos estudos serem pequenos e sem grupo controle adequado (SCHINSTOCK et al., 2020).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Versão: 1
			Próxima revisão: 16/01/2028

São objetivos do tratamento:

- Reduzir a carga de anticorpos (DSA)
- Reduzir a inflamação microvascular
- Preservar a função do enxerto
- Evitar progressão para RMA crônica

7.5.2.1 RMA Ativa

Para o tratamento da RMA ativa recomenda-se em nosso protocolo a seguinte terapia combinada:

1) **Plasmaferese (PF):** remove anticorpos DSA pré-formados e circulantes.

a) Esquema clássico: Realizar 5 a 7 sessões em dias alternados.

b) Esquema mais intensivo: Estender o número de sessões de aférese até 10 sessões (BÖHMIG et al., 2025). Pode ser feito em algumas condições:

- DSA muito elevados
- Rejeição grave acelerada
- Presença de glomerulite (g2–g3), PTC multifocal (ptc2–3)
- Paciente alto risco imunológico (DSA prévio, PRA alto)

Para a realização da plasmaferese, é necessário um acesso vascular adequado como acesso central ou fístula arteriovenosa.

Deve ser preenchida uma solicitação padrão para o hemocentro responsável, com os dados do paciente, indicação da plasmaferese e esquema proposto. Deve também ser solicitado à direção do HUWC o número de frascos de albumina humana a 20% para realização do total de sessões, bem como a dose total de IVIG.

Tabela 8. Como calcular a quantidade de albumina necessária por sessão de aférese

<p>Inicialmente calcular o volume plasmático a trocar usando a fórmula clássica:</p> <p>Volume Plasmático (VP) = 0,065 × Peso (kg) × (1 – Ht)</p> <p>Em uma sessão padrão de aférese, ocorre a troca de 1 a 1,5 volumes plasmáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Para cada 1 L de plasma retirado → usar 1 L de solução substitutiva com albumina 5 % ▪ Albumina 5% é preparada pelo serviço de aférese diluindo Albumina 20%. ▪ Para preparar 1 L de solução de albumina a 5%, usamos 250 mL de albumina 20% + 750 mL de salina <p>Lembrar que para cada sessão de aférese, é administrado gluconato de cálcio 10% - 10 ml para cada 1 a 1,5 litros de volemia processada.</p>

Fonte: Elaborado pelos autores

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

2) **Imunoglobulina intravenosa (IVIG):** modula resposta humoral (ALASFAR et al., 2023).

A plasmaférese remove aproximadamente 60–70% das imunoglobulinas circulantes, portanto a reposição deve ser feito imediatamente após a aférese. Duas estratégias podem ser empregadas:

- a. Estratégia de baixa dose/sessão: O esquema mais clássico seria infundir 100 - 200mg/kg/dose após as sessões de plasmaférese. (NAIK; SHAWAR, 2023). Dose total cumulativa: 1-2 g/kg.
- b. Estratégia "dose única elevada": Infundir 2 g/kg de IVIG após a última sessão de plasmaférese. Essa estratégia é utilizada quando objetivo é imunomodulação mais potente. Entretanto, tem maior risco de trombose, injúria renal (açúcares estabilizadores) e sobrecarga volêmica (BÖHMIG et al. 2025)

RESUMINDO: No protocolo do HUWC, recomenda-se o esquema de Plasmaférese 5-7 sessões em dias alternados e a Estratégia de baixa dose de IVIG a cada sessão.

Tabela 9. Como realizar a infusão de IVIG no tratamento da RMA ativa

Paracetamol 500-750mg, VO, 1 hora antes.
Prometazina ou Difenidramina, 25mg-50mg, VO, 1 hora antes
Hidrocortisona 200mg EV antes da primeira dose. Nas demais doses, fazer 100mg EV
Velocidade de infusão: <ul style="list-style-type: none"> - Velocidade inicial: 0.3-0.5ml/kg/h - Aumentar 0,5ml/kg/h a cada 15-30 min se tolerado - Velocidade máxima: 4ml/kg/h (se alto risco de efeitos adversos, 2ml/kg/h) - Primeira dose realizar infusão mais lenta (PAYNE, 2025)

