

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

TRANSPLANTES RENAIIS - MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES

Medicamentos: Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Micofenolato Sódico, Sirolimus, Anticorpo Monoclonal Murino Anti CD3 (OKT3), Basiliximab, Daclizumab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona

1. INTRODUÇÃO

Transplante é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado no receptor. Seu grande limitador é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular e/ou humoral. O uso de drogas imunossupressoras tem por objetivo o controle deste fator.

Situações em que o uso dos imunossupressores é fundamental ou pode vir a ser alterado:

- no estabelecimento do estado de imunossupressão (peritransplante) este pode ser obtido através de terapia de indução (com anticorpos policlonais ou monoclonais) ou pelo uso dos imunossupressores convencionais;
- na manutenção do estado de imunossupressão;
- no tratamento dos episódios de rejeição aguda;
- na terapia de resgate de rejeições córtico-resistentes;
- na terapia de rejeições refratárias;
- na tentativa de retardar o processo de nefropatia crônica do enxerto (“rejeição crônica”).

O estabelecimento do estado de imunossupressão se refere ao tratamento utilizado no momento do transplante ou imediatamente antes dele.

O tratamento de manutenção se refere àquele utilizado para prevenir o desenvolvimento de rejeição aguda e crônica. A rejeição aguda de enxerto renal é, em geral, definida como uma deterioração aguda na função do enxerto associada com características histopatológicas específicas¹. Rejeição aguda subclínica é aquela caracterizada exclusivamente pelos achados histopatológicos e deve ser interpretada no contexto clínico¹.

Rejeições córtico-resistentes são as que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevadas de corticosteróides (“pulso”).

Rejeições refratárias são as que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevadas de corticosteróides seguido de um curso apropriado de preparações antilinfocitárias, ou de um curso isolado de preparações antilinfocitárias. Nefropatia crônica do enxerto é uma entidade caracterizada por perda progressiva de função renal e por achados histopatológicos característicos¹.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- Z94.0 Transplante Renal
- T86.1 Rejeição de Transplante de Rim

3. DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO AGUDA

3.1. Diagnóstico Clínico

A rejeição aguda do transplante renal pode ser acompanhada de diminuição do débito urinário, hipertensão arterial sistêmica, febre, dor ou sensibilidade aumentada no enxerto, no entanto estes sinais e sintomas têm baixos valores preditivos. A maioria dos casos ocorre nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante. A principal pista para o diagnóstico é o aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina, principalmente a segunda, ou sua estabilização em níveis elevados.

3.2. Diagnóstico Laboratorial

Deterioração ou não melhora da função do enxerto, manifestadas por elevação dos níveis séricos ou manutenção em níveis elevados de creatinina, levantam a hipótese, e a biópsia do enxerto a confirma¹. Ultra-sonografia ajuda a descartar obstrução do trato urinário e, nos casos de contra-indicação à biópsia, pode ser utilizada para sustentação diagnóstica presuntiva, especialmente se associada ao exame dos fluxos arteriais com doppler e cálculo dos índices que disto derivam.

Cintilografia auxilia na exclusão de obstrução arterial aguda e na elaboração diagnóstica presuntiva da rejeição aguda nos casos em que a biópsia está contra-indicada ou não for operacionalizável.

Deve-se também, na medida do possível, afastar nefrotoxicidade por drogas e infecções, em especial as do trato urinário ou aquelas que possam de alguma forma alterar a função do enxerto. Para isto usam-se principalmente dosagem dos níveis sanguíneos das drogas imunossupressoras (ciclosporina, tacrolimus), exames bacteriológicos da urina e exames que evidenciem infecções virais.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Estabelecimento e manutenção do estado de imunossupressão: em todos os pacientes submetidos a transplante renal.
- Rejeição aguda: em todos os pacientes que preencherem os critérios diagnósticos de rejeição aguda.
- Resgate de rejeições córtico-resistentes: em pacientes nos quais comprovadamente se mantiver a rejeição aguda após um curso adequado de corticosteróides para tratamento de rejeição aguda.
- Rejeições refratárias: em pacientes nos quais comprovadamente se mantiver a rejeição aguda após um curso adequado de corticosteróides seguido de um curso apropriado de preparações antilinfocitárias, ou de um curso isolado de preparações antilinfocitárias.
- Nefropatia crônica do enxerto: em pacientes com perda progressiva de função do enxerto e demonstração histológica compatível.

