

Tema: Indução de imunossupressão no transplante renal

Versão Nº 03

Protocolo Nº 133

1ª versão: dezembro de 2016

Atualização: fevereiro de 2024

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES.....	2
CONCEITO	2
TIPOS DE TERAPIA DE INDUÇÃO	3
MANEJO DA IMUNOSSUPRESSÃO	3
Tabela 1 - Indução com timoglobulina:	3
PROFILAXIA DE INFECÇÕES	5
MANEJO DA REPOSIÇÃO DE FLUIDOS CONFORME A DIURESE	5
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO.....	5
MONITORAMENTO	6
CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
REFERÊNCIAS.....	6
SIGLAS	6
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	7

INTRODUÇÃO

A terapia de indução é uma terapia imunossupressora administrada no momento do transplante renal para reduzir o risco de rejeição ao alo enxerto. A estratégia mais comumente utilizada envolve anticorpos de depleção de células T ou bloqueio do receptor de interleucina (IL) 2, associados à terapia imunossupressora convencional.

A escolha do tipo de terapia depende do risco do receptor de desenvolver rejeição aguda.

OBJETIVOS

- Definir critérios para indução da imunossupressão no transplante renal.
- Orientar profilaxia para infecções após terapia de indução.
- Estabelecer critérios para reposição volêmica conforme diurese do receptor no pós-operatório.

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Pacientes com doença renal crônica (DRC) que serão submetidos ao transplante renal, com órgão proveniente de doador vivo ou falecido, que apresentem os critérios para utilização de Timoglobulina como terapia de indução de imunossupressão.

ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

Médico	<ul style="list-style-type: none">– Avaliar e prescrever a terapia de indução necessária de acordo com o risco de rejeição do receptor.– Prescrever os medicamentos profiláticos a serem utilizados.– Orientar a reposição volêmica de acordo com a diurese do receptor.
Enfermeiro	<ul style="list-style-type: none">– Administrar medicamentos conforme prescrito pelo médico.

CONCEITO

O transplante renal é considerado a mais completa alternativa de substituição da função renal, tendo como principal vantagem a melhor qualidade de vida que proporciona ao paciente transplantado. Ele constitui também a terapia de substituição renal mais custo-efetiva disponível atualmente. O seu grande limitador é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular ou humoral.

A imunossupressão é indispensável para a manutenção da viabilidade do enxerto renal. A terapia de indução é aquela realizada no período transoperatório, que pode se estender por 7 a 10 dias em

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

âmbito hospitalar. Ela estabelece o estado de imunossupressão no momento do transplante, garantindo a manutenção desse estado, prevenindo o desenvolvimento e tratando os episódios de rejeição aguda e crônica.

TIPOS DE TERAPIA DE INDUÇÃO

Imunoglobulina antitimócito (ATG), timoglobulina

Associa-se a melhores respostas, com menores taxas de rejeição e permite, posteriormente, um esquema de manutenção sem corticosteroides. Consiste no tipo mais efetivo e é utilizado para receptores de maior risco imunológico, como os sensibilizados, os com tempo de isquemia fria prolongada (mais de 18 horas) e os re-transplantados, pois previne rejeições agudas e aumenta a sobrevida de enxertos.

Recomenda-se que a dose total não ultrapasse 6 mg/kg via endovenosa (EV) devendo a primeira dose sempre ser administrada no período intraoperatório.

IMUNOGLOBULINA DE COELHO ANTITIMÓCITO HUMANO

Restrição: ▪ medicamento de uso restrito. ▪ Necessita preenchimento de Solicitação de Medicamento Não Padronizado ou Padronizado de Uso Restrito assinada pelo preceptor. ▪ Medicamento de controle especial, necessita autorização prévia da CFT e da Diretoria Clínica. ▪ Uso conforme protocolos específicos. ▪ Uso exclusivo intra-hospitalar.
Orientação: ▪ Medicamento deve ser mantido sob refrigeração (2 a 8°C). fr amp c/ pó p/ sol injetável c/ 25 mg (IV)