Fonte: Elaborado pelos autores

Os eventos adversos mais comuns durante a infusão da IVIG são geralmente leves a moderados, mais comuns na primeira infusão ou em infusões rápidas. Os mecanismos envolvem liberação de citocinas, efeito osmótico e a presença de agregados proteicos que levam à ativação complementar leve (ANVISA, 2023).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

Eventos adversos mais comuns (GUO et al., 2018):

- Febre baixa e calafrios
- Cefaleia (evento mais frequente; pode ocorrer até 24–48h)
- Rubor, sensação de calor
- Náuseas, vômitos
- Artralgia e mialgia
- Fadiga
- Dor lombar ou dor torácica leve
- Hipotensão leve ou hipertensão transitória
- Taquicardia sinusal

Outros eventos adversos estão a seguir descritos:

Reações de hipersensibilidade/ Infusionais (1–5%)

- Reações anafilactoides (raras, porém graves), Broncoespasmo, Urticária, Edema de glote,
- Choque anafilático (muito raro)
- Reações infusionais moderadas: prurido, rash, angioedema, calafrios intensos, hipotensão significativa

Reações Neurológicas

- Cefaleia grave ("meningite asséptica por IVIG"). Ocorre sobretudo com doses altas (2 g/kg). Quadro clínico: cefaleia intensa, fotofobia, rigidez de nuca, náuseas. Líquor mostra pleocitose, porém sem bactérias.
- Aumento transitório da pressão intracraniana
- Tontura, mal-estar

Risco Trombótico (0,5–2,5%) — um dos eventos mais temidos

- Mecanismo: aumento da viscosidade sérica + agregação de proteínas
- Relaciona-se a infusões muito rápidas e doses altas (2 g/kg).
- Entre eles: TVP, TEP, AVC isquêmico, IAM, Trombose de fístula ou cateter

Injúria Renal Aguda — raro, mas crítico

- Mais comum com IVIG contendo sacarose (osmolaridade elevada, levando à vacuolização tubular). IRA deve-se à nefrose osmótica

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Versão: 1
			Próxima revisão: 16/01/2028

- Prevenção: evitar IVIG com sacarose em transplantados, hidratação moderada, infusão lenta

Distúrbios hidroeletrólíticos

- Hiponatremia pseudodilucional ou osmolar
- Hipervolemia (se diluição em soluções inadequadas)
- Hipocalcemia transitória (ácido cítrico na formulação pode quelar cálcio)

Distúrbios hematológicos

- Hemólise induzida por IVIG: Ocorre especialmente com altas doses, principalmente em grupos sanguíneos A, B, AB. Trata-se de anemia Coombs positivo
- Neutropenia transitória
- Aumento de viscosidade sanguínea

Eventos adversos hepáticos

- Aumento leve de transaminases
- Raramente: hepatite induzida por IVIG

3) Rituximabe (anti-CD20): Atua depletando as células B, produtoras de DSA.

Não existe consenso sobre a dosagem ideal para o Rituximabe. Alguns centros utilizam como tratamento inicial associado à plasmaférese e IVIG e outros centros em caso de refratariedade ou doença mais grave. Tem como efeitos adversos linfopenia e infecções.

O rituximabe pode ser administrado através de duas estratégias:

- 375 mg/m² em dose única ao final do tratamento com plasmaférese e IVIG (ALASFAR et al., 2023). Administrar 24–48 h após a última IVIG; ou
- 1g, EV, 2 doses, com intervalo de 7-14 dias (dose fixa).

