

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Imunossupressão no Transplante
de Pâncreas

Dezembro/2016



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante de Pâncreas foi um trabalho conjunto de equipes transplantadoras e Ministério da Saúde. O documento foi avaliado pelo Plenário da CONITEC, em sua 51^a Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante de Pâncreas segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência.

Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 30 de novembro e 1º de dezembro de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável.



**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS IMUNOSSUPRESSÃO EM
TRANSPLANTE DE PÂNCREAS**



SUMÁRIO

1. Metodologia de busca e avaliação da literatura.....	8
2. Introdução.....	9
3. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)	10
4. Diagnóstico.....	10
5. Critérios de Inclusão.....	11
6. Critérios de Exclusão	11
7. Tratamento	11
7.1. Fármacos e Formas farmacêuticas	11
7.1.2. Inibidores de calcineurina	12
7.1.3. Inibidores de mTOR.....	13
7.1.4. Corticosteróides	14
7.1.5. Agentes antimetabólicos.....	14
7.1.6. Anticorpos anti-células T e B	15
7.2. Esquemas de Administração	16
7.2.1 Esquemas de indução.....	16
7.2.2. Esquema de manutenção.....	16
7.3 Tempo de Tratamento.....	17
7.4 Benefícios Esperados.....	17
8. Monitorização	17
9. Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor.....	18
10. Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).....	18
12. Referências Bibliográficas	1
Termo de Esclarecimento e Responsabilidade	1
Fluxograma de Tratamento de Imunossupressão no Transplante de Pâncreas.....	7
Fluxograma do Diagnóstico e Tratamento de Rejeição Pancreática	8
Fluxograma de dispensação de Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato de Sódio, Tacrolimo, Sirolimo e Everolimo.....	9
Ficha Farmacoterapêutica.....	10
Guia de Orientação ao Paciente.....	14



1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada a busca entre março e setembro de 2015 nas bases de dados PubMed/Medline e Cochrane utilizando os termos *Immunosuppression OR Immunosuppressions OR Therapy, Anti-Rejection OR Anti-Rejection Therapy OR Anti Rejection Therapy OR Anti-Rejection Therapies OR Therapy, Antirejection OR Antirejection Therapies OR Antirejection Therapy AND Pancreas Transplantation OR Transplantation, Pancreas OR Pancreas Transplantations OR Transplantations, Pancreas OR Transplantation, Grafting, Pancreas OR Graftings, Pancreas OR Pancreas Grafting OR Pancreas Graftings*, aplicando o filtro 'em humanos'.

Foram encontrados 12.516 artigos na base de dados PubMed/Medline, dentre eles, 110 revisões sistemáticas (*AND systematic[sb]*), mas apenas 21 específicos e com meta-análises (*AND Meta-Analysis[ptyp]*) e 140 estudos clínicos randomizados controlados.

Foram encontrados 3950 artigos relacionados na base de dados Cochrane Library, dentre eles, 498 revisões Cochrane e 3213 estudos clínicos.

Os artigos mais pertinentes ao assunto foram selecionados a critério dos pesquisadores de acordo com o título e as informações contidas no abstract, sendo assim, foram escolhidos 51 artigos para leitura, dentre eles 10 revisões sistemáticas, 21 meta-análises e 20 estudos clínicos randomizados.



2. INTRODUÇÃO

O transplante de pâncreas está indicado principalmente no tratamento da diabetes tipo I com insuficiência renal associada. Suas principais modalidades são: transplante duplo pâncreas-rim, transplante de pâncreas após rim e transplante de pâncreas isolado. O doador mais utilizado é o doador cadavérico^{[1][2]}. No Brasil a lista de espera para o transplante de pâncreas segue critério de cronologia. A imunossupressão seguirá as diretrizes tanto do pâncreas como do rim, uma vez que fazem parte de os protocolos são superponíveis e complementares.

De acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), foram realizados 1623 transplantes de pâncreas entre 2005 e o primeiro trimestre de 2015. A sobrevida dos receptores de transplante de pâncreas foi de 82% em 5 anos^[3].

O desenvolvimento de novos agentes imunossupressores e mudanças dos regimes pós-transplante são os principais motivos para o aumento do número de transplantes bem sucedidos. Entretanto, enquanto a terapia de imunossupressão diminui os episódios de rejeição nos pacientes transplantados, também aumenta as chances destes apresentarem infecções e efeitos adversos específicos devido ao uso contínuo desses agentes, por isso, o acompanhamento terapêutico constante dos pacientes é de extrema importância^[4].

Anteriormente ao advento da ciclosporina, um imunossupressor inibidor da calcineurina (ICN), a taxa de rejeição aguda de 5 a 7 dias era aproximadamente de 80%^[4]. O tacrolimo (TAC), pertencente também à classe de ICN, foi introduzido como agente imunossupressor no início da década de 90, 10 anos depois da ciclosporina e foi inicialmente desenvolvido para o transplante de fígado^[5]. A eficácia do TAC via oral é maior do que a da ciclosporina, o que tornou o TAC o ICN mais utilizado nos protocolos de imunossupressão^[6]. Acompanhando a evolução desses protocolos de imunossupressão, a razão da rejeição aguda caiu progressivamente e atualmente a maioria dos casos de rejeição aguda é controlada com aumento da dose de TAC ou administração de bolus de corticosteroide e com agentes inibidores da proliferação linfocitária^[7].

Novos agentes imunossupressores de classes diferentes foram desenvolvidos depois dos inibidores de calcineurina, como, inibidores da proteína mTOR, agentes antimetabólicos e os imunoglobulinas anti-linfócitos T. Existem diversos protocolos de imunossupressão utilizados pelos centros transplantadores mundiais e a maioria deles faz a associação de um



inibidor de calcineurina com corticóide e com um agente antimetabólico ou inibidores da proteína mTOR como terapia de imunossupressão de manutenção^[8].