MANEJO DA IMUNOSSUPRESSÃO

Tabela 1 - Indução com timoglobulina:

Período intraoperatório	
Metilprednisolona	– 7 mg/Kg, via EV, na indução anestésica. Dose máxima: 500mg
Timoglobulina	– 2 mg/kg, via EV. – Deve ser infundida, preferencialmente, no intraoperatório; com tempo programado de infusão de 6 horas. – Utilizar acesso venoso central (preferencialmente) ou fístula arteriovenosa. – Diluir com 500 ml de soro fisiológico (SF) 0,9%.
Pré-medicação	– Dipirona e anti-histamínico endovenosos (EV). – Metilprednisolona 125 mg ou equivalente EV deve ser administrado previamente, caso a ATG não tenha sido infundida no intraoperatório.

A partir do primeiro dia (D1) de pós-operatório	
Timoglobulina	<p>→ Utilizar parâmetros do hemograma para cálculo das próximas doses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se Leucócito total > 3.000 e plaquetas > 75.000: <ul style="list-style-type: none"> – Administrar 2 mg/kg para dose total acumulada padrão de 4 mg/kg. – Utilizar dose acumulada de 6 mg/kg se presente anticorpo específico contra o doador (DSA) com nível de intensidade de imunofluorescência (MFI) < 2000 ou PRA ≥ 50%. • Se Leucócito total entre 2.000 e 3.000 ou plaquetas entre 50.000 e 75.000 cels/mm³: <ul style="list-style-type: none"> – Administrar metade da dose (1 mg/kg). – Adiar a dose subsequente até níveis aceitáveis de plaquetas e leucócitos. • Se Leucócito total < 2.000 ou plaquetas < 50.000 cels/mm³. <ul style="list-style-type: none"> – Adiar a dose subsequente até níveis aceitáveis de plaquetas e de leucócitos. <p>Dose acumulada de Timoglobulina a depender do risco imunológico do paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRA Classe I e/ou II zero: 3mg/kg • PRA Classe I e/ou II < 50%: 4,5mg/kg • PRA Classe I e/ou II > ou igual 50%: 6mg/kg
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> – 0,1mg /kg de 12/12 horas – Nível sérico alvo nos primeiros 6 meses de 8-10 ng/dl. – Nível sérico alvo a partir do sexto mês de 4-8 ng/dl. <p>Obs: Levar em consideração o risco imunológico do paciente para manejo do nível sérico de tacrolimus.</p>
Micofenolato	<ul style="list-style-type: none"> – Micofenolato sódico 720 mg (ou equivalente Mofetil 1 g) de 12/12 horas.
Corticoterapia	<ul style="list-style-type: none"> – Metilprednisolona D2: 250mg IV – Metilprednisolona D3: 125mg IV – A partir do D4: prednisona 20mg ao dia. Desmame no ambulatório

Substituir tacrolimus por ciclosporina na imunossupressão:

- Receptor com sorologia positiva para hepatite C (anti-HCV positivo).
- Dose 4 a 5 mg/Kg 12/12 horas.
- Nível sérico alvo nos primeiros 3 meses:
 - se medida antes da primeira dose da manhã (C0): 150 a 300 ng/ml,
 - se coletado 2 horas após a primeira dose da manhã (C2): 800 a 1400 ng/ml.
- Nível sérico alvo a partir do quarto mês:
 - se medida antes da primeira dose da manhã (C0): 75 a 150 ng/ml,
 - se coletado 2 horas após a primeira dose da manhã (C2): 400 a 600 ng/ml.
- Se usado terapia de indução com anticorpo, manter o nível no limite inferior.