Para RMA ativa, precoce ou tardia, com DSA pré-formado, a plasmaférese mais IVIG são recomendadas como tratamento padrão (Tabela 10). Em casos graves, com alto risco de perda do enxerto ou com RMCT sobreposta, associamos corticoesteroides. Os tratamentos adjuvantes para

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

esses pacientes incluem rituximabe, inibidores do complemento, anticorpos anti-CD38 e esplenectomia. (BÖHMIG et al., 2025. SCHINSTOCK et al., 2020)

É ainda fundamental a otimização da imunossupressão basal, com adição de corticoesteroides (nos casos de suspensão prévia), além de manutenção de níveis de tacrolimus nos limites superiores, e avaliação e manejo da não adesão ao tratamento (BÖHMIG et al., 2025. SCHINSTOCK et al., 2020)

No protocolo do HUWC, recomendamos os seguintes ajustes na imunossupressão basal:

- Tacrolimo: meta de vale 7-8 ng/mL se RMA ativa
- Micofenolato sódico: 720 mg 2x dia
- Prednisona: ajustar para 20–30 mg/dia, com redução lenta

7.5.2.2 RMA Crônica

A RMA crônica ativa e a RMA crônica devem ser consideradas um continuum da RMA ativa (SCHINSTOCK et al., 2020). Nas formas crônicas da RMA, as opções terapêuticas são mais limitadas. Intervenções como PF e IVIG costumam resultar em pouca resposta (ALASFAR et al., 2023).

A avaliação do grau de atividade inflamatória, extensão do acometimento e funcionalidade do enxerto são fundamentais para definir a agressividade do tratamento nesse grupo de pacientes. Na análise de risco-benefício de uma imunossupressão intensificada, importante ainda levar em consideração a idade e comorbidades do receptor, podendo haver risco aumentado de complicações como infecções e neoplasias. (BÖHMIG et al., 2025).

Os objetivos do tratamento na RMA crônica devem ser: estabilizar ou reduzir a queda da TFGe, a proteinúria, a lesão histológica e os títulos de DSA (SCHINSTOCK et al., 2020).

O tratamento se fundamenta na otimização da imunossupressão (Tabela 10) e nas medidas de suporte clínico, com associação de corticosteroides (se previamente suspenso), manutenção de níveis séricos de tacrolimus >5 ng/mL e otimização do manejo clínico com foco no controle pressórico, glicêmico e lipídico (SCHINSTOCK et al., 2020. ALASFAR et al., 2023)

Tabela 10. Recomendação de abordagens de tratamento

Precoce ou Tardia	DSA	Atividade		Tra
-------------------	-----	-----------	--	-----

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Versão: 1
			Próxima revisão: 16/01/2028

RMA precoce	DSA pré-existente	Ativa		Pla
RMA precoce	DSA pré-existente	Crônica-ativa		Pla
RMA tardia	DSA pré-existente	Ativa		Pla
RMA tardia	DSA de novo	Ativa		Otimi
RMA tardia	DSA de novo	Crônica ativa		Otimi
RMA tardia	DSA pré-existentes ou ausente	Crônica		Otimi

Fonte: Adaptado de BÖHMIG, G. A. et al., Nephrol. Dial. Transplant., 2025.

Terapias Emergentes

Estudos recentes investigam novas drogas para tratamento de RMA. Inibidores de IL-6 (tocilizumabe, clazakizumabe), Inibidores de complemento (C5 - eculizumabe, C1s- Cinryze), moduladores plasmocitários (bortezomibe), enzimas degradadoras de IgG/DSA (Imlifidase), anti-CD38 (Felzartamabe) estão sendo estudadas mas sem evidências robustas suficientes para indicação de uso rotineiro (COOPER; 2020. SCHINSTOCK et al, 2020)

7.6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO DA REJEIÇÃO

7.6.1 Monitorização da resposta ao tratamento da RMCT

a) Monitorização clínica e laboratorial: o que acompanhar

1. Creatinina/eTFG + diurese: tendência de queda da creatinina e melhora da diurese são os sinais mais precoces de resposta.
2. Proteinúria (RPCu/RACu): útil como “linha de base”; piora sustentada sugere lesão glomerular/tubulointerstitial ativa, componente misto ou injúria não-imune.
3. Sedimento urinário (quando disponível): hematúria/leucocitúria podem acompanhar atividade inflamatória, mas são inespecíficos.
4. Níveis (vale) dos imunossupressores (tacrolimo/ciclosporina/sirolimo/everolimo): garantir que a “intensificação” realmente atingiu alvo terapêutico sem toxicidade (muito importante quando a creatinina não melhora).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

b) Excluir causas concorrentes de “não resposta”

