

PESQUISA DE FRAÇÃO C4D E IMUNOGLOBULINA PARA TRATAMENTO DA REJEIÇÃO AGUDA MEDIADA POR ANTICORPOS NO TRANSPLANTE RENAL

Demandante: Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde – DAE/SAS/MS

Apresentação

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

A Doença

A utilização de medicamentos imunossupressores para evitar a ocorrência de rejeição ao órgão transplantado é necessária após a realização de um transplante renal. As rejeições podem ser hiperagudas, quando ocorrem em alguns minutos, agudas, em dias ou semanas, agudas tardias, após o terceiro mês, ou crônicas, após meses ou anos do transplante. A classificação pode também obedecer a critérios patofisiológicos, severidade, resposta ao tratamento (esteróide-resistente ou não), presença ou ausência de disfunção renal (aguda ou subclínica), pelos mecanismos imunológicos envolvidos.

As duas principais formas histológicas de rejeição aguda são a celular, caracterizada pela infiltração do enxerto por linfócitos e outras células inflamatórias, e a mediada por anticorpos, em que há geralmente ocorre dano tecidual agudo, aloanticorpos específicos contra o doador e evidência imunológica de processo mediado por anticorpos (C4d+). A rejeição aguda é o principal determinante da

ocorrência de disfunção e perda do enxerto. Ela causa graus variados de dano renal e pode ser mediada por linfócitos T ou por anticorpos.

As rejeições chamadas celulares são as mais freqüentes e representa fator de risco para o desenvolvimento de fibrose intersticial e atrofia tubular, causas freqüentes de perda tardia de enxertos. Na maioria das vezes elas se manifestam por aumento dos níveis de creatinina sérica que pode ser assintomático ou acompanhado de diminuição do débito urinário, aumento da pressão arterial e/ou proteinúria. O diagnóstico se confirma por resposta terapêutica ou após avaliação histológica, que permitirá classificá-la de acordo com os critérios de Banff. Na maioria das vezes tratamento com pulsos de metilprednisolona é suficiente para resolução do processo.

As rejeições agudas mediadas por anticorpos (RMA) estão associadas com a presença de anticorpos circulantes direcionados a antígeno(s) HLA classe I ou II do doador, ou ainda a outros antígenos localizados no endotélio do enxerto¹. A maioria dos pacientes em diálise não apresenta anticorpos pré-formados induzidos por transfusões, transplantes prévios ou gestações. É importante salientar que anticorpos circulantes doador-específicos não se associam sempre a perda rápida do enxerto. O diagnóstico de rejeição induzida por anticorpos implica na presença da deposição da fração C4d que é liberado do componente C4 durante a ativação do sistema clássico do complemento que se segue à reação antígeno-anticorpo. Assim, a presença de C4d ao longo das células endoteliais de peritubulares e a presença de anticorpos doador-específicos são quesitos para confirmar o diagnóstico de rejeição humoral. Muitos centros não têm meios para pesquisa de anticorpos anti-HLA e, nessas situações, suspeita-se do diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos quando a rejeição se associa com necrose tubular aguda, glomerulite, infiltração de leucócitos polimorfonucleares ou monócitos nos capilares peritubulares, ou arterite.

A RMA está associada a um pior prognóstico em relação à rejeição mediada por células e geralmente não é responsiva ao tratamento imunossupressor convencional com pulsos de metilprednisolona. O diagnóstico precoce e tratamento apropriado são essenciais para recuperar o enxerto acometido por rejeição induzida por anticorpos e esse tratamento inclui sessões de plasmaférese ou imunoadsorção, pulsos de metilprednisolona, imunoglobulina venosa e agentes antiproliferativos².

A RMA hiperaguda ocorre dentro de alguns minutos após a liberação da circulação arterial ao enxerto e resulta na perda do enxerto dentro de 24h. Ocorre tipicamente em virtude de incompatibilidade ABO ou prova cruzada positiva. A

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 35

adequada pesquisa de anticorpos anti-HLA pré-transplante tornou esse tipo de RMA raro atualmente.

Outro tipo de RMA tem origem em pacientes que não apresentam anticorpos direcionados aos linfócitos do doador e nem prova cruzada positiva previamente ao transplante, vindo a desenvolver RMA após a realização do mesmo.

