



PROTOSCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR 002 PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR 002 - PÁG.: 1/7 EMISSÃO: 16/09/2013 REVISÃO Nº 04 : 04/2022

1. INTRODUÇÃO: DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO AGUDA

Caracterização de acesso à versão atualizada dos “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e dos demais PCDT publicados pelo Ministério da Saúde”, conforme Portaria 712 de 13 de agosto de 2014

A rejeição aguda de enxerto renal é, em geral, definida como uma deterioração aguda da função do enxerto associada às alterações histopatológicas definidas de acordo com a Classificação Internacional de Banff .

É importante salientar que, diferentemente do que se considerava no passado, quando se valorizavam apenas variações da creatinina sérica acima de 20% ou 30%, em relação ao valor basal do paciente, atualmente a elevação persistente acima de 10% já é suficiente para se considerar a hipótese de rejeição.

Nessas situações, recomenda-se a repetição da dosagem da creatinina sérica a cada sete dias para confirmação ou não da variação observada. Se confirmada, todos os esforços devem ser feitos para impedir a progressão do quadro.

Como a perda funcional pode ser secundária a outras causas, como nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina, anormalidades urológicas ou vasculares e uso de diuréticos, caberá ao nefrologista ponderar sobre a necessidade de biópsia renal.

Rejeição humoral, atualmente chamada de rejeição mediada por anticorpos (RMA), ocorre quando anticorpos atacam antígenos endoteliais, desencadeando reação em cadeia do sistema do complemento e culminando com lesão capilar. Os principais aloanticorpos são os que se dirigem contra moléculas do complexo maior de histocompatibilidade, também chamadas de antígenos leucocitários humanos (HLA). Recentemente, o desenvolvimento imunopatológico de coloração para a fração C4d do complemento, um marcador resultante da agressão anticórpica, possibilitou melhores condições para o diagnóstico da RMA. A incidência de RMA varia de 1,8% a 3,2%, mas pode resultar em 27% a 40% de perda de enxertos em um ano.

2. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE BANFF

2.1. **Normal** – A histologia é normal.

2.2. **Alterações Mediadas por Anticorpos** – Caracterizam-se pela presença de C4d ou alterações histológicas sugestivas e de anticorpos específicos anti-HLA (DSA). O depósito de C4d sem evidências histológicas de rejeição aguda e a presença de anticorpos circulantes anti-HLA do doador podem significar rejeição mediada por anticorpos em fase inicial. Algumas vezes, as alterações histológicas são muito discretas, como necrose tubular aguda (NTA) focal, e devem ser encaradas como rejeição humoral se associadas a C4d e a anticorpos específicos anti-HLA do doador. Na rejeição aguda mediada por anticorpos, os tipos histológicos subdividem-se em:



PROTOS COLS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **002** PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **002** - PÁG.: **2/7** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

- Tipo 1: achado de NTA, com C4d positivo e mínima inflamação.
- Tipo 2: glomerulite, com marginação ou trombozes, e C4d positivo.
- Tipo 3: inflamação arterial transmural, alterações fibrinoides e C4d positivo.

Na rejeição crônica ativa mediada por anticorpos, o exame histológico mostra duplo contorno glomerular ou múltiplas camadas da membrana basal dos capilares peritubulares ou fibrose intersticial/atrofia tubular ou espessamento intimal de artérias e C4d positivo.

2.3. Alterações Limítrofes (borderline) - Suspeita-se que sejam devidas à rejeição mediada por células e incluem tubulites focais sem arterite intimal.

2.4. Rejeição Mediada por Célula T – Pode estar associada com as categorias 2, 5 e 6.

Na rejeição aguda mediada por célula T, os tipos histológicos subdividem-se em:

- Tipo IA: inflamação intersticial significativa (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite focal moderada;
- Tipo IB: inflamação intersticial significativa (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite acentuada;
- Tipo IIA: arterite discreta a moderada;
- Tipo IIB: arterite acentuada associada a mais de 25% de perda da área luminal;
- Tipo III: arterite transmural ou alterações fibrinoides e necrose da camada muscular lisa em associação com inflamação linfocítica do vaso.

