

Portaria nº 221 de 02 de Abril de 2002.

O Secretário de Assistência à Saúde, no uso de suas atribuições legais, e,

Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –Transplantados Renais, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento, regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Transplantados Renais, por meio da Portaria SAS nº 286, de 14 de agosto de 2000 - Anexo IV, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação, e

Considerando as sugestões apresentadas ao Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais no processo de Consulta Pública acima referido, resolve:

Art. 1º - Aprovar o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETIZES TERAPÊUTICAS – TRANSPLANTADOS RENAIS – DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS - Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monoclonal Murino Anti CD3 (OKT3), Basiliximab, Daclizumab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona, na forma do Anexo desta Portaria.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral de transplante, as situações de uso da imunossupressão, critérios de diagnóstico das diversas situações clínicas, esquema terapêutico preconizado, critérios de alteração do esquema imunossupressor e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 2º - As Secretarias de Saúde que já tenham definido Protocolo próprio com a mesma finalidade, deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado pela presente Portaria;

§ 3º - É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação dos medicamentos nele previstos;

§ 4º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados na imunossupressão em transplantados renais, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado conforme modelo constante do Protocolo.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

RENILSON REHEM DE SOUZA

Secretário

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

TRANSPLANTADOS RENAIIS - DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

Medicamentos: Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, 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 (peri-transplante) 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 deste.

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 específicas (1). Rejeição aguda subclínica é aquela caracterizada exclusivamente pelos achados histopatológicos e deve ser interpretada no contexto clínico (1).

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 anti-

linfocitárias, ou a um curso isolado de preparações anti-linfocitárias.

Nefropatia crônica do enxerto é uma entidade caracterizada por perda progressiva de função renal e achados histopatológicos característicos (1).

2. Classificação CID 10:

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

3. Diagnóstico Clínico da Rejeição Aguda:

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 tem baixos valores preditivos. A maioria dos casos ocorre nos primeiros 3-6 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.

4. Diagnóstico Laboratorial da Rejeição Aguda:

Deterioração, ou não melhora, da função do enxerto, manifesta por elevação dos níveis séricos, ou manutenção em níveis elevados, de creatinina levantam a hipótese e a biópsia do enxerto a confirma (1). Ultrassonografia 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 auxilia 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 usa-se principalmente a dosagem dos níveis sanguíneos das drogas imunossupressoras (Ciclosporina, Tacrolimus), exames bacteriológicos da urina e exames que evidenciem infecções virais.

5. Exames Subsidiários Exigidos (nas situações de rejeição aguda):

- Biópsia renal
- Se a biópsia estiver contra-indicada ou não for momentaneamente executável: alteração das provas de função renal e ultrassonografia ou cintilografia compatíveis com o diagnóstico de rejeição aguda.

6. Critérios de Inclusão:

6.1. Estabelecimento e manutenção do estado de imunossupressão: Todos os pacientes submetidos a transplante renal.

6.2. Rejeição aguda: Todos os pacientes que preencherem os critérios diagnósticos de rejeição aguda.

6.3. Resgate de rejeições córtico-resistentes: Em pacientes nos quais comprovadamente mantiver-se a rejeição aguda após um curso adequado de corticosteróides para tratamento de rejeição aguda.

6.4. Rejeições refratárias: Em pacientes nos quais comprovadamente mantiver-se a rejeição aguda após um curso adequado de corticosteróides seguido de um curso apropriado de preparações anti-linfocitárias, ou a um curso isolado de preparações anti-linfocitárias.

6.5. Nefropatia crônica do enxerto: Pacientes com perda progressiva de função do enxerto e demonstração histológica compatível.

7. Tratamento:

7.1. Fármaco:

7.1.1. Estabelecimento do estado de imunossupressão.

7.1.1.1. 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 aguda (2). Pode-se ainda usar unicamente Prednisona e Ciclosporina.

7.1.1.2. 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 e Prednisona. Alternativamente pode-se fazer a imunossupressão sem inibidores da calcineurina usando-se Sirolimus, no lugar da Ciclosporina, associado a Micofenolato Mofetil/Azatioprina e corticosteróides (3-6).

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 anti-linfocitários (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 4mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos. Nestes pacientes de maior risco, pode-se associar o Tacrolimus ao Micofenolato Mofetil, podendo-se também usar Sirolimus no lugar da Azatioprina/Micofenolato Mofetil associados à Ciclosporina e Prednisona (7-13)

7.1.1.3. 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 no 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 maior que 30 horas, ou ainda quando se utiliza 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). Em se optando 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 destes medicamentos quando a creatinina cair abaixo de 4mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos.

