

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES.....	2
CONCEITO	2
TIPOS DE IMUNOSSUPRESSORES.....	3
Inibidores da calcineurina.....	3
Agentes antiproliferativos	4
Glicocorticóides.....	6
Inibidores do mTOR	6
QUANDO E COMO MODIFICAR A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA TRIPLA	7
Toxicidade associada ao inibidor de calcineurina.....	7
Esquemas de imunossupressão inicial.....	7
Pacientes que desenvolvam uma nova malignidade.....	7
Pacientes que desenvolvem infecção	8
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO	9
MONITORAMENTO	9
CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
REFERÊNCIAS.....	10
SIGLAS	11
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	11

INTRODUÇÃO

O transplante renal é a terapia de substituição renal mais custo-efetiva disponível. O seu grande limitador é a rejeição, sendo indispensável a imunossupressão para a viabilidade do enxerto renal.

A terapia de manutenção é a terapia imunossupressora crônica após o transplante renal utilizada para reduzir o risco de rejeição do aloenxerto no longo prazo. A escolha do tipo de terapia depende do risco do receptor de desenvolver rejeição aguda.

OBJETIVOS

- Definir critérios para escolha do tipo de terapia de imunossupressão de manutenção no transplante renal, visando evitar a rejeição do aloenxerto e aumentar a sobrevida do enxerto e do paciente.
- Adequar os esquemas de imunossupressão às particularidades clínicas individuais dos pacientes, contemplando a sua compatibilidade HLA com o doador e o seu risco imunológico.

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Pacientes submetidos a transplante renal, em acompanhamento ambulatorial ou hospitalar no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

Médico	<ul style="list-style-type: none">– Avaliar e prescrever o tipo de terapia de manutenção necessária de acordo com o risco de rejeição e com às particularidades clínicas do receptor.– Realizar acompanhamento clínico, laboratorial e de imagem para ajustes na imunossupressão quando necessário.
Enfermeiro	<ul style="list-style-type: none">– Administrar medicamentos conforme prescrito pelo médico.

CONCEITO

- A estratégia inicial para terapia imunossupressora de manutenção mais utilizada envolve uma combinação de três agentes com mecanismos de ação diferentes: um inibidor de calcineurina (CNI), um antiproliferativo e prednisona. Essa terapia tripla minimiza a ocorrência de efeitos adversos associada a cada classe, maximizando a eficácia geral.

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).

- A escolha dos agentes específicos vai depender das características individuais e do risco imunológico de desenvolver rejeição aguda.
- O nível de imunossupressão crônica deve ser diminuído com o tempo (conforme o risco de rejeição aguda diminui) para reduzir o risco geral de infecção e malignidade, os quais se relacionam diretamente ao grau de imunossupressão geral.

TIPOS DE IMUNOSSUPRESSORES

Inibidores da calcineurina

- Inibem seletivamente a calcineurina, prejudicando a transcrição de citocinas, suprimindo as células T e a ativação das células B dependentes das células T.
- Vários medicamentos podem interferir com o seu metabolismo:

AUMENTAM O NÍVEL SÉRICO	REDUZEM O NÍVEL SÉRICO
<ul style="list-style-type: none">– Bloqueadores de canais de cálcio,– antifúngicos imidazólicos (cetoconazol, itraconazol e fluconazol),– antibióticos (eritromicina e claritromicina),– suco de toranja.	<ul style="list-style-type: none">– Anticonvulsivantes (barbitúricos, fenitoína e carbamazepina),– tuberculostáticos (isoniazida e rifampicina).

TACROLIMUS

- Está associado a menores taxas de rejeição aguda e tem custo semelhante ao da ciclosporina.
- Apesar de trazer taxas mais altas de diabetes de início recente após o transplante (NODAT), ele é preferido em relação a ciclosporina por ser mais bem tolerado, não reduzir os níveis de micofenolato e ter taxas semelhantes de nefrotoxicidade e sobrevida do enxerto e do paciente.
- Entre os efeitos colaterais, resulta em maior incidência de alopecia, diarreia, dispepsia, vômitos e neurotoxicidade mais proeminente (cefaleia e tremores) em relação a ciclosporina.
- A formulação de liberação lenta pode resultar em menos tremores.
- Dosagem e monitoramento:
 - 0,05 mg/kg de 12/12 horas.
 - Monitoram-se as concentrações mínimas (C₀) 12 h após a dose (para os de liberação imediata) e 24 h após a dose (para os de liberação prolongada).
 - Nível sérico alvo no primeiro mês: 8 a 10 ng/dl.
 - Nível sérico alvo a partir do segundo mês: 4 a 7 ng/dl
 - Se foi usada a terapia de indução com anticorpo, manter o nível no limite inferior.