Os mecanismos celulares responsáveis pelo desenvolvimento de RMA não são bem compreendidos. Acredita-se que parte dos aloanticorpos doador-específicos (DSA) sejam produzidos por plasmócitos pré-existentes. Além disso, o aumento nos níveis de DSA durante um episódio de RMA sugere a ocorrência de conversão de células B da memória aloespecífica em plasmócitos³. O principal mecanismo de dano tecidual na RMA é a ativação, por meio de anticorpos, da via clássica do complemento⁴. As células T têm importância fundamental na ativação e memória das células B, que acabam por dar origem a plasmócitos e DSA. Depois da ativação do complemento por um complexo antígeno-anticorpo, segue-se uma cascata de eventos com a ativação de diversas proteínas do sistema complemento. A proteína C4 é degradada em C4a e C4b, sendo este convertido em C4d, que se liga de forma covalente às membranas basais do endotélio.

Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento de RMA, como presença de reatividade superior a 30% no painel de anticorpos, transplante prévio, gestações prévias, história de transfusões, dentre outros. A tríade diagnóstica da RMA inclui: evidência morfológica de dano tecidual; depósitos de C4d, um produto da degradação da via clássica do complemento, um marcador de aloreatividade humoral; evidência sorológica de anticorpos circulantes contra o HLA do doador ou outros antígenos endoteliais do doador⁵.

Aspectos Epidemiológicos

Dados americanos estimam entre 3%-10% a ocorrência de rejeição aguda mediada por anticorpos após um transplante renal, podendo estar presente em 20%-30% dos casos de rejeição aguda¹. A RMA pode ocorrer em 30%-60% dos casos em que foi realizado condicionamento pré-transplante por incompatibilidade ABO ou prova cruzada positiva⁶.

Opções Terapêuticas

A RMA é geralmente refratária às modalidades terapêuticas direcionadas ao manejo da reação aguda celular, incluindo corticoides na forma de pulsoterapia, imunoglobulina anti-timócito, OKT3, dentre outros⁴. Quando não tratada de forma apropriada, a RMA pode levar a perda do enxerto em 30-50% dos casos⁷⁻¹⁰. Os princípios básicos que norteiam o tratamento da RMA são: supressão da resposta mediada por linfócitos T; eliminação e inativação de anticorpos circulantes; e supressão ou depleção de linfócitos B.

Existem na literatura diversos protocolos terapêuticos para o tratamento da RMA. Porém, os mesmos derivam de relatos da experiência de centros de referência, carecendo de estudos randomizados adequadamente conduzidos para embasar sua indicação. Os protocolos terapêuticos disponíveis utilizam diferentes combinações de imunoglobulina intravenosa, plasmaferese, agentes imunossupressores (micofenolato, tacrolimo, etc), agentes anti-células T (globulina anti-timócito, OKT3) e agentes anti-células B. É importante assinalar que, embora não haja grandes estudos randomizados que comprovem a eficácia dos esquemas acima mencionados, é consenso entre os transplantadores que as rejeições mediadas por anticorpos são graves e podem levar a perda do enxerto. Também é consenso nas séries existentes que plasmaferese, IVIG modificaram o prognóstico dessas rejeições de tal modo que será muito difícil do ponto de vista ético aceitar estudo randomizado que exclua esses agentes do tratamento de rejeição mediada por anticorpos.

A Tecnologia

As preparações de imunoglobulina intravenosa humana (IVIG) são produzidas através de um “pool” de plasma humano proveniente de doadores voluntários, basicamente compostas de IgG polivalente. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que para sua produção sejam atendidos alguns quesitos mínimos, como: a IVIG deve ser extraída de um “pool” de pelo menos 1000 doadores; deve conter o mínimo de IgA possível; modificações bioquímicas devem ser evitadas, a fim de manter as funções de opsonização e fixação do complemento; deve ser livre de conservantes ou estabilizantes in vivo.

Estudos em humanos e animais sugerem que a sua degradação é dependente da concentração total de IgG no organismo, com maiores concentrações resultando em maior catabolismo. A meia-vida é de cerca de 3 a 4 semanas.