7.1.1.4. Transplante com rim de doador cadavérico em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos (igual ou superior à 50%), 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 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 Tacrolimus como parte do esquema inicial, em doses plenas, reduzidas ou ainda pode-se manter sem estas drogas iniciando-as, em doses plenas, quando a creatinina cair abaixo de 4mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos (4-13, 16-17).

7.1.1.5. Transplantes em receptores menores de 16 anos:

Imunossupressão conforme descrito nos itens 7.1.1.1 a 7.1.1.4, adaptando-se às particularidades da criança.

7.1.2. Manutenção.

O tratamento de manutenção deve necessariamente seguir uma seqüência racional de continuidade em relação à estratégia utilizada na terapia inicial. Modificações desta terapia inicial podem todavia ser necessárias em função principalmente de ineficácia do regime inicial como regime de manutenção (por exemplo a ocorrência de rejeição aguda), toxicidade das drogas inicialmente empregadas ou, mais tardiamente, necessidade de uma menor quantidade de imunossupressão. Adicionalmente o surgimento de nefropatia crônica do enxerto pode determinar alterações na terapia imunossupressora (18-24).

7.1.2.1. 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 de toxicidade pela ciclosporina. Micofenolato Mofetil 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 não deve ser usado associado à Azatioprina.

7.1.2.2. Rim de doador vivo HLA não-idêntico:

Utilizam-se Ciclosporina, Prednisona e Azatioprina. Tacrolimus pode ser alternativa para a Ciclosporina como na situação anterior (7.1.2.1). Micofenolato Mofetil ou Sirolimus podem ser usados como alternativa à Azatioprina em casos de intolerância. Sirolimus pode também ser usado como alternativa a Ciclosporina/Tacrolimus.

7.1.2.3 Rim de doador cadavérico em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos:

Corticosteróides, Azatioprina e Ciclosporina podem ser usados como terapia de manutenção. Tacrolimus pode ser utilizado da mesma forma que nas condições precedentes em substituição à Ciclosporina. Da mesma forma o Micofenolato Mofetil ou o Sirolimus podem ser usados com alternativa à Azatioprina. Sirolimus pode ser usado como alternativa à Ciclosporina/Tacrolimus.

7.1.2.4. 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 à Azatioprina/Micofenolato Mofetil e Ciclosporina/Tacrolimus. O Sirolimus pode ser usado com alternativa à Azatioprina/Micofenolato Mofetil.

7.1.2.5. Pacientes que desenvolvam Nefropatia Crônica do Enxerto:

Micofenolato Mofetil pode ser introduzido em substituição à Azatioprina. Isto deve ser acompanhado de suspensão ou redução significativa das doses de Ciclosporina/Tacrolimus (20-23). Sirolimus pode ser usado quando houver intolerância ao Micofenolato Mofetil (diarréia incapacitante, leucopenia, plaquetopenia ou anemia graves).

7.1.3. Tratamento da Rejeição Aguda.

7.1.3.1. "Pulso" de Corticosteróides:

Metilprednisolona endovenosa por 3-5 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.

7.1.3.2. OKT3:

Anticorpo monoclonal usado nos casos de rejeições córtico-resistentes ou no tratamento inicial da rejeição quando esta for classificada como 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.

7.1.3.3. Globulina antitimocitária ou globulina antilinfocitária:

Anticorpos policlonais usados nos casos de rejeições córtico-resistentes 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.

7.1.3.4. 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 anti-linfocitárias (rejeição refratária) (25-27).

7.1.3.5. Micofenolato Mofetil:

Naqueles pacientes, em terapia adequada com Azatioprina, em que ocorrer rejeição aguda grave, pode-se substituir a mesma por Micofenolato Mofetil objetivando diminuir a possibilidade de rejeições subseqüentes. A adição do Micofenolato Mofetil pode também ser tentada, em substituição à Azatioprina, nos pacientes em que não houver resposta à terapia com preparações anti-linfocitárias (rejeição refratária) (28, 29).

7.2. Doses das Medicamentos Imunossupressoras:

7.2.1. Doses usadas na imunossupressão inicial.

- Metilprednisolona: transoperatória e/ou até terceiro dia - 250 à 1000 mg, por via intravenosa.
- Prednisona ou Metilprednisolona: pós-operatório inicial - 20 mg/dia até 2 mg/kg de peso/dia. Prednisona é administrada por via oral.
- Azatioprina: 1-3mg/kg/dia, administrada por via oral.
- Micofenolato Mofetil: 0,5 à 1,5 grama 2 vezes ao dia, administrado por via oral.
- Sirolimus: no 1º dia - 5 mg em dose única, administrado por via oral. Após, 2 mg em dose única, administrado por via oral.
- Ciclosporina: 3 a 6 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, administrada por via oral.
- Tacrolimus: 0,1 a 0,15 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, administrado por via oral.
- Basiliximab: 20mg/dose, 2 doses, nos dias 0 e dia 4 pós-transplante, administrado por via intravenosa.
- Daclizumab: 1mg/kg/dose, 2 a 5 doses, a cada 14 dias, iniciando no dia do transplante, administrado por via intravenosa.
- OKT3: 2,5 a 5mg/dia, por até 14 dias, administrado por via intravenosa.
- Anticorpos Policlonais
 - De origem de cavalo, 50mg/ml, timo como imunógeno: 10-30mg/kg
 - De origem de cavalo, 10-20mg/ml, timo como imunógeno: 10mg/kg
 - De origem de coelho, 5mg/ml, timo como imunógeno: 1,25-2,5mg/kg
 - De origem de coelho, 20mg/ml, células Jurkat como imunógeno: 1-5mg/kg