CICLOSPORINA

- Deve ser preferida quando o receptor apresentar anticorpos anti-HCV positivo, histórico de intolerância à glicose ou diabetes mellitus controlado com dieta ou com baixa dose de hipoglicemiante oral.
- A formulação modificada de microemulsão tem maior biodisponibilidade, menor variabilidade e mesma eficácia, se comparada à formulação padrão.
- Em relação ao uso concomitante de **estatinas**, a sinvastatina é contraindicada. A pravastatina resulta em menor toxicidade muscular.
- A dose de **micofenolato** deve ser aumentada quando usados conjuntamente.
- Dosagem e monitoramento:
 - 4 a 5 mg/Kg de 12/12 horas.
 - Nível sérico alvo nos primeiros 3 meses: se monitorado C0, de 150 a 300 ng/dl; se coletado 2 horas após a primeira dose (C2), de 800 a 1400 ng/dl.
 - Nível sérico alvo a partir do quarto mês: se monitorado C0, de 75 a 150 ng/dl; se coletado 2 horas após a primeira dose (C2) de 400 a 600 ng/dl.
 - Se foi usada terapia de indução com anticorpo, manter o nível no limite inferior.
 - Caso haja suspeita de absorção deficiente, o nível de C2 correlaciona-se melhor com a exposição.

Agentes antiproliferativos

- Interferem na síntese de ácidos nucleicos e inibem a proliferação de linfócitos B e T.
- Os eventos adversos incluem supressão da medula óssea relacionada à dose e distúrbios gastrointestinais.

MICOFENOLATO

- Sugerido como agente de primeira linha. Apesar do maior custo, é mais eficaz em prevenir a rejeição aguda e tem melhor perfil de efeitos colaterais em relação à azatioprina.
- O micofenolato mofetil (MMF) e o micofenolato de sódio de revestimento entérico (EC-MPS) são semelhantes em eficácia e segurança.
- Prefere-se o EC-MPS em pacientes com indigestão, diabéticos ou que desenvolvam efeitos colaterais gastrointestinais significativos.

- Para a conversão de uma forma em outra, considerar que a dose de 500 mg de MMF é molecularmente equivalente a dose de 360 mg de EC-MPS

500 mg de micofenolato mofetil = 360 mg de micofenolato de sódio

- Eles são **teratogênicos** e não devem ser usados em mulheres em idade fértil, a menos que estejam em uso de anticoncepcionais de longa duração, tenham se submetido a procedimentos cirúrgicos de esterilização ou tenham infertilidade absoluta.
- Pacientes que tenham tacrolimus substituído por ciclosporina, devem ter a dose de micofenolato aumentada em 50%.
- Evitar uso concomitante de hidróxido de alumínio ou magnésio que reduzem o seu efeito.
- O sevelamer deve ser administrado 2 h após o uso de micofenolato.
- Dosagem:
 - MMF 1 g (ou equivalente sódico 720 mg) de 12/12 horas.
 - A partir do sexto dia, manter metade da dose (MMF 500 mg ou EC-MPS 360 mg de 12/12 horas) quando usado indução com timoglobulina.

AZATIOPRINA

- Não há evidências de que sua eficácia seja comparável à do micofenolato em pacientes de maior risco imunológico.
- Efeitos colaterais raros, mas graves, incluem elevação de enzimas hepáticas e pancreatite.
- A associação com inibidores da xantina oxidase (alopurinol, febuxostate), sem criterioso reajuste da dose de ambos e monitorização de leucócitos, é formalmente contraindicada.
- Dosagem:
 - 2,0 a 2,5 mg/kg/dia, de acordo com o hemograma.
 - Suspende temporariamente se a contagem de leucócitos cair abaixo de 3.000 cels/mm³ ou se cair 50% entre as coletas de sangue.
 - A recuperação geralmente ocorre dentro de uma a duas semanas, quando pode ser reiniciado com uma dose mais baixa e aumentado gradualmente até a dose usual enquanto se monitora a contagem de leucócitos.