Mesmo com histologia de RMCT, a creatinina pode não cair por fatores concomitantes. Reavaliar:

1. Ultrassom Doppler (obstrução/coleções/complicação vascular).
2. Exposição a nefrotóxicos (AINEs, contraste, aminoglicosídeos, IECA/BRA) e toxicidade por ICN.
3. Infecção bacteriana e/ou viral (BK/CMV): a intensificação de ISS aumenta risco de infecções e pode mimetizar disfunção do enxerto. Diretrizes/consensos enfatizam vigilância de BK (e CMV conforme risco) em cenários de maior imunossupressão. (BLOOM & AUGUSTINE, 2021)

c) Quando considerar biópsia de controle

A literatura mostra taxas relevantes de rejeição persistente em biópsias de seguimento após tratamento de RMCT (especialmente em populações pediátricas e em séries com biópsias de seguimento) (LANDSBERG et al., 2024).

Alguns centros fazem biópsia de controle, mas sem consenso rígido de tempo após a terapia da rejeição, mas frequentemente 2–4 semanas após completar a terapia, sobretudo em quadros moderados/graves ou resposta clínica incompleta (ALASFAR; KODALI; SCHINSTOCK, 2023).

Indicações práticas de biópsia renal de controle de tratamento da RMCT

Biópsia de controle é fortemente razoável nas seguintes condições:

- RMCT Banff II/III
- Necessidade de terapia com ATG em RMCT não responsiva a esteroides
- Função renal não retorna ao baseline (ou melhora só parcialmente) em 7–14 dias

Em casos de rejeição borderline ou IA com resposta rápida e completa, muitos centros não indicam biópsia de controle terapêutico, fazendo seguimento com marcadores clínicos e vigilância estreita

d) DSA

Na RMCT “pura”, DSA pode ser ausente; porém, podem ocorrer fenótipos mistos (RMCT + RMA). Se a evolução é atípica (pouca resposta, proteinúria importante, inflamação microvascular/C4d/lesão endotelial na biópsia inicial), monitorar DSA ajuda a não deixar passar sem diagnóstico uma RMA concomitante, o que poderá levar a mudanças na conduta.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

7.6.2 Monitorização da resposta ao tratamento da RMA

A monitorização durante e após tratamento da RMA deve ser realizada:

a) A cada 1–2 semanas:

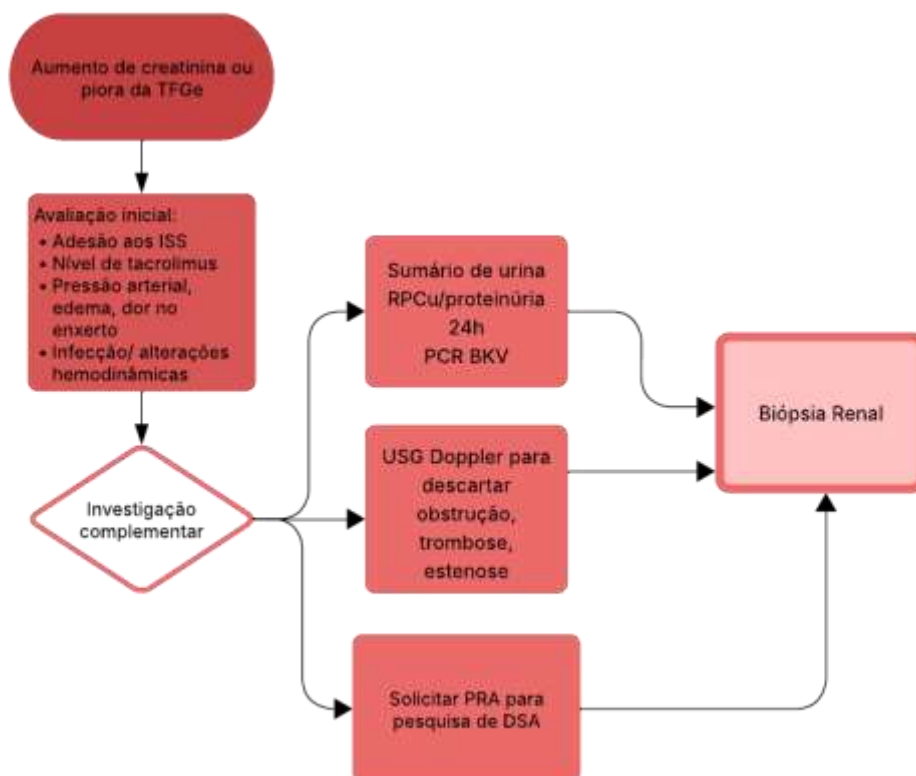
- DSA (anti-HLA): monitorar queda $\geq 50\%$
- Tacrolimo: atingir nível no vale
- Proteinúria / RACu