5. TRATAMENTO

5.1. Fármaco

5.1.1. Estabelecimento do estado de imunossupressão

5.1.1.1. Transplante com rim de doador vivo HLA idêntico

A imunossupressão deve ser feita com azatioprina, ciclosporina e corticoesteróides. Alternativamente pode-se iniciar a imunossupressão com corticoesteróides e azatioprina, podendo-se incluir a ciclosporina posteriormente caso ocorra rejeição aguda². Pode-se ainda usar unicamente prednisona e ciclosporina.

5.1.1.2. Transplante com rim de doador vivo HLA não-idêntico

A imunossupressão inicial deve ser feita através da combinação de três drogas: ciclosporina, azatioprina e prednisona ou ciclosporina, micofenolato (mofetil ou sódico) e prednisona. Alternativamente pode-se fazer a imunossupressão sem inibidores da calcineurina usando-se sirolimus, no lugar da ciclosporina, associado a micofenolato (mofetil ou sódico)/azatioprina e corticosteróides³⁻⁶.

Em pacientes que recebem rim de doador vivo e que apresentam alta reatividade contra painel de linfócitos (igual ou superior à 50%) ou sejam submetidos a retransplantes, terapia inicial com antilinfocitários (anti-CD3 ou policlonais) pode ser utilizada. Na vigência destes anticorpos, mantém-se sem ciclosporina, iniciando doses plenas deste medicamento quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos. Nestes pacientes de maior risco, pode-se associar tacrolimus a micofenolato (mofetil ou sódico), podendo-se também usar sirolimus no lugar da azatioprina/micofenolato (mofetil ou sódico) associados a ciclosporina e prednisona⁷⁻¹³.

5.1.1.3. Transplante com rim de doador cadavérico em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos

A imunossupressão deve ser feita através da combinação de três drogas incluindo ciclosporina, associada à azatioprina e corticosteróides. Pode-se também usar sirolimus ou micofenolato (mofetil ou sódico) em lugar da azatioprina^{4-6, 9,10,13}.

Caso o enxerto não apresente função inicial (ausência de função nas primeiras 24 horas), ou em transplantes com órgãos submetidos a tempos de isquemia fria acima de 30 horas, ou ainda quando se utilizam órgãos de doadores considerados limítrofes (menos de 5 anos, mais de 55 anos, diabéticos, hipertensos, vasculopatas ou com perda de função renal), terapia com anticorpos (anti-IL2R, anti-CD3 ou policlonais) pode ser instituída^{7,8,14-16}. Optando-se pelo uso de anticorpos anti-IL-2R, a ciclosporina é mantida nas suas doses habituais. Na vigência de anticorpos anti-CD3 ou policlonais, mantém-se sem ciclosporina, iniciando doses plenas quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos.

5.1.1.4. Transplante com rim de doador cadavérico em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos (igual ou superior a 50%) ou retransplantes que tenham perdido o enxerto por rejeição aguda no primeiro ano

Anticorpos monoclonais anti-CD3 ou anticorpos policlonais podem ser iniciados no procedimento cirúrgico e mantidos por até 14 dias (terapia de indução). Corticosteróides, associados à azatioprina ou ao micofenolato (mofetil ou sódico) ou ao sirolimus, participam da imunossupressão de base juntamente com a ciclosporina ou o tacrolimus. Durante o período da vigência de administração de anticorpos anti-CD3 ou policlonais, quando for o caso, pode-se manter a ciclosporina ou o tacrolimus como parte do esquema inicial, em doses plenas ou reduzidas, ou passar a usá-los em doses

plenas, quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos^{4-13, 16-17}.

5.1.1.5. Transplante em receptor com menos de 16 anos Imunossupressão conforme descrito nos itens 5.1.1.1 a 5.1.1.4, adaptando-se às particularidades da criança.