Glicocorticóides

- Esquemas imunossupressores sem corticosteroides ainda não têm suporte para recomendação rotineira.
- A sua retirada pode aumentar o efeito mielossupressor dos antiproliferativos e aumentar o risco de glomerulonefrite recorrente; e deve ser considerada, de forma criteriosa, em situações específicas como necrose avascular da cabeça do fêmur e diabetes mellitus de difícil manejo.
- Não há consenso sobre a dose ideal.

PREDNISONA

- 1 mg/Kg/dia (dose máxima de 80 mg/kg/dia) na primeira semana. Em seguida, redução gradual da dose durante 5 semanas, até atingir 5 mg/dia, que será a dose usada indefinidamente.

D1 ao D3	1 mg/Kg/dia (máx. 80 mg)
D4 ao D7	20 mg/dia
D8 ao D14	15mg/dia
D15 ao D21	10 mg/dia
A partir do D22	5 mg/dia

Inibidores do *mammalian target of rapamycin* (ImTOR)

- A sua utilização no esquema de imunossupressão inicial deve ser avaliada criteriosamente, sendo considerada nas seguintes situações:
 - Malignidades, como câncer de pele recorrente e sarcoma de Kaposi,
 - em substituição ao CNI, quando necessário,
 - retransplante em pacientes previamente acometidos por tumor de Kaposi.
- Os ensaios mostraram melhor função renal por até dois anos quando comparado ao uso de CNI, mas não houve melhora de sobrevida do enxerto ou dos pacientes.
- Eles são associados à menor incidência de infecções virais, como citomegalovírus e BK poliomavírus; entretanto, há maior incidência de depressão da medula óssea, dislipidemia e linfocele.
- Estão associados a um retardo na cicatrização da ferida operatória. Esse efeito é dependente da dose utilizada e de características do receptor e do doador.
- Dosagem:
 - SIROLIMO: 2 a 5 mg em dose única diária. Concentração-alvo: 5 a 15 ng/ml.
 - EVEROLIMO: 0,75 a 1,5 mg de 12/12 horas. Concentração-alvo: 3 a 8 ng/ml.

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).

QUANDO E COMO MODIFICAR A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA TRIPLA

Algumas situações podem exigir uma modificação do regime inicial por complicações pós-transplante

Toxicidade associada ao inibidor de calcineurina

EVENTOS ADVERSOS MENOS GRAVES

- Exemplo: tremores e alopecia.
- Reduzir a dose em 50% na semana 2, em 75% da dose inicial na terceira semana, e descontinuar na quarta semana.

EFEITOS COLATERIAS MAIS GRAVES

- NEFROTOXICIDADE comprovada por biópsia (sem rejeição aguda): suspender o CNI e substituir por um ImTOR.
- NEUROTOXICIDADE: inicialmente reduzir a dose do CNI em 25 a 50%. Se os efeitos adversos persistirem, descontinuar e substituir por um ImTOR.
- MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA: a descontinuação do CNI pode ser imediata.
- Dose inicial de inibidor de Mtor em substituição ao CNI:
 - SIROLIMO: iniciar de 2 a 4 mg por dia; concentração-alvo: 4 a 6 ng/ml.
 - EVEROLIMO: 0,75 mg via oral de 12/12horas; concentração-alvo: 5 a 7 ng/ml.

Esquemas de imunossupressão inicial

- Doador vivo (HLA idêntico, baixo risco imunológico): prednisona, azatioprina e ciclosporina.
- Doador vivo (HLA idêntico, alto risco imunológico): prednisona, micofenolato e tacrolimus
- Doador vivo (haploidêntico, HLA distinto ou DVNR): prednisona, micofenolato e tacrolimus.
- Doador falecido: prednisona, micofenolato e tacrolimus.
- Considerar conversão de inibidor da calcineurina ou antiproliferativo para inibidor da mTOR nas situações já citadas.

Pacientes que desenvolvam uma nova malignidade

Considerar redução da imunossupressão de manutenção.