b) Após tratamento:

- Nova biópsia se creatinina não estabilizar em 2–4 semanas

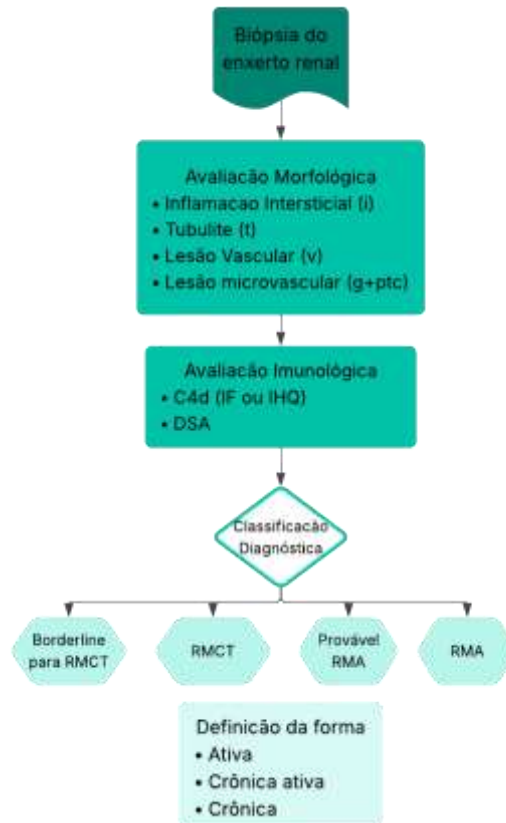
7.7 FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1. Avaliação da disfunção do enxerto renal.



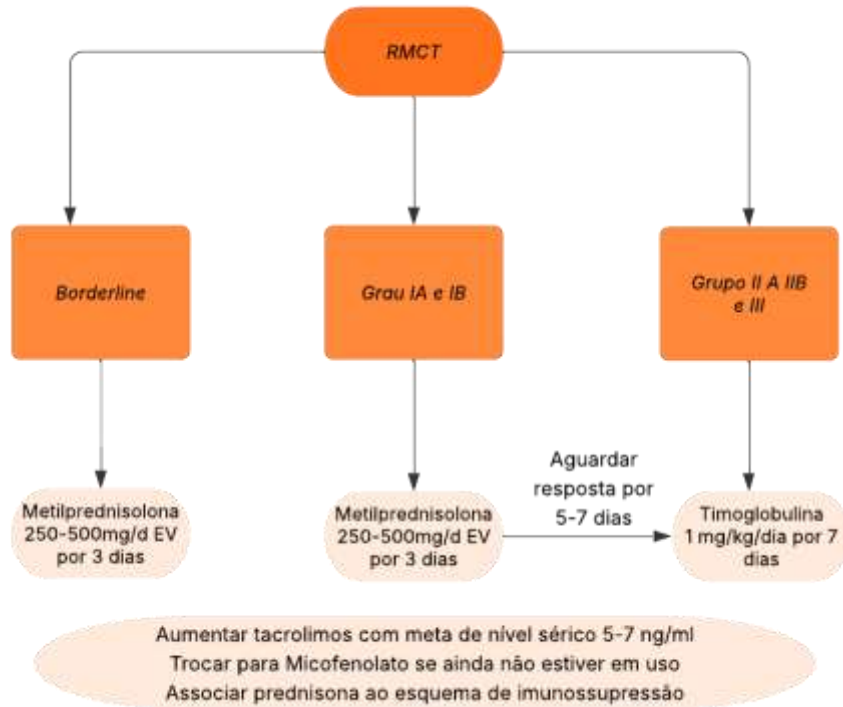
SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