7.2.2. 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 pós-transplante, os eventos imunológicos que tenham porventura ocorrido e os efeitos colaterais das drogas em uso, bem como as potenciais interações medicamentosas com outros fármacos que venham a ser necessários.

7.2.3. Doses usadas no tratamento da rejeição aguda.

- Metilprednisolona: 250 à 1000, por 3 a 5 dias, administrado por via intravenosa.

- OKT3: 2,5 a 5mg/dia, por até 14 dias, administrado por via intravenosa.

- Anticorpos Policlonais: idem item 7.2.1

- Quando forem incluídos no esquema de imunossupressores, nas situações já mencionadas nos itens 7.1.1.1 a 7.1.1.4, os medicamentos Micofenolato Mofetil, Tacrolimus, ou Ciclosporina, as doses utilizadas serão, em princípio, as mesmas listadas no item 7.2.1.

7.4. 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 dar-se-á através da vigilância criteriosa dos efeitos colaterais e dos seus efeitos biológicos, quando avaliáveis.

8. 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.

9. 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, de acordo com o modelo constante deste Protocolo.

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.

No caso do medicamento Daclizumab que poderá ser utilizado de 2 a 5 doses (total), cujo início de uso se dará no nível hospitalar e cujas doses subsequentes, se for o caso, poderão se estender ao nível ambulatorial, deverá ter seu Consentimento Informado colhido no Hospital que também, segundo a Tabela do

Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS, será o responsável pela dispensação do medicamento enquanto o mesmo for utilizado pelo paciente.

Referências:

1. Racusen LC, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-23
2. Sumrani N, et al. 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, et al. Clear benefit of mycophenolate mofetil-based triple therapy in reducing the incidence of acute rejection after living donor renal transplantation. *Transplantation* 1999;68: 578-581
4. Kahan BD, et al. 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, 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, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69: 2405-09
7. Abramowicz D, 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. 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 transplantation. *Transplantation* 1998;65: 1450-54
10. Halloran P, et al. For the International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997;63: 39-47
11. Johnson C, et al. 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: 834-841
12. Miller J, et al. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil in cadaveric renal recipients. *Transplantation* 2000;69: 875-80
13. Keown P and 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, et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997;350: 1193-98
15. Vincenti F, et al. Interleukin-2 receptor blockage with Daclizumab to prevent acute rejection in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1998;338: 161-5

16. Shield CF, et al. Antilymphocyte induction therapy in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1997;63: 1257-63
17. Hauser IA and Neumayer HN. Tacrolimus and cyclosporine efficacy in high-risk kidney transplantation. *Transpl Int* 1998;11(suppl 1): S73-S77
18. Thorp M, et al. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000;69: 1218-1224
19. Friemann S, et al. Conversion to tacrolimus in hyperlipidemic patients. *Transplant Proc* 1999;31 (S7A):41S-43S
20. Campistol JM, et al. 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, et al. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 1998;66: 1727-31
22. Smak Gregoor PJH, et al. 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, et al. A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 1997;64: 1706-10
24. Kohnle M, et al. Conversion from Cyclosporine to Tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. *Transplant Proc* 1999;31 (S7A): 44S-45S
25. Kliem V, et al. Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibody-resistant rejection following kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(S7A): 37S-40S
26. Morris-Stiff G, 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, 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: 594-9
28. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. .Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 1996;61: 722-9
29. Laskow DA., et al. The incidence of subsequent acute rejection following the treatment of refractory renal allograft rejection with Mycophenolate Mofetil (RS61443). *Transplantation* 1994;57: 640-3.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

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, relacionados ao uso dos medicamentos IMUNOSSUPRESSORES, para o tratamento profilático ou terapêutico da rejeição do transplante renal.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas 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 pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim declaro que:

Fui claramente informado que os medicamentos imunossupressores podem trazer os seguintes benefícios ao receptor do transplante renal:

- 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 respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações, riscos e advertências a respeito dos medicamentos imunossupressores no tratamento necessário para o paciente transplantado renal:

· Medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável); C (estudos 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) e D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos):

- Categoria B: Basiliximab.