Diversos mecanismos imunomodulatórios foram propostos para explicar o benefício da imunoglobulina no tratamento de doenças mediadas por anticorpos. Acredita-se que dentre os principais mecanismos se encontram o bloqueio anti-idiotípico de auto e aloanticorpos, bloqueio dos receptores Fc- γ , inibição do sistema complemento, e ligação e subsequente redução de atividade dos receptores de células B.

Situação Regulatória

A imunoglobulina intravenosa foi aprovada pelo *Food and Drugs Administration (FDA)* dos Estados Unidos para o tratamento de imunodeficiências primárias, leucemia linfocítica crônica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, púrpura trombocitopênica idiopática e doença de Kawasaki. Está aprovada no Brasil, sendo comercializada por diversos laboratórios, registrada para o tratamento de imunodeficiências humorais congênicas e adquiridas, profilaxia e tratamento de doenças infecciosas e tratamento de doenças por lesão imunológica dos tipos II e III (púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica auto-imune, etc).

Efeitos Adversos, Contra-Indicações e Precauções

Efeitos adversos estão presentes em cerca de 5-20% das infusões de imunoglobulina e podem ser divididos basicamente em hematológicos e não-hematológicos. Dentre os hematológicos, destacam-se a hemólise, com teste de Coombs direto positivo na maioria dos casos e a neutropenia transitória, sem aparente risco aumentado de complicações.

As reações não-hematológicas compreendem as reações anafiláticas, cefaléia, meningite asséptica, insuficiência renal aguda, complicações trombóticas, entre outros.

Por ser um produto hemoderivado, há ainda o risco de contrair infecções (HIV, HCV, entre outros), embora muito baixo com a tecnologia disponível atualmente para realização dos testes sorológicos.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 35

O seu uso é contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade à imunoglobulina ou a um dos componentes da formulação.

Revisão da Literatura

A fim de avaliar o uso de imunoglobulina humana intravenosa no tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos no transplante renal, foram realizadas buscas nas bases de dados do Pubmed/Medline, EMBASE e Cochrane na data de 10 de agosto de 2010, conforme descrito abaixo.

No Pubmed/Medline foi utilizada a estratégia: "Kidney Transplantation"[Mesh] AND "Graft Rejection"[Mesh] AND "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh]. A busca resultou em 117 estudos, dos quais 17 foram selecionados. Foram incluídos os estudos avaliando a imunoglobulina humana intravenosa no tratamento de rejeição após transplante renal.

No EMBASE, foi utilizada a estratégia: 'kidney transplantation'/exp AND 'graft rejection'/exp AND 'drug therapy'/exp AND 'intravenous immunoglobulin'/exp. A busca resultou em 48 estudos. Não foram identificados novos estudos em relação à busca realizada no Medline.

Foi consultada ainda a base de dados da Cochrane, não tendo sido localizada revisão sistemática concluída relacionada ao tema.

Descrição dos Resultados e Discussão

A utilização da imunoglobulina humana (IGH) para o tratamento de rejeição humoral aguda resistente à corticoterapia no transplante renal data da década de 90, onde alguns centros relataram sua experiência com a utilização dessa estratégia^{11,12}. Jordan et al¹¹ descreveram a experiência do uso de IGH (2 g/Kg em dose única) em série não controlada de 10 pacientes com rejeição aguda mediada por anticorpos após transplante de rim (sete pacientes) ou coração (três pacientes), alguns dos quais (4/10) com altos títulos de DSA. Todos os pacientes tiveram seu episódio de rejeição controlado, em média de 2,5 dias.

Montgomery et al¹³ relataram série de casos não controlada de sete pacientes com DSA e risco para desenvolver rejeição aguda mediada por anticorpos, tratados

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 35

com IGH e plasmaférese, utilizando duas estratégias distintas: três pacientes receberam tratamento de resgate após o desenvolvimento de RMA pós-transplante renal e quatro pacientes receberam tratamento previamente à realização do transplante. O tratamento de resgate era constituído de plasmaférese em dias alternados seguida de IHG (dose de 100mg/Kg/dia) até melhora clínica ou desaparecimento dos DSA. O tratamento preventivo era semelhante, porém realizado antes do transplante até que uma prova cruzada negativa fosse obtida. Os pacientes com RMA pós-transplante foram resgatados com sucesso, ao passo que os tratados preventivamente conseguiram ser submetidos ao transplante, sem ocorrência de rejeição hiperaguda.