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Z94.8 – Outros órgãos e tecidos transplantados
- T86.9 - Falência ou rejeição de transplante de órgão não especificado

4. DIAGNÓSTICO

Clinicamente, o funcionamento do enxerto pancreático é comumente monitorado pela glicemia, amilase sérica, lipase sérica, nível de peptídeo C, hemoglobina glicada ou, se drenagem vesical, amilasúria^[9, 10]. Enzimas pancreáticas elevadas é a apresentação clínica mais comum de rejeição do enxerto pancreático, e a maioria dos pacientes é assintomática ou possuem dor leve no pâncreas transplantado. Entretanto, para identificar e definir rejeição, os exames laboratoriais existentes são insuficientes porque eles não são muito específicos^[10]. Em qualquer período após o transplante, o diagnóstico de rejeição é estabelecido pela análise histológica do enxerto pancreático. O padrão ouro para o diagnóstico de rejeição é a biópsia do enxerto pancreático onde se observa infiltrado linfoplasmocitário nas células acinares. Através da avaliação do tecido pancreático pode-se diferenciar lesão não imunológica de lesão imunológica do enxerto, e rejeição mediada por células T versus rejeição mediada por anticorpos^[11]. Entretanto, nem todos os serviços realizam a biópsia do enxerto pancreático por ser um procedimento invasivo, tecnicamente difícil e associado a riscos ao paciente, como sangramento (3%) e pancreatite (7%)^[11-13]. O peptídeo C e a hemoglobina glicada normais, em jejum, confirmam o funcionamento do enxerto pancreático antes do início da terapia anti-rejeição. Hiperglicemias, evidenciadas por glicemias de jejum elevadas, ou baixo nível de peptídeo C em jejum, devem ser levados em consideração para pesar os potenciais benefícios e riscos da terapia anti-rejeição.



5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de imunossupressão todos os pacientes submetidos a transplante de pâncreas, conforme o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes, tanto para o estabelecimento do estado de imunossupressão quanto para o tratamento de indução ou de manutenção.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos desse protocolo os pacientes que apresentam hipersensibilidade aos imunossupressores, pacientes sépticos, independentemente da causa, com prognóstico reservado.

7. TRATAMENTO

7.1. Fármacos e Formas farmacêuticas

- Azatioprina: comprimido de 50 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg;
- Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1,0 mg
- Sirolimo: comprimidos de 1,0mg e 2,0mg; solução oral de 1,0mg/ml
- Imunoglobulina antitimócito: frasco ampola de 25 mg injetável
- Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg
- Micofenolato de mofetila: comprimido de 500 mg
- Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Prednisolona: solução oral de 3 mg/mL
- Tacrolimo: cápsulas de 0,5, 1 e 5 mg

Para o tratamento da rejeição celular aguda

Diante da suspeita ou do diagnóstico de certeza da rejeição celular aguda, o mesmo pode ser tratado da seguinte maneira:

- Corticosteróide em bolus (1g endovenoso, durante 3 dias);
- Se não houver resposta, Timoglobulina 1,5mg/kg/dia por 5 a 10 dias.



Não está recomendado o tratamento da rejeição nas seguintes situações:

- Necessidade de uso de insulina exógena
- Evidência de fibrose significativa e/ou escassez de ilhotas pancreáticas e/ou imagem de enxerto pancreático pequeno e peptídeo C baixo^[10]

Imunossupressão de base

Orienta-se utilizar metilprednisolona 0,5mg/kg e indução no intra-operatório com ATG 1,5 mg/kg. Em seguida, as doses subsequentes de ATG passam para 1,0 mg/kg/dia e deve-se utilizar manutenção com micofenolato de mofetila (MMF) 360mg/dose, em duas doses diárias durante o uso do ATG. Após a suspensão do ATG até completar a dose acumulada de 6,5 a 10 mg/kg, o MMF passa para 720mg 2x/dia, inicia-se tacrolimo na dose de 0,15mg/kg/dose 2x/dia e prednisona 0,5mg/kg.

7.1.2. Inibidores de calcineurina

Ciclosporina

A ciclosporina é um potente agente imunossupressor utilizada em transplantes de órgãos sólidos desde a década de 70, sendo seu uso consolidado na década de 80. A ação imunossupressora depende da formação de um complexo com seu receptor citoplasmático, a ciclofilina que se liga e inibe a atividade da fosfatase da calcineurina, resultando na inibição da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T citotóxico região promotora de genes interleucina-2 (IL2), interleucina-4 (IL4) e interferon- γ ^[14].

Tacrolimo

Tacrolimo (FK 506) possui o mecanismo de ação similar ao da ciclosporina apesar da diferença na estrutura molecular, e seu efeito *in vitro* é de 10 a 100 vezes maior que a ciclosporina, portanto o nível sérico terapêutico equivalente do tacrolimo é aproximadamente 20 vezes menor que o nível sérico da ciclosporina^[15]. Inibe a atividade da calcineurina após se



ligar a uma diferente imunofilina, a *fk-binding protein isoenzyme 120* (FKBP-12), interferindo nessa via de transdução no sinal de imunoativação das células T^[16].

7.1.3. Inibidores de mTOR

Everolimo

O everolimo (EVR), inibidor da enzima mTOR (*mammalian target of rapamicin*), bloqueia a transdução do sinal associado a fatores de crescimento celular. A atividade imunossupressora está parcialmente relacionada com o bloqueio da indução da proliferação de células T e B via inibição de mTOR e, conseqüentemente, da quinase p70S6 que regula o crescimento celular por meio da ligação à proteína FK506^[17]. Esse mecanismo resulta na interrupção do ciclo celular entre as fases G0 e G1^[18]. Uma vez que os inibidores de mTOR atuam depois do receptor de interleucina-2 na cadeia de sinais, os inibidores da mTOR não inibem a produção de interleucina que advém da ativação do linfócito T induzida pelo antígeno, como o fazem os inibidores de calcineurina. De maneira interessante, os inibidores de mTOR agem de maneira sinérgica com os inibidores de calcineurina, levando à hipótese de que uma dose reduzida de inibidor de calcineurina poderia ser utilizada para se obter um efeito imunossupressor semelhante. Enquanto os ICNs atuam em uma fase mais precoce da ativação celular, o EVR age numa fase tardia; essa ação complementar possibilita um sinergismo farmacológico^[19]. Dessa maneira, o EVR permite a redução da dose do ICN, portanto da nefrotoxicidade decorrente deste, sem a perda da eficácia para prevenir a rejeição aguda ao enxerto, possibilitando a preservação da função renal do paciente transplantado^[20].