- Categoria C: Ciclosporina, Micofenolato Mofetil, Prednisona, Sirolimus, Tacrolimus, Daclizumab, OKT3, Anticorpos policlonais.

- Categoria D: Azatioprina.

- Contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- O risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer) é aumentado, principalmente com o uso destes fármacos em associação;
- Pode ser necessário realizar dosagens dos níveis sanguíneos de algumas das medicações;
- Diversos efeitos colaterais podem ocorrer, de acordo com as diferentes drogas:

Azatioprina: principais efeitos tóxicos incluem o sistema hematológico e gastrointestinal. Hematológicos: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue. Gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado. Diversos: 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 triglicerídeos. Cardiovasculares: formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração. Neurológicos: convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça. Dermatológicos: unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas. Gastrointestinais: náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal. Hematopoéticos: síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma; Diversos: calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.

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

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

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

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

Basiliximab: ausência de efeitos colaterais significativos. Efeitos colaterais ocorrem na concomitância de outras drogas imunossupressoras como decorrência de imunossupressão cumulativa. Os efeitos adversos mais

freqüentes são distúrbios no trato gastrointestinal incluindo prisão de ventre, náusea, diarreia, dor abdominal, vômitos e dispepsia. Outros efeitos adversos incluem Cardiovasculares: arritmias, insuficiência cardíaca, dor no peito, pressão alta ou baixa, desordens vasculares. Neurológicos: dor de cabeça, tremores, tontura, insônia, ansiedade, depressão, neuropatia, formigamentos. Gastrointestinais: gastroenterite, gases, hemorragia, sangue nas fezes, hipertrofia gengival. Dermatológicos: espinhas, vermelhidão de pele, coceiras, ulcerações na pele. Genitourinário: impotência sexual, sangue na urina, alterações na freqüência urinária, desconforto ao urinar, disfunção renal. Endócrinos/ Metabólicos: hipo/hipercalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia. Hematológicos: hematomas, purpuras, hemorragias, trombose, aumento das células vermelhas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue. Musculoesqueléticas: dores osteomusculares, nas costas e pernas. Oftálmicos: catarata, conjutivite, alterações visuais.

Daclizumab: ausência de efeitos colaterais significativos. Efeitos colaterais ocorrem na concomitância de outras drogas imunossupressoras como decorrência de imunossupressão cumulativa. Os eventos adversos mais freqüentes reportados são distúrbios gastrointestinais. Cardiovasculares: pressão alta ou baixa, taquicardia, trombose, sangramento, dor no peito. Neurológicos: depressão, ansiedade, insônia, tremores, dor de cabeça, tontura. Dermatológicos: espinhas, coceiras, aumento da quantidade de pêlos no corpo, vermelhidão de pele, suor noturno. Gastrointestinais: prisão de ventre, náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal, azia, dor de estômago, gases, gastrite, hemorróidas. Genitourinário: diminuição do volume de urina, dor ao urinar, dano renal, sangramentos no trato urinário. Endócrinos/ Metabólicos: diabetes mérito, desidratação. Musculoesqueléticas: dores no corpo e articulações. Diversos: falta de ar, tosse, atelectasias, febre, dores, cansaço, acúmulo de linfa (linfocele), visão turva edema (inchaço).

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

Anticorpos policlonais: Cardiovasculares: pressão alta ou baixa, taquicardia, edema (inchaço), dor no peito. Dermatológicos: vermelhidão na pele, coceiras. Hematológicos: Diminuição das células vermelhas, brancas e plaquetas do sangue. Endócrino/Metabólicos: hipercalcemia, linfadenopatia. Gastrointestinais: dor abdominal, diarreia, náusea, estomatite, sangramentos, gastrite. Musculoesqueléticas: fragilidade óssea, dores no corpo e articulações. Diversos: 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 que posso suspender este tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre eu e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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				
Sirolimus				
Tacrolimus				

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

Paciente: _____

RG do Paciente: _____

Sexo do paciente: () Masculino () Feminino -

Idade do Paciente: ____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: () _____

Responsável Legal (quando for o caso):

RG do Responsável Legal: _____

Assinatura do Paciente ou Responsável Legal

Médico Responsável:

CRM:

Endereço do Consultório: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: () _____

Assinatura e Carimbo do
Médico

_____/_____/_____
Data

Observações:

1. Preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento dos medicamentos.

2. Na dispensação ambulatorial, o Termo deverá ser arquivado na Farmácia que dispensar os medicamentos.
3. Na dispensação hospitalar, o Termo será preenchido em 02 vias, ficando uma arquivada na Farmácia responsável pela dispensação e outra no prontuário do paciente.