5.1.2. Manutenção

O tratamento de manutenção deve necessariamente obedecer a uma seqüência racional de continuidade em relação à estratégia utilizada na terapia inicial. Modificações desta terapia podem, todavia, ser necessárias em função principalmente de ineficácia do regime inicial como regime de manutenção (por exemplo, a ocorrência de rejeição aguda), da toxicidade das drogas inicialmente empregadas ou, mais tardiamente, da necessidade de uma menor quantidade de imunossupressão. Adicionalmente, o surgimento de nefropatia crônica do enxerto pode determinar alterações na terapia imunossupressora¹⁸⁻²⁴.

5.1.2.1. Rim de doador vivo HLA idêntico

Manutenção no período inicial pós-transplante pode ser feita com ciclosporina, prednisona e azatioprina ou prednisona e azatioprina, ou ainda prednisona e ciclosporina. Tacrolimus pode ser alternativa para ciclosporina nos casos em que esta apresentar toxicidade. Micofenolato (mofetil ou sódico) pode ser usado em substituição aos inibidores da calcineurina, ou para permitir o uso de baixas doses dos mesmos, quando estes causarem toxicidade inaceitável. O micofenolato (mofetil ou sódico) não deve ser usado associado à azatioprina.

5.1.2.2. Rim de doador vivo HLA não-idêntico

Utilizam-se ciclosporina, prednisona e azatioprina. Tacrolimus pode ser alternativa para a ciclosporina como na situação anterior (5.1.2.1). Micofenolato (mofetil ou sódico) ou sirolimus podem ser usados como alternativa à azatioprina em casos de intolerância. Sirolimus pode também ser usado como alternativa a ciclosporina/tacrolimus.

5.1.2.3. Rim de doador cadavérico em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos

Corticosteróides, azatioprina e ciclosporina podem ser empregados como terapia de manutenção. Tacrolimus pode ser utilizado como nas condições precedentes em substituição à ciclosporina. Da mesma forma, micofenolato (mofetil ou sódico) ou sirolimus podem ser usados como alternativa à azatioprina. Sirolimus pode ser uma alternativa para ciclosporina/tacrolimus.

5.1.2.4. Rim de doador cadavérico em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos e retransplantes que tenham perdido o enxerto por rejeição aguda precoce

A imunossupressão deve ser mantida com corticoesteróides associados a azatioprina/micofenolato (mofetil ou sódico) e ciclosporina/tacrolimus. O sirolimus pode ser usado com alternativa à azatioprina/micofenolato (mofetil ou sódico).

5.1.2.5. Pacientes que desenvolvam nefropatia crônica do enxerto

Micofenolato (mofetil ou sódico) pode ser introduzido em substituição à azatioprina, devendo ser acompanhado de suspensão ou redução significativa das doses de ciclosporina/tacrolimus²⁰⁻²³. Sirolimus pode ser usado quando houver intolerância ao micofenolato (mofetil ou sódico) (diarréia incapacitante, leucopenia, plaquetopenia ou anemia graves).

5.1.3. Tratamento da rejeição aguda

5.1.3.1. “Pulso” de corticosteróides

Metilprednisolona intravenosa por 3 a 5 dias. Resistência ao tratamento (“pulso”) é definida como não melhora clínica e laboratorial ou persistência das alterações histológicas de rejeição aguda após a pulsoterapia. Idealmente a resistência ao tratamento deve ser comprovada histologicamente.

5.1.3.2. OKT3

Anticorpo monoclonal usado nos casos de rejeições córticoresistentes ou no tratamento inicial da rejeição quando esta for classificadacomo Banff IIB ou III (componente vascular/humoral significativo)¹. Utilizado por até 14 dias. A dose da ciclosporina ou do tacrolimus deve ser suspensa ou reduzida em 50% na vigência desta terapia, assim como a dose da azatioprina deve ser reduzida para em torno de 1 mg/kg/dia. A ciclosporina ou o tacrolimus devem ser reiniciados em doses plenas 2 a 3 dias antes do término do OKT3.