Além disso, os inibidores de mTOR reduzem a expressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) e da sua via de sinalização, bem como inibem a produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)^[21], o que confere a esses agentes propriedades antineoplásicas.

Sirolimo

O sirolimo atua ligando-se à proteína FKBP12 (FK binding protein), formando um complexo fármaco-proteína que também inibe a enzima mTOR. Esta inibição promove a redução da síntese de proteínas, bloqueando a proliferação e diferenciação celular^[22].



Devido a sua boa tolerância, o sirolimo deve ser considerado uma alternativa no transplante de pâncreas, particularmente em virtude da nefrotoxicidade e neurotoxicidade dos ICNs, e nos casos de diarreia severa devido ao MMF^[23].

7.1.4. Corticosteróides

Os corticosteróides possuem uma variedade de efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, ligam-se aos receptores de glucocorticoides e esse complexo influencia na transcrição gênica e produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma diminuição da resposta inflamatória pela redução da produção de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ e TNF- α ^[14].

Corticosteróides são considerados um componente importante na maioria dos regimes de imunossupressão comumente administrados no período intraoperatório como terapia de indução. Para o tratamento de rejeição aguda do enxerto, são administrados em altas doses de bolus. Os corticosteróides mais utilizados são metilprednisolona, prednisolona e prednisona^[4] e são os preconizados nesse protocolo.

7.1.5. Agentes antimetabólicos

Azatioprina

Azatioprina foi descoberta na década de 1950 e incorporada nos esquemas de imunossupressão na década de 1960, sendo, atualmente, um dos agentes imunossupressores mais antigos utilizado no esquema de imunossupressão de transplantes^[24]. Azatioprina é precursor da 6-mercaptopurina, um análogo da purina, e ao ser incorporado na replicação do DNA, bloqueia a rota sintética de purinas. Isso afeta diretamente no ciclo de celular dos linfócitos por não possuírem uma via de salvamento de purinas^[25].



Micofenolato de mofetila/de sódio

Micofenolato de mofetila (MMF) e Micofenolato de sódio (MFS) são pró-fármacos do ácido micofenólico (MPA) e inibidores da iosina-50-monofosfato desidrogenase (IMPDH), enzima necessária para sintetizar a guanosina, um nucleotídeo imprescindível para ativação dos linfócitos^[4].

MPA vem substituindo a azatioprina, por ser mais potente e apresentar menos efeitos adversos quando comparado com a azatioprina, como mielossupressão e carcinoma espinocelular, porém, a MPA apresenta efeitos teratogênicos em animais. Portanto, a azatioprina é primeira escolha nos casos de mulheres grávidas^[26]. Os principais efeitos adversos relatados do MPA são leucopenia, dor abdominal e diarreia, afetando 20% dos pacientes, mas os efeitos adversos são frequentemente resolvidos com a diminuição da dose. Sua ação farmacológica não é tão potente nem tão rápida o suficiente para sejam utilizados em tratamento de rejeição aguda. Evidências sugerem que, na maioria dos casos, não são potentes o suficiente para serem utilizados como monoterapia. Entretanto, são amplamente utilizados em combinação com os INCs, na qual a imunossupressão é mantida enquanto as doses de INCs podem ser reduzidas e conseqüentemente, os efeitos nefrotóxicos dos INCs também^[4].

7.1.6. Anticorpos anti-células T e B

A maioria dos centros de transplante tem utilizado o preparado policlonal de globulina antitimócitos de coelho (timoglobulina), no intuito de diminuir a quantidade de linfócitos T, evitar a rejeição e postergar a exposição aos INCs^[27-30].

Imunoglobulina anti-linfócitos T

A imunoglobulina anti-linfócitos T (timoglobulina, ATG) é um anticorpo policlonal contra linfócitos T originário de um coelho ou cavalo, efetivo para a prevenção e tratamento de rejeição. O efeito imunossupressor se dá pela depleção dos linfócitos T, por promover lise das células T pré-ativadas ou não^[31, 32]. Não possui ação nefrotóxica, por isso também é indicado para pacientes transplantados de rim. Geralmente é administrada no período intraoperatório, como terapia de indução da imunossupressão e no tratamento da rejeição^[32].



7.2. Esquemas de Administração

7.2.1 Esquemas de indução

Timoglobulina – ATG (originária de coelho)

É o esquema de indução mais utilizada no nosso meio, sendo feita dose inicial de 1,5 mg/kg endovenoso, durante a cirurgia. As doses subseqüentes são de 1,0 mg/kg, até a dose cumulativa de 6mg/kg as quais são administradas durante 6h, diariamente, de acordo com os linfócitos totais, que devem ser > 100 células/mm³ para que a próxima dose seja feita, em um período de 7 a 14 dias.

Como resultado da lise celular provocada pelo ATG, pode ocorrer uma síndrome de liberação de citocinas, resultando em febre, calafrios, rashes cutâneos, náusea, vômito, diarreia, hipotensão e dispneia. Para tanto, também é administrado analgésico, anti-histamínico e corticosteroide junto com o ATG^[33].

7.2.2. Esquema de manutenção

Os pacientes transplantados de pâncreas requerem altos níveis de imunossupressão, possivelmente devido a grande imunogenicidade do pâncreas e/ou devido ao estado auto-imune do próprio paciente. Não há evidências das vantagens ou desvantagens de regimes de imunossupressão específicos^[30]. A terapia padrão para a profilaxia da rejeição de pâncreas pós-transplante é o ICN, tipicamente o tacrolimo ou ciclosporina (em casos de contra-indicação do tacrolimo), adicionado ao micofenolato de mofetila (MMF) ou micofenolato de sódio (MFS), e de corticosteróide (prednisona).