Pacientes que desenvolvem infecção

O ajuste na imunossupressão dependerá da gravidade da infecção:

- Risco de vida ou evidência de sepse:
 - Suspender os imunossupressores, exceto glicocorticoides em baixas doses. Geralmente se reinicia o CNI dentro de uma semana a partir do momento em que foi suspenso, mas suspende-se o antimetabólito indefinidamente.
- Infecção moderada (necessidade internação na ausência de sepse):
 - Suspender o antimetabólito por 4 a 6 semanas e o reiniciar com 50% da dose. Se infecção recorrente, avaliar suspensão do antimetabólito indefinidamente.
- Infecções fúngicas moderadamente graves:
 - Diminuir a dose de glicocorticoide.
- Infecções adquiridas na comunidade:
 - Não se modifica o regime de imunossupressão de manutenção.

Pacientes submetidos a cirurgias

- A maioria não requer modificação da terapia imunossupressora.
- Caso o paciente esteja em uso de ImTOR, dado o risco aumentado de retardar a cicatrização, este deve ser suspenso uma semana antes da cirurgia e substituído por tacrolimus. Após cicatrização, reintroduzir ImTOR.
- Se um receptor não estiver com via oral disponível nos períodos peri e pós-operatório, converter os agentes para formulações intravenosas.

Pacientes gestantes

- O micofenolato e os ImTOR devem ser suspensos na gravidez e evitados em mulheres em idade fértil com desejo de engravidar.
- A azatioprina, embora listada como categoria D na gravidez, tem sido usada com segurança em grávidas transplantadas.
- Os CNI e a prednisona também parecem ser seguros. Fatores farmacocinéticos, como volume de distribuição e metabolismo, são alterados com a gravidez e os níveis do medicamento requerem monitoramento e ajustes mais frequentes.

Pacientes que não aderem à terapia

- A não aderência é um fator de risco para rejeição e perda do aloenxerto, devendo ser identificada precocemente para aconselhamento e assistência adequados.
- Avaliar modificação do regime para simplificar a dosagem ou reduzir a carga de comprimidos.
- Alternativamente, um regime de tacrolimus de liberação prolongada, azatioprina e prednisona fornece terapia tripla com dosagem uma vez ao dia.
- O sirolimus tem meia-vida longa que permite uma dosagem conveniente de uma vez ao dia.
- A decisão sobre um regime alternativo deve ser feita individualmente, considerando fatores como reações adversas, interações medicamentosas, eficácia e custo.

CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Pacientes com perda de função do enxerto renal com retorno à terapia dialítica.
- Pacientes que evoluem com efeitos adversos proibitivos às medicações.
- Situações críticas que contraindiquem o uso de imunossupressores, como o choque séptico.

MONITORAMENTO

- Taxa de internação hospitalar por falência do enxerto.
- Índice de transplantes renais bem-sucedidos no Hospital das Clínicas da UFMG.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse

REFERÊNCIAS

Buell J.F., Gross T.G., Woodle, E.S. Malignancy after transplantation. *Transplantation*, 2005; 80(2S): S254.

Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77(5):760.

Euvrard SB, Pouteil-Noble CG, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant* 2006; 6: 2164.

Hardinger, Karen; Brennan, Daniel C. Kidney transplantation in adults: Maintenance immunosuppressive therapy Literature review current through: Feb 2021. | This topic last updated: Aug 07, 2020. <http://uptodate.com/online> Acesso em 09/03/2021

Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy. *Kidney Int* 2009; 76:825.

Kalble T. et al. Eau Guidelines on Renal Transplantation. *European Urology* 47 (2005) 156–166.

kdigo clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *american journal of transplantation* 2009; volume 9 (Supplement 3) / S1–S157. May 2009 Disponível em <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline-English.pdf> Acesso em 17/02/2021

SIGLAS

C 0	Nível de concentração mínima
C 2	Nível coletado 2 h após a dose
CNI	Inibidor de calcineurina
EC- MPS	Micofenolato de sódio de revestimento entérico
HCV	Vírus da hepatite C
MMF	Micofenolato de mofetil
m TOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i> – receptor de mamíferos para a rapamicina
NODAT	Diabetes mellitus de início recente após o transplante

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- **Elaborada** em dezembro de 2016 por: Marlinson Borges do Rosário.
- **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.
- Responsável técnico: José Gonçalves de Araújo Júnior.
- **Aprovada** em julho de 2021 por: Alexandre Rodrigues Ferreira, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.