5.1.3.3. Globulina antitimocitária ou globulina antilinfocitária

Anticorpos policlonais usados nos casos de rejeições córticoresistentes ou no tratamento inicial da rejeição quando esta for classificada como Banff IIB ou III (componente vascular/humoral significativo)¹. Utilizados por até 14 dias. O uso da ciclosporina e do tacrolimus segue o mesmo princípio do uso descrito para o OKT3.

5.1.3.4. Tacrolimus

Naqueles pacientes, em terapia adequada com ciclosporina, em que ocorrer rejeição aguda grave, pode-se substituir a mesma por tacrolimus objetivando diminuir a possibilidade de rejeições subseqüentes. A adição do tacrolimus pode também ser tentada, em substituição à ciclosporina, nos pacientes em que não houver resposta à terapia com preparações antilinfocitárias (rejeição refratária)²⁵⁻²⁷.

5.1.3.5. Micofenolato (mofetil ou sódico)

Naqueles pacientes, em terapia adequada com azatioprina, em que ocorrer rejeição aguda grave, pode-se substituir a mesma por micofenolato (mofetil ou sódico) objetivando diminuir a possibilidade de rejeições subseqüentes. A adição do micofenolato (mofetil ou sódico) pode também ser tentada, em substituição à azatioprina, nos pacientes em que não houver resposta à terapia com preparações antilinfocitárias (rejeição refratária)^{28,29}.

5.2. Esquemas de administração

5.2.1. Doses usadas na imunossupressão inicial

- metilprednisolona: transoperatória e/ou até terceiro dia -250 a 1.000 mg, por via intravenosa
- prednisona ou metilprednisolona: pós-operatório inicial - 20mg/dia até 2 mg/kg de peso/dia, por via oral
- azatioprina: 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral
- micofenolato mofetil: 0,5 a 1,5 g 2 vezes ao dia, por via oral
- micofenolato sódico: 360 a 720 mg 2 vezes ao dia, por via oral
- sirolimus: no 1º dia - 5 mg em dose única, por via oral e após, 2 mg em dose única, por via oral
- ciclosporina: 3 a 6 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, por via oral
- tacrolimus: 0,1 a 0,15 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, por via oral
- basiliximab: 20 mg/dose, 2 doses, nos dias 0 e 4 póstransplante, por via intravenosa
- daclizumab: 1 mg/kg/dose, 2 a 5 doses, a cada 14 dias, com início no dia do transplante, por via intravenosa
- OKT3: 2,5 a 5mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa
- anticorpos policlonais
 - origem de cavalo, 50 mg/ml, timo como imunógeno: 10 a 30 mg/kg
 - origem de cavalo, 10-20 mg/ml, timo como imunógeno: 10 mg/kg
 - origem de coelho, 5 mg/ml, timo como imunógeno: 1,25 a 2,5 mg/kg
 - origem de coelho, 20 mg/ml, células Jurkat como imunógeno: 1 a 5 mg/kg

5.2.2. Doses usadas na imunossupressão de manutenção

Neste período as doses dos medicamentos imunossupressores são muito variáveis e levam em conta principalmente o tipo de doador e sua compatibilidade imunológica com o receptor, o tempo póstransplante, os eventos imunológicos que tenham porventura ocorrido e os efeitos adversos das drogas em uso, bem como as potenciais interações medicamentosas com outros fármacos que venham a ser necessários.

5.2.3. Doses usadas no tratamento da rejeição aguda

- metilprednisolona: 250 a 1.000 mg, por 3 a 5 dias, por via intravenosa
- OKT3: 2,5 a 5 mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa
- anticorpos policlonais: mesmas doses indicadas na imunossupressão inicial (item 5.2.1.)
 - Quando os medicamentos micofenolato (mofetil ou sódico), tacrolimus ou ciclosporina forem incluídos no esquema de imunossupressores, nas situações mencionadas anteriormente (itens 5.1.1.1. a 5.1.1.4.), as doses utilizadas serão, em princípio, as mesmas (item 5.2.1.).