Corticosteróides são usados em mais de 60% dos receptores, mas sua utilização não é consenso comum de todos os centros de transplante^[34]. Uma revisão de 2014 avaliou a não utilização do corticosteróide e a sua retirada de protocolos nos receptores de transplante de pâncreas. Os autores concluíram que não há evidência suficiente que suporte a não utilização e a retirada do corticosteróide (precoce e tardia) em estudos de transplante de pâncreas, sendo a maioria envolvendo transplante pâncreas-rim^[35]. Entretanto, é plausível pensar que evitar o uso de glicocorticóide proverá o melhor risco-benefício nos transplantados de pâncreas-rim. Alguns protocolos utilizando indução com anticorpo, tacrolimo e MPA estão tendo sucesso, mas faltam informações a respeito com seu uso a longo prazo^[30]. Em um



estudo prospectivo, randomizado, com 170 pacientes transplantados de pâncreas-rim, usando tacrolimo, foi comparada a segurança e a eficácia do sirolimo versus MMF, em 10 anos. Houve uma significativa redução na taxa de rejeição do enxerto renal e pancreático, comprovada por biópsia, nos pacientes que receberam sirolimo. Esta diferença foi observada nos pacientes em que o MMF teve que ser reduzido em virtude da toxicidade da medula óssea e/ou gastrointestinal. Não houve diferença em relação à função do enxerto renal ou pancreático, ao diabetes mellitus pós-transplante e à proteinúria entre os dois grupos. Também não houve diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida do paciente, do enxerto renal e do enxerto pancreático. Assim, este estudo demonstrou a segurança e a eficácia do sirolimo como alternativa ao MMF na manutenção da imunossupressão a longo prazo no pacientes transplantados de pâncreas-rim^[36]. O everolimo associado a doses baixas de tacrolimo também pode ser uma alternativa de terapia de imunossupressão no transplante de pâncreas para amenizar a nefrotoxicidade causada pelos inibidores de calcineurina^[37].

7.3 Tempo de Tratamento

A terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes transplantados de pâncreas.

7.4 Benefícios Esperados

Os benefícios esperados da terapia de imunossupressão são evitar episódios de rejeição aguda e crônica, melhorar a sobrevida do enxerto, a sobrevida do paciente, melhorando assim a qualidade de vida.

8. MONITORIZAÇÃO

O transplante de pâncreas bem sucedido requer um esquema de atenção e cuidado envolvendo a equipe médica, pacientes e familiares e se estende por toda a vida, auxiliando na adesão ao tratamento dos pacientes transplantados. Os pacientes são acompanhados 2 vezes por semana no primeiro mês, semanalmente no segundo mês e a cada 15 dias no terceiro mês pós-transplante para monitorização dos níveis séricos dos imunossupressores (TAC nível sérico



em torno de 10 ng/mL), ajuste de dose, verificação de possíveis efeitos adversos e exames laboratoriais para avaliar o funcionamento dos órgãos transplantados e infecções. No caso de pacientes sem complicações clínicas e laboratoriais, as visitas médicas e os exames laboratoriais devem ser gradativamente espaçados. Depois do terceiro mês pós-transplante, o acompanhamento ambulatorial passa a ser mensal.

Por ser tratamento crônico, os pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente para a retirada de novos pedidos médicos dos imunossupressores, avaliação dos níveis séricos dos imunossupressores e eventuais ajustes de doses, acompanhamento de exames laboratoriais de sangue e urina para analisar a função renal e glicemia. A análise das proteínas em uma amostra de urina também pode auxiliar o médico na avaliação da função renal.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis* 2009; **29**(1): 3-18 [PMID: 19235656 DOI: 10.1055/s-0029-1192052]
- 2 Azzam AZ. Liver transplantation as management of hepatocellular carcinoma. *World Hepatol* 2015; **7**(10): 1347-1354 [PMID: 26052388 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.01026.x]
- 3 ABTO. Dimensionamento dos Transplantes and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant Rep* 2015; **2**(2): 169-175 [PMID: 26000231 PMID: PMC4450198 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.134710]
- 4 Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. Front immunosuppression to tolerance. *J Hepatol* 2015; **62**(1 Suppl): S170-185 [PMID: 25920086 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.042]
- 5 Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AM, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; **2**(8670): 1000-1004 [PMID: 2478846 PMID: PMC2966318]
- 6 O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, Group UaRoILTS. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**(9340): 1119-1125 [PMID: 12387959]
- 7 Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 2009; **58**(3): 452-463 [PMID: 19052024 DOI: 10.1136/gut.2008.163527]
- 8 Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review of immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; **53**(4): 528-532 [PMID: 9500628]
- 9 Cashion A, Sabek O, Driscoll C, Gaber L, Kotb M, Gaber O. Correlation of genetic markers of rejection with biopsy findings following human pancreas transplant. *Clin Transplant* 2006; **20**(1): 106-112 [PMID: 16556164 DOI: 10.1111/j.1399-12.2005.00450.x]
- 10 Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant Rep* 2015; **2**(2): 169-175 [PMID: 26000231 PMID: PMC4431702 DOI: 10.1007/s40472-015-0061-x]
- 11 Vogel T, Friend P. Pancreas transplantation. *Surgery (Oxford)* 2011; **29**(7): 348-352 [PMID: 21911016 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.042]
- 12 Laftavi MR, Gruessner AC, Bland BJ, Foshager AM, Walsh JW, Sutherland DE, Gruessner RW. Diagnosis of pancreas rejection: cystoscopic transduodenal versus percutaneous computed tomography scan-guided biopsy. *Transplantation* 1998; **65**(4): 528-532 [PMID: 9500628]



56(1): 23-46 [PMID: 16039869 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.012] PMID: 26151607 DOI: 10.1097/TP.0000000000000555]

15 Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. *Clin Ther* 2001; **34**(1): 9-16 [PMID: 11239509]

16 Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; **17**(6): 584-591 [PMID: 18319715 PMID: 8588225] DOI: 10.1038/sj.bjc.6604269]

17 Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007; **67**(3): 369-391 [PMID: 17335296]