PROFILAXIA DE INFECÇÕES

Tabela 4 – orientações para a profilaxia anti-infecciosa:

CEFAZOLINA	<ul style="list-style-type: none"> – 1 grama na indução anestésica – Manter por 24 horas em dose ajustada para a função renal
SULFAMETAXOZOL-TRIMETOPRIM	<ul style="list-style-type: none"> – 400/80mg 1 x ao dia se TFG \geq 15ml/min; – 400/80mg em dias alternados se $<$15ml/min – Previne infecções por <i>Pneumocystis carinii</i>
IVERMECTINA	<ul style="list-style-type: none"> – 6mg para cada 30 Kg (máximo 12mg) no momento da admissão
GANCICLOVIR	<ul style="list-style-type: none"> – Se alto risco para CMV (doador com sorologia positiva e receptor com sorologia negativa): iniciar EV entre o D5 e o D7 de PO, e manter por, pelo menos, 100 dias. – Se utilizado Timogloblina, considerar dose acumulada: <ul style="list-style-type: none"> - Se 6mg/Kg: iniciar EV no D14 PO e manter por 90 dias - Se 4mg/Kg: monitorizar antigenemia semanalmente, durante 12 semanas. Tratar com ganciclovir se número de células $>$4 ou PCR positivo ($>$ 2000 cópias/ml).

MANEJO DA REPOSIÇÃO DE FLUIDOS CONFORME A DIURESE

Solução salina 0.45%

- PO imediato e D1 PO:
 - Diurese até 100 ml/h: repor 100 ml/h.
 - Diurese de 101 a 300 ml/h: repor 100% da diurese.
 - Diurese até 300 ml/h: repor 100% da diurese.
 - Diurese $>$ 300 ml/h: repor 80% da diurese.
- D2 PO:
 - Reduzir infusão para 70% da diurese ou a critério da equipe da Nefrologia.
- D3 PO:
 - Reduzir a infusão para 50% da diurese ou a critério da equipe da Nefrologia.

CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Pacientes não submetidos ao transplante renal,
- perda precoce do enxerto renal,
- pacientes que evoluam com efeitos adversos proibitivos às medicações.

MONITORAMENTO

- Taxa de internação hospitalar por falência do enxerto.
- Índice de transplantes renais bem-sucedidos
- Taxa de ocorrência de rejeição aguda
- Taxa de complicações infecciosas relacionadas à imunossupressão.
- Taxa de efeitos adversos associados aos imunossupressores.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2009; v. 9 (S. 3) / S1–S102. Maio 2009 Disponível em <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline-English.pdf> - Acesso em 17/02/2021.

VELLA, John; BRENNAN, Daniel C. Kidney Transplantation in Adults: induction immunosuppressive therapy.

Literature review current through: Feb 2021. | This topic last updated: Sep 30, 2019. <http://uptodate.com/online> Acesso em 08/03/2021

SIGLAS

D	Dia
DSA	Anticorpo específico contra o doador
DRC	Doença renal crônica
EV	Endovenoso
HCV	Vírus da Hepatite C
IL	Interleucina
MFI	Nível de intensidade de imunofluorescência
PRA	Reatividade contra painel de anticorpos
SF	Soro Fisiológico
TFG	Taxa de filtração glomerular

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- Elaborada em dezembro de 2016 por: Fernando Lucas das Mercês Junior.
- Avaliada em dezembro de 2016 por: Jenaine Oliveira Paixão.
- Responsável técnico: José Gonçalves de Araújo Júnior.
- Aprovada em dezembro de 2016 por: Andréa Maria Silveira, gerente de Atenção à Saúde e diretora técnica.

2ª versão

- Elaborada em novembro de 2020 por: Simone Costa Oliveira Nascimento.
- Avaliada em novembro de 2020 por: Jenaine Oliveira Paixão; e em julho de 2021 por René Coulaud Santos da Costa Cruz.
- Responsável técnico: José Gonçalves de Araújo Júnior.
- Aprovada em julho de 2021 por: Alexandre Rodrigues Ferreira, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.

3ª versão

- Elaborada em novembro de 2023 por: Jenaine Oliveira Paixão.
- Responsável técnico: Jenaine Oliveira Paixão.
- Aprovada em fevereiro de 2024 por: Vandack Alencar Nobre Júnior, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.