5.3. Monitorização

Para os agentes imunossupressores para os quais existam, ou venham a existir, métodos validados disponíveis de mensuração dos níveis sanguíneos, séricos ou plasmáticos, este deverá ser o parâmetro de monitorização. Os níveis desejados poderão variar em função de uma série de fatores que incluem: (a) compatibilidade nos

antígenos do sistema HLA entre doador e receptor, (b) grau de sensibilização (porcentagem de resposta em painel de linfócitos), (c) infecções ativas ou latentes, (d) a combinação de drogas imunossupressoras empregada, (e) período pós-transplante em que o paciente se encontra. De acordo com o agente utilizado, a monitorização poderá ser feita pela avaliação da área sob a curva, níveis de pico ou níveis residuais.

Para os demais agentes, a monitorização se dará através da vigilância criteriosa dos efeitos colaterais e dos seus efeitos biológicos, quando avaliáveis.

6. ALTERAÇÕES DO ESQUEMA IMUNOSSUPRESSOR

É necessária a apresentação de relatório médico acompanhado de laudo histológico ou de comprovação inequívoca de toxicidade, comprovando a necessidade da mudança do esquema imunossupressor.

7. CONSENTIMENTO INFORMADO

Para a dispensação ambulatorial ou hospitalar, é obrigatório que o paciente ou seu responsável legal sejam informados dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

Os medicamentos, quando utilizados no período da internação hospitalar, serão dispensados pelo hospital, segundo a Tabela do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH/SUS.

O medicamento daclizumab que poderá ser utilizado de 2 a 5 doses (total), cujo início de uso se dará no nível hospitalar e cujas doses subseqüentes, se for o caso, poderão se estender ao nível ambulatorial, deverá ter seu Consentimento Informado colhido no hospital que também, segundo a Tabela do SIH/SUS, será o responsável pela dispensação do medicamento enquanto o mesmo for utilizado pelo paciente.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Racusen LC, Lorraine C, Solez k, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55:713-23
2. Sumrani N, Delaney V, Ding Z, Butt K, Hong J. HLA identical renal transplants: impact of cyclosporine on intermediate term survival and renal function. *Am J Kidney Dis* 1990;16:417-22
3. Kim YS, Moon JI, Kim SI, Park K. Clear benefit of mycophenolate mofetil-based triple therapy in reducing the incidence of acute rejection after living donor renal transplantation. *Transplantation* 1999;68:578-81
4. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared to azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. *Lancet* 2000;356:194-202.
5. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al, for the sirolimus European Renal Transplant Study Group. sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60
6. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69:2405-09.

7. Abramowicz D, Norman DJ, Vereerstraeten P, Goldman M, De Pauw Luc, Vanherweghen JL, et al. OKT3 prophylaxis in renal grafts with prolonged cold ischemia times: Association with improvement in long-term survival. *Kidney Int* 1996;49:768-72.
8. Fletcher SM, Goldfarb DA, Fairchild R, Modlin CS, Fisher R, Mastroianni B, Et al: A randomized prospective trial of low-dose OKT3 induction therapy to prevent rejection and minimize side effects in recipients of kidney transplants. *Transplantation* 2000; 69:2374-81
9. Mathew TH, for the Tricontinental Mycophenolate mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplanation. *Transplantation* 1998;65:1450-54.
10. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hoofman L, Barker C. For the International Mycophenolate mofetil Renal Transplant Study Groups. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled analysis of three randomized, doble-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997;63:39-47.
11. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M. Randomized trial of tacrolimus (PROGRAF) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000;69:834-41.
12. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil in cadaveric renal recipients. *Transplantation* 2000;69:875-80.
13. Keown P, Niese D, on the behalf of the International Sandimmun Neoral Study Group. Cyclosporin microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54: 938-44
14. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP. Radomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997;350:1193-98.
15. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, et al. Interleukin-2 receptor blockage with Daclizumab to prevent acute rejection in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1998;338:161-65.
16. Shield CF, Edwards EB, Davies DB, Daily OP. Antilymphocyte induction therapy in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:1257-63.
17. Hauser IA, Neumayer HN. tacrolimus and cyclosporine efficacy in high-risk kidney transplantation. *Transpl Int* 1998;11(suppl 1): S73-S77.
18. Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000;69:1218- 24.
19. Friemann S, Christ B, Weimer R, Padberg W, Ernst W. Conversion to tacrolimus in perlipidemic patients. *Transplant Proc* 1999;31(S7A):41S-43S.
20. Campistol JM, Mazuecos A, Segura J, Osuna A, Herrero JC, Andres A. Mycophenolate mofetil slows the decline of renal function in patients with biopsy-proven chronic rejection: a collaborative pilot study. *Transplant Proc* 1999;31:2267-69.
21. Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Sabaté I, Fulladosa X. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 1998;66:1727-31.
22. Smak Gregoor PJH, Teun VG, Nicole VB, Bárbara VM, Ijzermans JM, Willem W. Randomised study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil followed by dose reduction. *Transplantation* 2000;70:143-148.