Fluxograma 2. Avaliação histopatológica e imunológica para diagnóstico de rejeição do enxerto renal

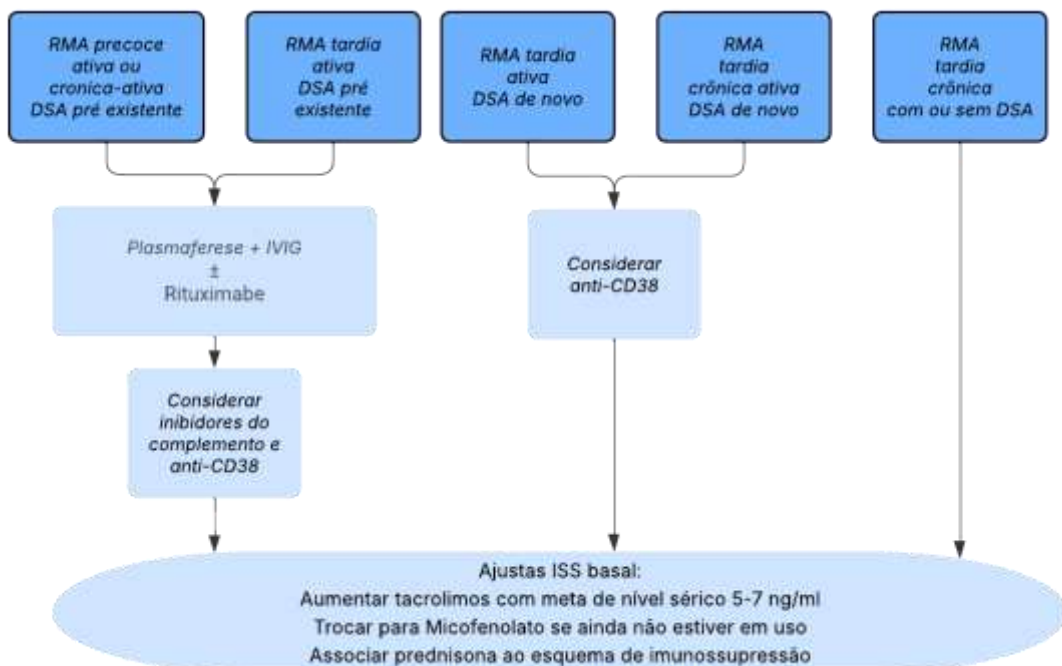


SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Versão: 1
			Próxima revisão: 16/01/2028