O único ensaio clínico randomizado avaliando o uso de IGH no tratamento de rejeição aguda pós-transplante renal resistente à corticoide foi publicado por Casadei et al¹⁴ e possui importantes limitações metodológicas. Nesse estudo, 30 pacientes com rejeição aguda comprovada por biópsia e considerados refratários ao uso de corticoides, foram randomizados para receber imunoglobina humana (500mg/Kg/dia por sete dias) ou o anticorpo monoclonal OKT3 (5 mg/Kg/dia por 14 dias). Todos os pacientes receberam ainda tratamento imunossupressor triplo, constituído por corticoide, ciclosporina e azatioprina. O desfecho principal do estudo não foi claramente definido. Os autores relatam uma resposta terapêutica favorável em 11/15 pacientes tratados com IGH e 13/15 pacientes tratados com OKT3 ($p=0,79$). Os resultados demonstraram uma pequena melhora dos níveis de creatinina em ambos os grupos, sem diferença entre os mesmos, tanto na primeira semana quanto no primeiro mês pós-tratamento. A presença de rejeição em biópsia renal realizada 30 dias após o tratamento foi descrita apenas para os pacientes com resposta inicial favorável ao tratamento, estando presente em 46% dos pacientes tratados com IGH e 75% dos tratados com OKT3, sem haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,4$). A taxa de sobrevida do enxerto foi semelhante nos dois grupos, na ordem de 80%. Vale ressaltar que a maioria dos pacientes apresentava rejeições de grau leve à biópsia renal pela classificação de Banff. Outra limitação importante do estudo é que não foi levado em consideração o tipo de rejeição (celular ou mediada por anticorpos) no protocolo de tratamento.

Luke et al¹⁵ descrevem série de casos não controlada de 17 pacientes tratados com IGH para RMA resistente a corticoide e drogas anti-linfócito pós-transplante renal. O regime terapêutico utilizado foi de 2g/Kg/dia por 2-10 dias em cada curso de tratamento. Quatro pacientes necessitaram dois cursos e três pacientes, três ou mais cursos de tratamento. Além da IGH, 10 pacientes também receberam novo curso de

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 35

corticoide e sete pacientes receberam micofenolato. Em 82% dos pacientes houve redução ou reversão da rejeição à biópsia renal após o tratamento. Os níveis de creatinina reduziram de $3,3 \pm 1,1$ mg/dL para $2,8 \pm 1,1$ mg/dL. A taxa de sobrevida do enxerto, com seguimento próximo a dois anos, foi de 71% (12/17 pacientes).

Rocha et al¹⁶ relatam a experiência de centro americano no tratamento da rejeição aguda pós-transplante renal utilizando protocolo com plasmaférese e IGH. Foram relatados 43 pacientes com rejeição celular e 16 pacientes com rejeição humoral, comprovados por biópsia. Dos 16 pacientes com RMA, 14 foram tratados com plasmaférese e IGH, um apenas com IGH e outro apenas com plasmaférese. Todos eles foram tratados com pulsos de corticóide e quatro receberam terapia anti-linfócito devido à presença de rejeição celular concomitante. A sobrevida do enxerto em um ano foi de 81 e 84%, respectivamente, nos pacientes com rejeição humoral e celular. A conclusão dos autores foi de que, quando tratada precocemente com IGH e plasmaférese, a RMA poderia ter um prognóstico semelhante à rejeição celular. Achados semelhantes foram relatados em outros estudos realizados posteriormente por Lehrich et al¹⁷ e Ibernon et al¹⁸.

White et al¹⁹ descrevem série de pacientes transplantados em centro americano. Dos 143 pacientes submetidos a transplante renal no período de 2000-2002, foram selecionados aqueles submetidos a tratamento para rejeição aguda com IGH e plasmaférese. Dos nove pacientes identificados, oito tiveram seu enxerto preservado em três meses.