23. Weir M, Anderson L, Fink JC, Gabregiorgish K, Schweitzer EJ, Hoehn-Saric E. A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 1997;64:1706-10.
24. Kohnle M, Lütkes P, Zimmermann U, Philipp TH, Heemann U. Conversion from Cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplant Proc* 1999;31 (S7A):44S-45S.
25. Kliem V, Radermacher J, Hiss M, Burg PM, Brunkhorst R. Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibodyresistant rejection following kidney transplantation. *Transplant Proc*1999;31(S7A):37S-40S.
26. Morris-Stiff G, Talbot D, Balaji V, Baboolal K, Callanan K, Hails J, et al. Conversion of renal transplant recipients from cyclosporin to low-dose tacrolimus for refractory rejection. *Transplant Int* 1998; 11(S1):S78-81.
27. Woodle EE, Thistlethwaite JR, Gordon JH, Laskow D, Deierhoi MH, Burdick K, et al. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group. *Transplantation* 1996; 62:594-99.
28. The Mycophenolate mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection *Transplantation* 1996;61:722-
29. Laskow DA., Deierhoi M, Hudson SL, Orr CL, Curtis JJ, Diethelm AG, et al. The incidence of subsequent acute rejection following the treatment of refractory renal allograft rejection with Mycophenolate mofetil (RS61443). *Transplantation* 1994;57:640-43.
30. Granger DK. Enteric-Coated mycophenolates sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplantation Proceedings*, 2001;33:3241-44.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Medicamentos Imunossupressores no Transplante Renal

Eu, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados aos medicamentos imunossupressores, para o tratamento profilático ou terapêutico da rejeição do transplante renal.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- diminuição das chances de rejeição aguda do transplante;
- diminuição das chances de rejeição crônica do transplante;
- aumento da sobrevida do transplante.
- Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes
- contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:
- medicamentos classificados na gestação como:
 - categoria B (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): basiliximab
 - categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): ciclosporina, micofenolato (mofetil ou sódico), prednisona, sirolimus, tacrolimus, daclizumab, OKT3, anticorpos policlonais
 - categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina •
 - medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
 - aumento do risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer), principalmente com o uso associado destes medicamentos;
 - necessidade de dosar os níveis sanguíneos de alguns dos medicamentos;
 - possibilidade de ocorrência de diversos efeitos colaterais, de acordo com os diferentes medicamentos:
 - Azatioprina: principais efeitos tóxicos incluem os sistemas hematológico e gastrointestinal. Também podem ocorrer: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade.

- Ciclosporina: principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicéridos. Também podem ocorrer: formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.

- Micofenolato (mofetil ou sódico): principais reações adversas incluem diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos. Também podem ocorrer: dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, hipertrofia gengival, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabetes melito, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalemia, hipercalemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse.

- Prednisona: insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pêlos no corpo, espinha, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabetes melito, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade.

- Sirolimus: pressão baixa, palpitação, insuficiência cardíaca, desmaios, hemorragias, trombose, microangiopatia trombótica, doença vascular periférica, insônia, tremores, ansiedade, confusão, depressão, tontura, fraqueza ou rigidez muscular, neuropatia, formigamento, sonolência, aumento da quantidade de pêlos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo, ulcerações na pele, arrotos, gases, gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarreia, prisão de ventre, náusea, vômitos, perda de apetite, perda de peso, hipertrofia gengival, alteração de enzimas hepáticas, diminuição das células brancas, vermelhas e das plaquetas do sangue, retardamento na cicatrização, síndrome hemolítico-urêmica, acúmulo de linfa, aumento do colesterol e dos triglicéridos, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes melito, febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata, alterações visuais.