Fluxograma 3. Tratamento da rejeição mediada por células T



Fluxograma 4. Tratamento da rejeição mediada por anticorpos



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALASFAR, S.; KODALI, L.; SCHINSTOCK, C. A. Current therapies for kidney transplant rejection. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 15, p. 4927, 2023.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Bula profissional do medicamento Imunoglobulin. Registro nº 116370044. Brasília: ANVISA, 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116370044>. Acesso em: 11 de novembro de 2025.
- BANFF FOUNDATION. Banff classification of renal allograft pathology – 2022 update. Banff Foundation for Allograft Pathology, 2022. Disponível em: <https://banfffoundation.org>. Acesso em: 22/11/2025.
- BLOOM, R.D.; AUGUSTINE, J. J. Beyond the Biopsy: Monitoring Immune Status in Kidney Recipients. *CJASN* v.16, n.9, p 1413-1422, 2021.
- BÖHMIG, G. A. et al. Antibody-mediated rejection—treatment standard. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 40, p. 1615–1627, 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão em Transplante Renal. Portaria Conjunta nº 1, de 05 de janeiro de 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- BRENNAN, D. C. et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 9, supl. 3, p. S21–S22, 2009.
- COOPER, J. E. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. *Current Opinion in Organ Transplantation*, v. 25, n. 1, p. 92–100, 2020.
- DE CASTRO, M. C. R. et al. Guia prático para usar Thymoglobuline® (globulina antitimócito) em transplante renal. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 37, n. 2, p. 228-240, 2015.
- DJAMALI, A. et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *American Journal of Transplantation*, v. 14, n. 2, p. 255–271, 2014.
- GUO, Yi; TIAN, Xin; WANG, Xuefeng; XIAO, Zheng. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Frontiers in Immunology, Lausanne*, v. 9, art. 1299, 2018.
- JEANPIERRE, N. et al. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplantation: clinical features, pathophysiology and therapeutic approaches. *American Journal of Transplantation*, v. 14, n. 2, p. 255–271, 2014.
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) TRANSPLANT WORK GROUP. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, v. 9, supl. 3, p. S1-S155, 2009.
- KOZAKOWSKI, N. Update Nierentransplantationspathologie: eine bessere Darstellung der mikrovaskulären Entzündung. *Pathologie (Heidelb)*, v. 45, n. 4, p. 269-276, 2024.
- LANDSBERG, A.; RAZA, S.S.; SEIFERT, M.E.; BLYDT-HANSEN, T.D. Follow-up biopsies identify high rates of persistent rejection in pediatric kidney transplant recipients after treatment of T cell-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. v.28, n.1:e14617, 2024.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.USUR-HUWC.005	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL	Emissão: 16/01/2026	Próxima revisão: 16/01/2028
		Versão: 1	

16. NAESENS, M. et al. The Banff 2022 kidney meeting report: reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *American Journal of Transplantation*, v. 24, n. 3, p. 338-349, 2024.
17. NAIK, A.; SHAWAR, S. *Renal Transplant Rejection*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023.
18. PAYNE, Michelle L.; SMETANA, Keaton S.; MAY, Casey C. IVIG administration: lessons from cross-institutional protocol review. *Hospital Pharmacy*, v. 40, p. 1–7, 2025.
19. RODRIGUEZ-RAMIREZ, Sonia et al. Antibody-mediated rejection: prevention, monitoring and treatment dilemmas. *Current Opinion in Organ Transplantation*, v. 27, n. 5, p. 405-414, 2022.
20. ROSTAING, L. P. E. et al. Post-transplant surveillance and management of chronic active antibody-mediated rejection in renal transplant patients in Europe. *Transplant International*, v. 36, art. 11381, 2023.
21. SCHINSTOCK, Carrie A. et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: 2019 expert consensus from the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*, v. 104, n. 5, p. 911-922, 2020.
22. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Thymoglobulin® prescribing information. FDA. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/74641/download?attachment> URL. Acesso em: 11 de dezembro de 2025.
23. VIGLIETTI, D. et al. Value of donor-specific anti-HLA antibody monitoring and characterization for risk stratification of kidney allograft loss. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 28, n. 2, p. 702-715, 2017.
24. WOLF, M; DESCOUROUEZ, J.L.; HAGER, D.R.; DJAMALI, A. Peripheral administration of antithymocyte globulins: a review of current literature. *Transplant Rev (Orlando)*. v.27,n.1, p.17-20, 2013.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.USUR-HUWC.005
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO ENXERTO RENAL		Emissão: 16/01/2026
			Próxima revisão: 16/01/2028
			Versão: 1

9. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO
1	16/01/2026	Versão inicial

10. RESPONSÁVEIS PELO DOCUMENTO

ELABORAÇÃO/REVISÃO	
Ramille Moitas Kramer de Mesquita Claudia Maria Costa De Oliveira	
VALIDAÇÃO	
Raquel Cavalcante Mota Unidade de Gestão da Qualidade	Conforme Processo SEI nº 23533.044257/2025-17, assinado eletronicamente.
APROVAÇÃO	
Paula Frassinetti Castelo Branco Camurca Fernandes Chefe da Unidade de Sistema Urinário	Conforme Processo SEI nº 23533.044257/2025-17, assinado eletronicamente.
APROVAÇÃO	
Gustavo Rego Coelho Chefe do Setor de Cuidados especializados do HUWC – STESP	Conforme Processo SEI nº 23533.044257/2025-17, assinado eletronicamente.

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. 2026, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados www.ebserh.gov.br