18 Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Häberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, Zenke G, Zerwes HG, Schreier MH. SDZ RAD, a new rapamycin derivative. *Transplant* 1997; **64**(1): 36-42 [PMID: 9233698]

19 Kovarik JM, Sabia HD, Figueiredo D, Zimmermann H, Reynolds C, Dilzer SC, Lasseter R, Rordorf C. Influence of hepatic impairment on everolimus pharmacokinetics: implications for dose adjustment. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **70**(5): 425-430 [PMID: 11719728]

20 Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, Duvoux C, Nevens F, Fung JJ, Dong G, Rauer B, Junge G, Group HS. Three year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation* 2015; **99**(7): 1455-1462 [PMID: 2593734 PMID: 22993734 PMID: 3441170]

21 Bianco R, Garofalo S, Rosa R, Damiano V, Felardi T, Daniele G, Marciano R, Ciardiello F, Tortora G. Inhibition of mTOR pathway by everolimus cooperates with EGFR inhibitors in human tumours sensitive and resistant to anti-EGFR drugs. *Br J Cancer* 2008; **98**(5): 923-930 [PMID: 18319715 PMID: 2266842 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604269]

22 Hartford CM, Ratain MJ. Rapamycin: something old, something new, sometimes borrowed and now renewed. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **82**(4): 381-388 [PMID: 17728765 DOI: 10.1038/sj.clpt.6100317]

23 Matias P, Araujo MR, Romão JE, Abensur H, Noronha IL. Conversion to sirolimus in kidney-pancreas and pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2008; **40**(10): 3601-3605 [PMID: 19100448 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.07.138]

24 Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; **43**(4): 329-339 [PMID: 1451710]

25 Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest* 2003; **111**(8): 1122-1124 [PMID: 12697731 PMID: 152947 DOI: 10.1172/JCI18384]

26 Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. Pregnancy and recommendations for management. *Can J Gastroenterol* 2012; **26**(9): 621-626 [PMID: 22993734 PMID: 3441170]



27 Hao WJ, Zong HT, Cui YS, Zhang Y. The efficacy involved in antithymocyte globulin and safety of alemtuzumab and daclizumab versus immunosuppressive activity in a nonhuman primate antithymocyte globulin during organ model. *Transplantation* 2001; **71**(3): 460-468 [PMID: 1233911]

28 Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int* 2013; **26**(7): 704-714 [PMID: 23672537 DOI: 10.1111/tri.12122]

29 Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Kandaswamy R, Stock PG, Skeans MA, Steinbrüchel DA, Gluud C. Antibody induction versus corticosteroid induction for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **6**: CD010252 [PMID: 24880007 DOI: 10.1002/14651858.CD010252.pub2]

30 Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; **20**(1): 94-102 [PMID: 25565444 DOI: 10.1097/MOT.000000000000146]

31 Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Kupin W, Guerra G, Mattiazzi A, Fornoni A, Pugliese A, Roth D, Wolf M, Burke GW. Advantage of Rapamycin over mycophenolate mofetil when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: randomized, single-center trial at 10 years. *Am J Transplant* 2012; **12**(12): 3363-3376 [PMID: 22946986 PMCID: PMC4479274 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04235.x]

32 Davelu P, Tiollier J, Revillard JP. Mechanisms



37 Sageshima J, Ciancio G, Chen L, Dohi T, El-Hinnawi A, Paloyo S, Misawa R, Ekwenna O, Yatawatta A, Burke GW. Everolimus with low-dose tacrolimus in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant* 2014; **28**(7): 797-801 [PMID: 24779669 DOI: 10.1111/ctr.12381]



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Azatioprina, Ciclosporina, Corticosteróide, Everolimo, Micofenolato (de mofetila ou de sódio), Sirolimo e Tacrolimo

Eu,..... (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de medicamentos imunossupressores para o tratamento preventivo ou terapêutico da rejeição do transplante. Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico (nome do médico). Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber 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 órgão transplantado. Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos do uso destes medicamentos:

Categoria C: *Ciclosporina, everolimo, metilprednisolona, prednisona, tacrolimo, sirolimo* - 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 do que os riscos.

Categoria D: *Micofenolato (de mofetila ou de sódio) e azatioprina*. Há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos. Micofenolato é associado ao aumento do risco de malformações congênitas e perda do feto no primeiro trimestre de gravidez quando utilizado durante a gestação.



Azatioprina - comprometimento dos sistemas hematológico e gastrointestinal, podendo também ocorrer anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, pancreatite, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa, reações de hipersensibilidade, predisposição para câncer de pele e de outros órgãos;

Ciclosporina - disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos, podendo também 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, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura, reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia;

Corticosteróides - retenção de líquidos, ganho de peso, diabetes mellitus, aumento da pressão arterial, alterações nos níveis de lipídios no sangue, síndrome de Cushing, problemas relacionados ao coração, fraqueza nos músculos, irritação no estômago, pancreatite (inflamação no pâncreas), euforia, insônia, oscilações de humor, cataratas, miopatia (fraqueza dos músculos) aguda generalizada, osteoporose (diminuição da massa óssea).

Everolimo - leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, fúngicas e bacterianas, sepse, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica, pressão alta, linfocele, tromboembolia venosa, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, edema, artralgiás. Não se sabe se o medicamento é excretado pelo leite materno. Não há experiência suficiente para recomendar seu uso em crianças e adolescentes. A experiência clínica em indivíduos com mais de 65 anos de idade é limitada. Pacientes em uso de everolimo são mais suscetíveis a desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente de pele. Em pacientes com insuficiência hepática, a concentração



sanguínea mínima deve ser monitorizada com cautela. Os pacientes devem ser acompanhados quanto ao risco de rabdomiólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do medicamento. Métodos contraceptivos devem ser utilizados por pacientes de ambos os sexos sob o regime imunossupressor até que informações mais conclusivas estejam disponíveis;

Micofenolato (de mofetila ou de sódio) - diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos, podendo também 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 pelos 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 mellitus, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hiperpotassemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse;

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 pelos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo, ulcerações na pele, arrotos, gases, gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarreia, prisão de ventre, náuseas, 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 dos níveis de colesterol e de triglicerídios, 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.