- Tacrolimus: principais efeitos adversos incluem tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea e disfunção renal. Também podem ocorrer: dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, perda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hipercalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes melito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais.

- Basiliximab: ausência de efeitos colaterais significativos. Efeitos colaterais ocorrem em concomitância com outros medicamentos imunossupressores em decorrência de imunossupressão cumulativa. Os efeitos adversos mais frequentes são distúrbios no trato gastrointestinal incluindo prisão de ventre, náusea, diarreia, dor abdominal, vômitos e dispepsia. Outros efeitos adversos incluem: arritmias, insuficiência cardíaca, dor no peito, pressão alta ou baixa, desordens vasculares, dor de cabeça, tremores, tontura, insônia, ansiedade, depressão, neuropatia, formigamentos, gastroenterite, gases, hemorragia, sangue nas fezes, hipertrofia gengival, espinhas, vermelhidão de pele, coceiras, ulcerações na pele, impotência sexual, sangue na urina, alterações na frequência urinária, desconforto ao urinar, disfunção renal, hipo/hipercalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hematomas, púrpuras, hemorragias, trombose, aumento das células vermelhas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, dores osteomusculares, nas costas e pernas, catarata, conjutivite, alterações visuais.

- Daclizumab: ausência de efeitos colaterais significativos. Efeitos colaterais ocorrem em concomitância com outros medicamentos imunossupressores em decorrência de imunossupressão cumulativa. Os efeitos adversos mais frequentes são distúrbios gastrointestinais. Outros efeitos incluem: pressão alta ou baixa, taquicardia, trombose, sangramento, dor no peito, depressão, ansiedade, insônia, tremores, dor de cabeça, tontura, espinhas, coceiras, aumento da quantidade de pêlos no corpo, vermelhidão de pele, suor noturno, prisão de ventre, náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal, azia, dor de estômago, gases, gastrite, hemorróidas, diminuição do volume de urina, dor ao urinar, dano renal, sangramentos no trato urinário, diabetes melito, desidratação, dores no corpo e articulações, falta de ar, tosse, atelectasias, febre, dores, cansaço, acúmulo de linfa, visão turva e edema.

- Anticorpos anti-CD3: dor no peito, aumento da frequência cardíaca, aumento ou diminuição da pressão arterial, microangiopatia trombótica, confusão, coma, alucinações, convulsões, tonturas, desmaios, tremores e dor de cabeça, coceiras, vermelhidão da pele, diarreia, vômitos, dores no corpo e articulações, febre, intolerância à luz, edema pulmonar, meningite asséptica, fadiga, aumento da uréia e creatinina, falta de ar, chiado no peito, reações de hipersensibilidade e sintomas tipo resfriado.

- Anticorpos policlonais: pressão alta ou baixa, taquicardia, inchaço, dor no peito, vermelhidão na pele, coceiras, diminuição das células vermelhas, brancas e plaquetas do sangue, hipercalemia, linfadenopatia, dor abdominal, diarreia, náusea, estomatite, sangramentos, gastrite, fragilidade óssea, dores no corpo e articulações, reações anafiláticas, vasculite, falta de ar, disfunção renal, febre, calafrios, dor de cabeça, mal-estar.

- O risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou da mesma forma ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos imunossupressores que farão parte do meu tratamento;

Estou ciente que, se suspender este tratamento sem orientação médica, corro o risco de perder o transplante e de voltar a necessitar de diálise;

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu regime imunossupressor constará de uma combinação das seguintes medicações:

Medicamento	Fabricante	Data		Rubrica do paciente
		Início	Suspensão	
Anticorpos anti-CD3				
Anticorpos policlonais: especificar				
Azatioprina				
Basiliximab				
Ciclosporina				
Corticosteróides				
Daclizumab				
Micofenolato Mofetil				
Micofenolato Sódico				
Sirolimus				
Tacrolimus				

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino () Feminino ()		Idade:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
<hr/> Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico Responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ()
<hr/> Assinatura e carimbo do médico		<hr/> Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.