Slatinska et al²⁰ realizaram estudo comparativo retrospectivo com dados históricos do uso de plasmaférese isolada ou acompanhada de IGH no tratamento da RMA. O grupo tratado com plasmaférese (n=13) recebeu esse tratamento por cinco sessões em dias alternados, após o diagnóstico de RMA. Já o grupo tratado com IGH (n=11), recebeu o mesmo regime de plasmaférese acrescido de IGH 500mg/Kg/dia nos dias de plasmaférese. Os resultados demonstraram superioridade da sobrevida do enxerto em um ano no grupo que recebeu ambas as intervenções (90,9 vs 46,2%; p=0,044). Contudo, não houve diferença em termos de deposição de C4d nas biópsias de ambos os grupos. Os autores concluíram pela superioridade do tratamento combinado como resgate de RMA. Deve-se ter cautela na interpretação dos resultados, uma vez que trata-se uma comparação com controle histórico, onde outros fatores podem estar contribuindo para a diferença encontrada.

Outro estudo retrospectivo comparando diferentes protocolos de tratamento da RMA pós-transplante renal foi publicado por Lefaucheur et al²¹. O grupo A,

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 35

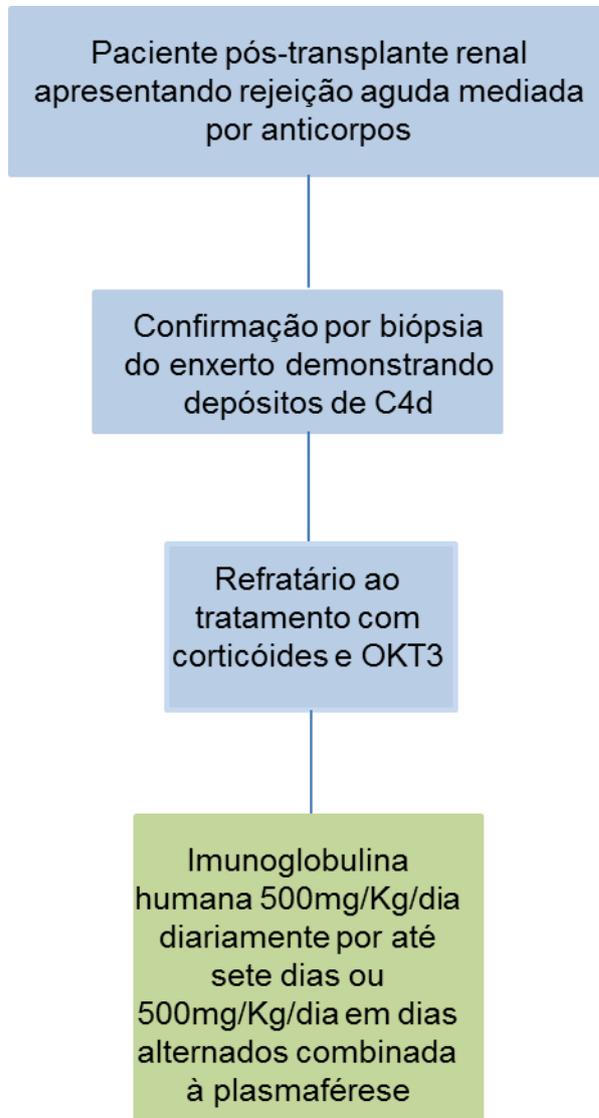
constituído de 12 pacientes tratados entre 2000-2003, recebeu quatro doses de IGH 2 g/Kg a cada três semanas. O grupo B, formado por 12 pacientes tratados entre 2004-2005, recebeu quatro sessões de plasmaférese acompanhada de IGH 100mg/kg e posteriormente quatro doses de IGH 2 g/Kg a cada três semanas e duas doses semanais de rituximab (375mg/m²). O restante do protocolo de imunossupressão foi semelhante entre os grupos. O desfecho principal do estudo era o nível de DSA três meses após o transplante. O grupo B obteve níveis significativamente menores de DSA em relação ao grupo A. Cerca de 25% dos pacientes do grupo A necessitaram diálise pós-transplante, fato que não ocorreu nos pacientes do grupo B. A sobrevida do enxerto em 36 meses foi significativamente melhor no grupo B em relação ao grupo A (91,7 vs 50%; p=0,02). Novamente deve-se avaliar os resultados com cautela tendo em vista os potenciais vieses relacionados a esse desenho de estudo.