Tacrolimo - tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas e disfunção renal, podendo também 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, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos 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/hiperpotassemia, 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;

Timoglobulina - Reações relacionadas à infusão (reações associadas à perfusão (RAP). As manifestações clínicas de RAPs incluem alguns dos seguintes sinais e sintomas: febre, calafrios/rigidez, dispneia, náuseas/vômitos, diarreia, hipotensão ou hipertensão, mal-estar, erupção cutânea, urticária, diminuição da saturação de oxigênio, e /ou dor de cabeça.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso não queira e não possa utilizá-los ou se o tratamento for interrompido. E de que, se o tratamento for suspenso sem orientação médica, corro o risco de perder o transplante. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar os medicamentos. Estou da mesma forma ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como de medicamento imunossupressor ao longo do meu tratamento.

Eu, _____, CPF _____,

RG _____, autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não



Meu tratamento imunossupressor constará de uma combinação dos seguintes medicamentos:

- | | | |
|--------------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> Azatioprina | <input type="checkbox"/> Ciclosporina | <input type="checkbox"/> Corticosteróides |
| <input type="checkbox"/> Everolimo | <input type="checkbox"/> Micofenolato de mofetila | <input type="checkbox"/> Micofenolato de sódio |
| <input type="checkbox"/> Sirolimo | <input type="checkbox"/> Tacrolimo | <input type="checkbox"/> Timoglobulina |

Local: Data:...../...../.....
Nome do Paciente:
Cartão Nacional de Saúde N :
Nome do responsável legal:
Documento de Identificação do responsável legal:
.....
Assinatura do paciente ou do responsável legal
Médico responsável: CRM:..... UF:.....
..... Data:...../...../.....
Assinatura e carimbo do médico

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

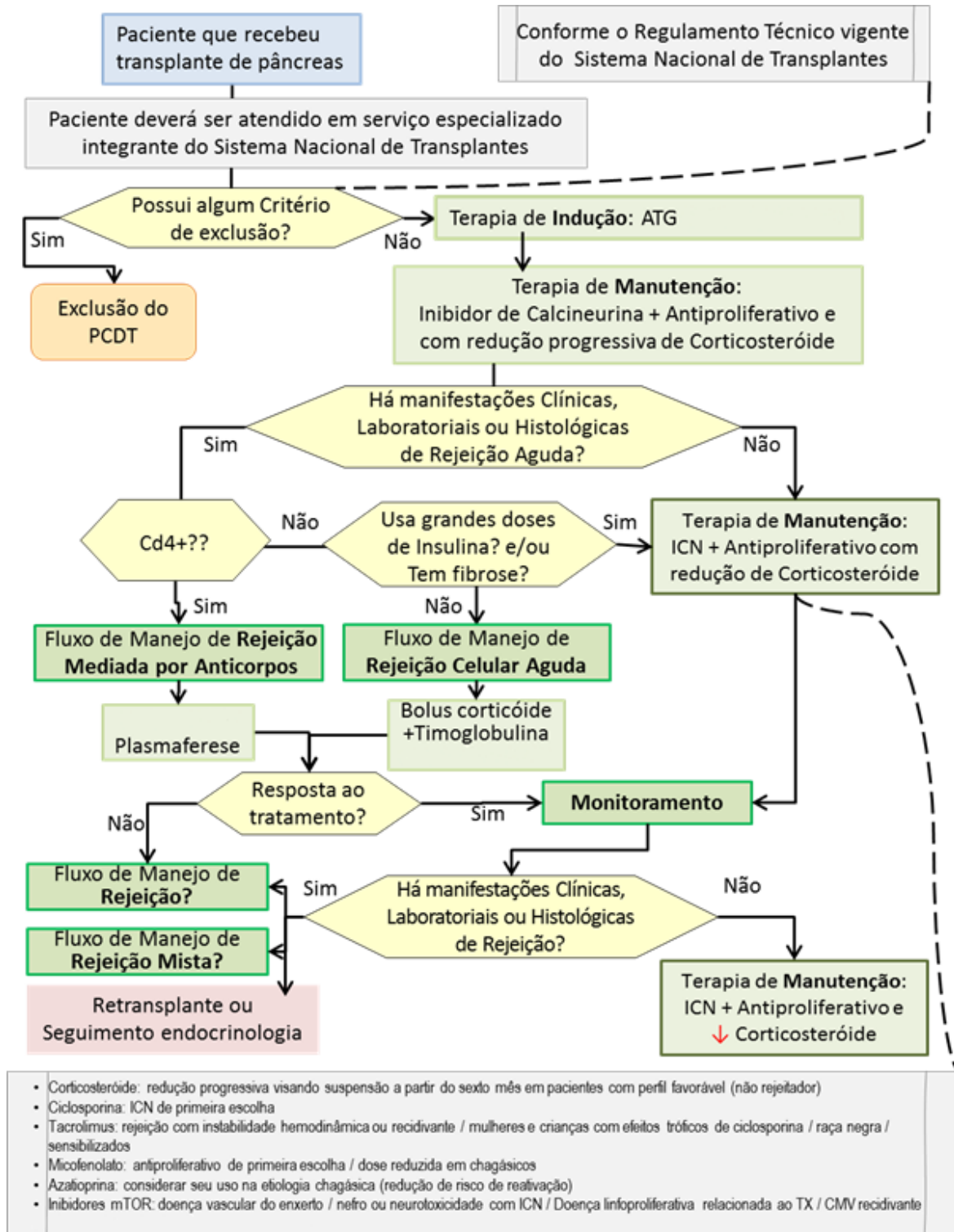
Nota 2: Os seguintes medicamentos integram procedimentos hospitalares da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola), 06.03.02.007-0 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml), 06.03.02.008-9 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 06.03.02.009-7 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 06.03.08.003-0 Ciclosporina 100 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.004-9 Ciclosporina 25 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.005-7 Ciclosporina 50 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.012-0 Metilprednisolona 500 mg injetável p/ transplante (por frasco ampola), 06.03.08.013-8 Micofenolato de mofetila 500mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.014-6 Micofenolato de sódio 360mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.022-7 Micofenolato de sódio 180mg p/transplante (por



comprimido), 06.03.08.019-7 Tacrolimo 0,5 mg p/ transplante (frasco-ampola), 06.03.08.020-0 - Tacrolimo 1 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.021-9 - Tacrolimo 5 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.024-3 - Everolimo 0,5 mg para transplante (por comprimido), 06.03.08.025-1 - Everolimo 1 mg para transplante (por comprimido) e 06.03.08.026-0 - Everolimo 0,75 mg para transplante (por comprimido), 06.03.08.016-2 - Sirolimo 1mg p/ transplante (por drácea), 06.03.08.017-0 - Sirolimo 1mg/ml solução oral p/ transplante (por frasco de 60ml), 06.03.08.018-9 - Sirolimo 2 mg p/transplante (por drácea).