Conclusões

A rejeição aguda mediada por anticorpos, diagnosticada pela deposição de C4d na biópsia do enxerto, é uma complicação grave do transplante renal, com taxas históricas de perda do órgão transplantado da ordem de 30%-50%. Ainda que não existam ensaios clínicos adequadamente conduzidos para avaliar o papel da imunoglobulina no tratamento da RMA, a evidência proveniente de séries de casos publicadas por centros especializados aponta para uma taxa de preservação do enxerto em um ano de até cerca de 90% em com o uso da imunoglobulina humana intravenosa, sobretudo quando associada à plasmaférese, resultado esse muito superior ao controle histórico sem uso de imunoglobulina.

Diante disso, recomenda-se a inclusão da imunoglobulina humana intravenosa no CEAF para o tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos comprovada por biópsia (presença de depósitos de C4d) pós-transplante renal, refratária a corticoide e OKT3. Não há evidências suficientes para recomendar um regime preferencial de administração de imunoglobulina em relação aos demais. Diante disso, recomenda-se o regime mais estudado, constituído de imunoglobulina humana 500 mg/Kg/dia por até sete dias, quando utilizada isoladamente, ou 500 mg/Kg/dia em dias alternados, quando associada à plasmaférese.

Fluxograma de Tratamento



Estimativa do impacto orçamentário

Imunoglobulina

A verdadeira prevalência da rejeição mediada por anticorpo não é conhecida, mesmo porque ainda são poucos os centros amplamente equipados para pesquisa de anticorpos específicos anti-HLA ou de C4d em biópsias. A prevalência varia na população de transplantes de acordo com a proporção de pacientes previamente sensibilizados contra antígenos HLA. Lefaucher e cols (21) verificaram que dos 237 transplantes consecutivos realizados entre 1998 a 2004, dos quais 16 receberam rim de doador vivo e 221 de doador falecido. Entre os 237 pacientes 83 (35%) eram pré-sensibilizados contra antígenos HLA, classe I ou classe II. A prevalência de rejeição mediada por anticorpo nos 237 pacientes foi de 8,9%. Entretanto, nos pacientes pré-sensibilizados, a prevalência de rejeição mediada por anticorpo foi de 21,7%, significativamente maior do que 2% encontrado no grupo de não sensibilizados. Também foi importante momento que se utilizou IVIG (imunoglobulina humana endovenosa) para dessensibilização dos pacientes. Assim, naqueles em a imunoglobulina foi utilizada pré-transplante a prevalência de rejeição humoral foi de 27,8%, menor do que a observada no grupo que recebeu imunoglobulina profilática no momento do transplante (57,1%). Num 3º grupo que incluiu 205 pacientes, sensibilizados ou não, que receberam protocolo de imunossupressão tradicional a prevalência de rejeição mediada por anticorpo foi de 3,9%.

Estimando-se que, em 2012, procedam-se a 5.236 transplantes renais de rim e de pâncreas e rim (15% a mais que os 4.553 procedidos em 2011), seriam 1.571 casos (30% de 5.236) de rejeição aguda e 236 (15% de 1.571) de rejeição aguda humoral, que é a indicação para o uso de imunoglobulina humana.

Considerando a posologia mais estudada, constituída de imunoglobulina humana 500 mg/Kg/dia por até sete dias, e um peso médio de 70kg, o consumo de imunoglobulina é de 35g/dia, ou seja, 245g/7 dias de tratamento por paciente;

Considerando o valor de cada frasco de imunoglobulina 5g de R\$ 818,00 (dado de compra do Ministério da Saúde – fornecido por DAF/SCTIE/MS) estima-se um impacto de R\$ 40.082,00/paciente;

Assim, o impacto anual da ampliação do uso da imunoglobulina humana seriam R\$ 9.459.352,00.

Pesquisa da Fração C4d

Estimando-se que, em 2012, procedam-se a 5.236 transplantes renais de rim e de pâncreas e rim (15% a mais que os 4.553 procedidos em 2011), seriam 1.571 casos (30% de 5.236) para confirmação de rejeição aguda humoral.

A pesquisa da fração C4d do complemento deve ser feita em todas as amostras de biópsia de rim transplantado, mesmo que a rejeição aguda humoral represente apenas 15% das rejeições agudas, pois é este exame que confirma, ou não, este tipo de rejeição.

E estabelecendo-se o valor do exame como R\$ 92,00 [o mesmo do exame 02.03.02.004-9 - Imunohistoquímica de neoplasias malignas (por marcador)], o impacto anual, em 2012, seria de R\$ 144.512,20.

Recomendação da CONITEC

Diante do exposto, os membros da CONITEC presentes na 7ª reunião ordinária do dia 02/08/2012 recomendaram a incorporação da pesquisa de fração C4d e da imunoglobulina para o tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos no transplante renal, conforme PCDT a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

Decisão

PORTARIA SCTIE/MS Nº 36, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar a imunoglobulina para tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos no transplante renal e o exame de pesquisa da fração C4d no Sistema Único de Saúde.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado a imunoglobulina para tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos no transplante renal e o exame de pesquisa da fração C4d no Sistema Único de Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 193, de 04 de outubro de 2012, pág. 53.

]

Referências Bibliográficas

1. Sureshkumar KK, Hussain SM, Carpenter BJ, Sandroni SE, Marcus RJ. Antibody-mediated rejection following renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:913-21.
2. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 2010;363:1451-62.
3. Stegall MD, Gloor JM. Deciphering antibody-mediated rejection: new insights into mechanisms and treatment. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:8-10.
4. Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;23:34-46.
5. Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant* 2005;5:2611-8.
6. Durrbach A, Francois H, Beaudreuil S, Jacquet A, Charpentier B. Advances in immunosuppression for renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:160-7.
7. Trpkov K, Campbell P, Pazderka F, Cockfield S, Solez K, Halloran PF. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody, Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation* 1996;61:1586-92.
8. Bohmig GA, Exner M, Watschinger B, Regele H. Acute humoral renal allograft rejection. *Curr Opin Urol* 2002;12:95-9.
9. Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger H, Albert E, Land W, Feucht HE. Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int* 2001;59:334-41.
10. Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:234-41.
11. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998;66:800-5.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 35

12. Casadei D, Rial M, Raimondi E, Goldberg J, Argento J, Haas E. Immunoglobulin i.v. high dose (IVIgHD): new therapy as a rescue treatment of grafted kidneys. *Transplant Proc* 1996;28:3290-1.
13. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000;70:887-95.
14. Casadei DH, del CRM, Opelz G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001;71:53-8.
15. Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML, et al. Reversal of steroid- and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIg) in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:419-22.
16. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003;75:1490-5.
17. Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 2005;66:350-8.
18. Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3743-5.
19. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation* 2004;78:772-4.
20. Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, Slavcev A, Viklicky O. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. *Ther Apher Dial* 2009;13:108-12.
21. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:1099-107.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 35

22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão em Transplante Renal. (A publicar.)
23. Faleiros ACG. Detecção de Complemento - C4d em Capilares Peritubulares e Análise Morfológica de Biópsias de Enxerto Renal. Tese de Doutorado. Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia, área de concentração “Patologia Geral”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor. 2009.
24. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmuller G, Land W, Albert E. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney international*, Vol. 43 (1993), pp. 1333-4338.
25. Moura LRR, Torres MA, Tonato EJ, Arruda EF, Wroclawski RW, Silva MFR, Malheiros DMAC, Durão MS, Pacheco-Silva A. Diagnóstico e tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpo no transplante renal: papel do C4d e da pesquisa de anticorpo específico contra o doador. *einstein*. 2009; 7(4 Pt 1):427-35.
26. Nিকেleit V, Zeiler M, Gudat F, THIEL G, Mihatsch MJ. Detection of the Complement Degradation Product C4d in Renal Allografts: Diagnostic and Therapeutic Implications. *J Am Soc Nephrol* 13: 242–251, 2002.
27. Sementilli A, David DR, Malheiros D, Visona I, Pegas KL, Franco M; Soares MF, Edelweiss MIA, Caldas ML, Sérgio Araújo S. Patologia do transplante renal: achados morfológicos principais e como laudar as biópsias. *J Bras Patol Med Lab* • v. 44 • n. 4 • p. 293-304 • agosto 2008.