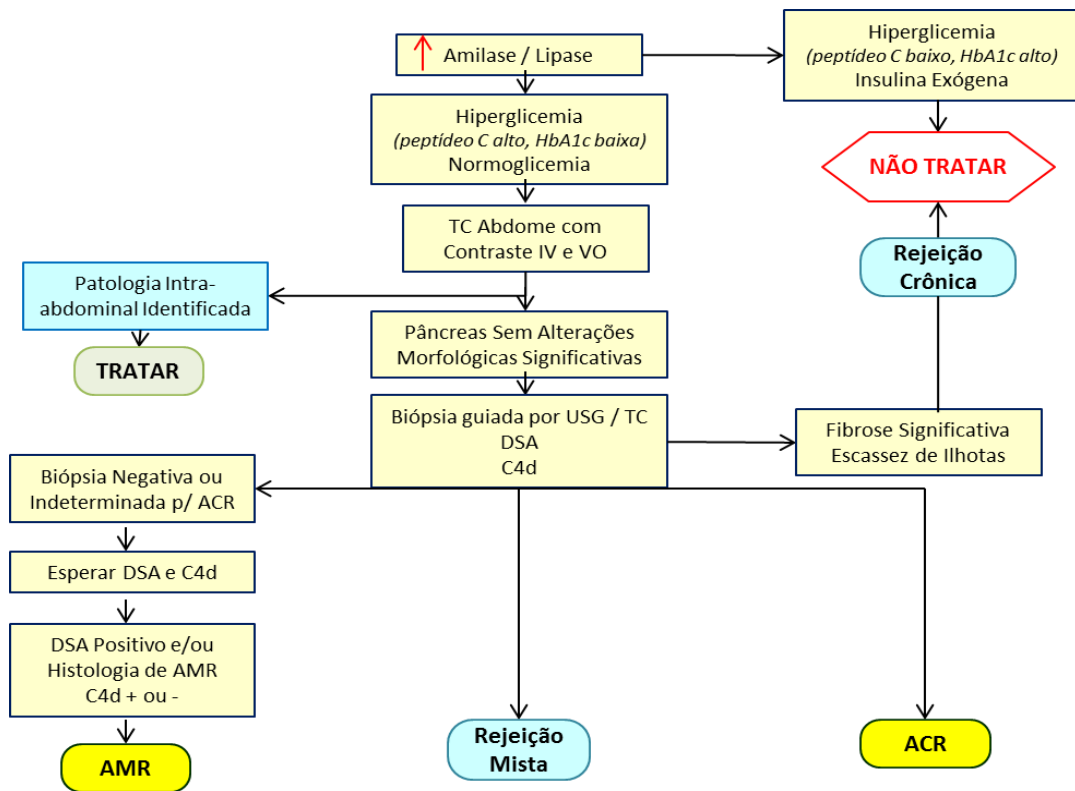


FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE DE PÂNCREAS



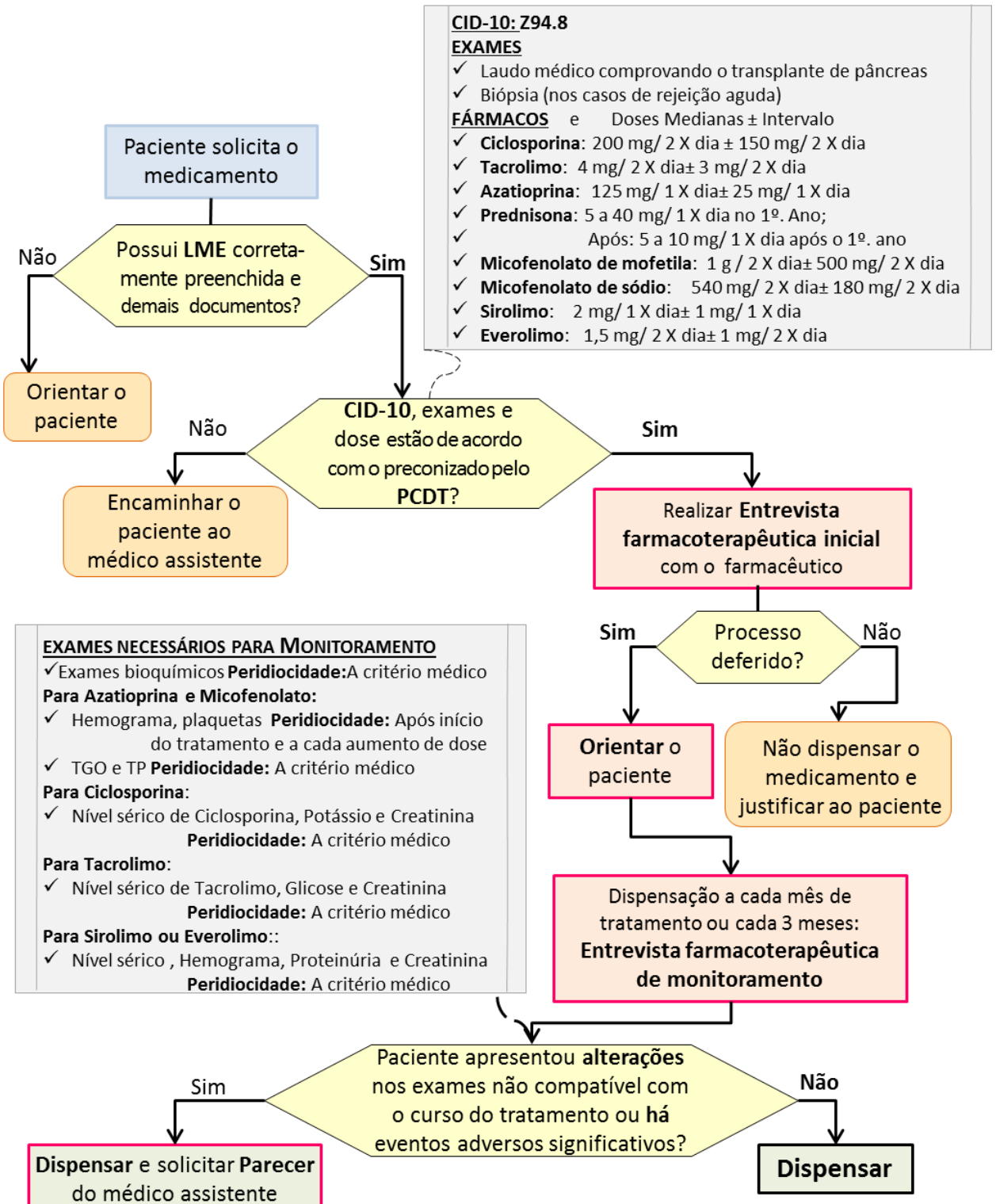


FLUXOGRAMA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE REJEIÇÃO PANCREÁTICA





FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, MICOFENOLATO DE MOFETILA, MICOFENOLATO DE SÓDIO, TACROLIMO, SIROLIMO E EVEROLIMO





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

Imunossupressão no Transplante de Pâncreas

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Sexo: F M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____

CRM: _____ Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a data do transplante? _____

2.2 Medicamentos utilizados na imunossupressão:

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas? Não Sim Quais?

2.4 Faz uso de outros medicamentos? Não Sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? Não Sim

Quais? A que medicamentos? _____



3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Para Azatioprina

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
AST							
ALT							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							

Para Ciclosporina ou Tacrolimo

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Peptídeo C							
Glicemia de jejum							
Creatinina							
Colesterol total							
Hemoglobina glicada							
Eletrólitos (Na, K)							
AST							
ALT							
amilase							
lipase							
Nível sérico do fármaco							

Para Micofenolato de Mofetila/Sódio

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							



Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							

	7ºmês	8ºmês	9ºmês	10ºmês	11ºmês	12ºmês
Data prevista						
Data realizada						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						

Para Sirolimo e Everolimo

	Inicial	1ºmês	2ºmês	3ºmês	4ºmês	5ºmês	6ºmês
Data prevista							
Data realizada							
Glicemia de jejum							
Creatinina							
Colesterol total							
Triglicerídeos							
Eletrólitos (Na, K)							

	7ºmês	8ºmês	9ºmês	10ºmês	11ºmês	12ºmês
Data prevista						
Data realizada						
Glicemia de jejum						
Creatinina						
Colesterol total						
Triglicerídeos						
Eletrólitos (Na, K)						

Ressalvas e Critérios para Dispensação

3.1. Para Azatioprina: leucócitos totais abaixo de $3.000/\text{mm}^3$?

Não → Dispensar

Sim → Dispensar e encaminhar o paciente para o médico assistente. Aconselha-se a suspender o medicamento.

3.2. Apresentou alteração significativa de algum exame laboratorial?



Não → Dispensar

Sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose, suspensão ou troca do medicamento

3.3. Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?

Não → Dispensar

Sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose, suspensão ou troca do medicamento

3.4. Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

Não → Dispensar

Sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

3.5. Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?

Não → Dispensar

Sim? → Documentar mudanças / Se necessário, buscar autorização e ajustar → Dispensar



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

Imunossupressão em Transplante de pâncreas

1. DOENÇA

Quando um transplante de órgão é realizado pode ocorrer a rejeição deste órgão pelo organismo. Por isso, é fundamental a utilização de medicamentos que diminuam o risco desta rejeição, prevenindo lesão ou perda do órgão transplantado. Os medicamentos utilizados para esta finalidade são os “imunossupressores”.

2. MEDICAMENTO

Estes medicamentos previnem ou reduzem os episódios de rejeição do órgão transplantado permitindo seu adequado funcionamento.

3. GUARDA DO MEDICAMENTO

Guarde os medicamentos em local protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento embalagem original.

4. ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos, drágeas ou cápsulas sem mastigar ou abrir com ajuda de um líquido.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- Azatioprina, prednisona e prednisolona: tome durante ou após as refeições.
- Micofenolato de mofetila/sódio: tome de estômago vazio (antes das refeições ou 2 horas após).
- Tacrolimo, Sirolimo e Everolimo: tome sempre da mesma forma, com ou sem alimentos, de modo a reduzir a sua variabilidade de absorção.
- Ciclosporina: controle a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de uva, por



determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.

5. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, entre outros.

Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico. Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou seu responsável legal e pelo médico.

6. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite exposição prolongada ao sol durante o uso do medicamento.
- Faça revisões periódicas com o dentista e oftalmologista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso dos medicamentos.
- Estes medicamentos podem causar problemas ao feto. Por isso, se engravidar comunique imediatamente ao médico.
- Não é recomendada a amamentação durante o uso dos imunossupressores, pois eles passam para o leite. Converse com o médico a respeito.

Alerta: *Estes medicamentos diminuem as defesas do organismo, por isso, evite contato com pessoas com doenças infecciosas.*

- Ciclosporina, prednisona e prednisolona: verifique sua pressão arterial regularmente, antes do início do tratamento e durante o tratamento. Em caso de alteração persistente nas medidas da pressão arterial, converse com seu médico.

8. RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.



9. EM CASO DE DÚVIDAS

Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10. OUTRAS INFORMAÇÕES

Alerta: Se, por algum motivo, não usar o medicamento, devolva-o à farmácia do SUS.