A rejeição crônica ativa mediada por célula T caracteriza-se por arteriopatia crônica do enxerto, que envolve fibrose de íntima arterial com infiltração de células mononucleares e formação de neoíntima.

2.5. Fibrose Intersticial e Atrofia Tubular, sem evidências de qualquer etiologia específica (anteriormente denominada nefropatia crônica do enxerto) - Caracterizam-se por arteriopatia crônica do enxerto que envolve fibrose intimal arterial com infiltração celular mononuclear e formação de neoíntima. São também chamadas de nefropatia crônica do enxerto e compreendem diferentes graus:

- Grau I: fibrose intersticial discreta e atrofia tubular (menos de 25% da área cortical);
- Grau II: fibrose intersticial moderada e atrofia tubular (25% a 50% da área cortical);
- Grau III: fibrose intersticial acentuada e atrofia tubular (50% da área cortical).

2.6. Outros



PROTOSCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **002** PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **002** - PÁG.: **3/7** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

Nesta categoria, incluem-se alterações não resultantes de rejeição aguda ou crônica, como as secundárias a hipertensão arterial crônica, toxicidade por inibidores da calcineurina, obstrução crônica e infecções virais.

3. DIAGNÓSTICO DA FIBROSE INTERSTICIAL E ATROFIA TUBULAR (NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO)

Fibrose intersticial e atrofia tubular (anteriormente denominada nefropatia crônica do enxerto) são identificadas pelos seguintes achados histológicos: alterações de capilares glomerulares, desdobramento da membrana basal de capilares peritubulares à microscopia ótica, com multiplicação da membrana basal à microscopia eletrônica, e graus variados de fibrose intersticial e atrofia tubular. Não há uma causa definida, e admite-se que fatores imunológicos e não imunológicos sejam os responsáveis pela disfunção crônica do enxerto. Clinicamente, se diagnosticam por declínio funcional lento e progressivo, com proteinúria variável, às vezes em nível nefrótico, e piora da hipertensão arterial.

A classificação da gravidade da nefropatia crônica do enxerto se apoia nos critérios definidos na Classificação Internacional de Banff. O depósito de C4d pode também ser observado, sugerindo, pelo menos em alguns pacientes, a participação de anticorpos anti-HLA na gênese da nefropatia crônica do enxerto.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com recidiva de doença primária, estenose de artéria renal, complicações urológicas, nefrite induzida pelo vírus BK e rejeição, situações que podem ser confirmadas ou descartadas com exames apropriados.

A prevenção de rejeição aguda representa um fator decisivo no aparecimento tardio da nefropatia crônica. Rejeições precoces e repetidas devem ser evitadas com imunossupressão eficaz, incluindo indução da imunossupressão, doses adequadamente ajustadas pelos níveis séricos preconizadas neste Protocolo e controles precoces, semanais, nos primeiros meses pós-transplante.

Fatores não imunológicos são também considerados importantes na gênese da nefropatia crônica do enxerto e devem ser objeto da terapêutica com agentes específicos. Assim, hipertensão arterial, hiperfiltração glomerular, hiperlipemia e toxicidade dos inibidores da calcineurina são os mais comumente considerados. Nesse sentido, recomenda-se manter os níveis de pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg, reduzir a hiperfiltração com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, corrigir a dislipidemia conforme protocolo específico do Ministério da Saúde e reajustar a dose dos inibidores da calcineurina.

Depósito de C4d em capilares peritubulares tem sido encontrado em biópsias realizadas em razão de perda funcional tardia e associado ao diagnóstico de glomerulopatia crônica do enxerto (glomerulopatia do transplante), achado que tem levado os autores a admitir que esse tipo de rejeição seja, pelo menos em alguns casos, mediada por anticorpos.



PROTOSCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **002** PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **002** - PÁG.: **4/7** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

4. TRATAMENTO DE REJEIÇÃO

O Tratamento da Rejeição ao transplante renal é baseado em 3 princípios:

1. Redução do infiltrado inflamatório no tecido renal,
2. Redução dos anticorpos circulantes e
3. Redução da produção de anticorpos.

Antes da confirmação do diagnóstico, o paciente já deve ter iniciado o tratamento com pulsos de Metilprednisolona, conforme descrito anteriormente. Essa estratégia tanto reduz o infiltrado inflamatório, como contribui para reduzir a formação de anticorpos. Em 10 a 30% dos casos pode co-existir com RAC e caso o Banff seja maior ou igual IIA, deve-se indicar Thymoglobulina, da mesma forma como descrito para RAC. Deve-se proceder a intensificação da imunossupressão com Tacrolimo e Micofenolato Sódico, caso já não esteja em uso, o que pode contribuir para reduzir a formação de novos anticorpos. Confirmado os critérios para RMA (C4d positivo e presença de anticorpos contra o doador), deve-se proceder a remoção dos anticorpos circulante com Plasmaferese.

Deve-se indicar não menos do que 4 sessões em dias alternados e dependendo da resposta clínica, pode-se estender esse número. A dose da plasmaferese deve ser de 1,0 a 1,5 volume de plasma, com reposição de albumina a 5%. O uso associado de imunoglobulina humana IV (IgIV) e questionável, mas contribui para a redução dos anticorpos circulantes, bem como para inativação de frações do complemento, além de repor imunoglobulinas perdidas nas PFE. A IgIV pode ser feita em dias alternados, nos dias em que a PFE não são realizadas, ou em dose única, após a última PFE, na dose de 400 mg/kg. Caso não haja melhora com a combinação de Tacrolimo, Micofenolato, pulso de Metilprednisolona, PFE e IgIV, pode-se considerar o uso de Rituximab, porém não há trabalhos randomizados e os dados iniciais demonstram altas taxas de infecção, o que não autoriza o seu uso rotineiramente.

4.1. Esquema de Tratamento Específico

- Todas as rejeições devem ser preferencialmente comprovadas por biópsia (Bx).
- É obrigatória a confirmação por Bx antes do uso de anti-linfocitários.

4.1.1. Tratamento da Rejeição Mediada por Células T (antiga celular aguda):

- Metilprednisolona 500 mg por 3 dias
- A partir de Banff IIB considerar terapia com anti-linfocitários



PROTOSCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **002** PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **002** - PÁG.: **5/7** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

Rejeição Mediada por Células T

Type (grade)

IA. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of moderate tubulitis (t2)

IB. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of severe tubulitis (t3)

IIA. Cases with mild to moderate intimal arteritis (v1)

IIB. Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)

III. Cases with 'transmural' arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)

4.1.2. Tratamento da Rejeição Mediada por Anticorpos (antiga humoral)

1. Combinação de Plasmaferese com Imunoglobulina (1ª. Linha)
2. Considerar Rituximab em casos de não resposta
3. Como alternativa podemos usar Timoglobulina

Rejeição Mediada por Anticorpos

Type (grade)

I. ATN-like – C4d+, minimal inflammation

II. Capillary-margination and/or thromboses, C4d+

III. Arterial – v3, C4d+

4.1.3. Definição de Rejeição Humoral

- Alteração histológica e presença de anticorpo antidoador. A presença de C4d+ não é mais obrigatória.
- (1) Evidência morfológica de lesão tissular: NTA, células mononucleares/neutrófilos nos capilares peritubulares ou glomerulo ou trombose. Arterite intimal/transmural ou necrose fibrinoide nas artérias.
- (2) Evidência imunológica de ativação humoral (C4d+) ou complemento nas artérias
- (3) Evidências sorológicas de anticorpos HLA contra o doador ou outros antígenos endoteliais anti-doador.

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade



PROTOSCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **002** PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **002** - PÁG.: **6/7** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

4.1.4. Esquema para Tratamento Rejeição Mediada por Anticorpos

- Plasmaferese em dias alternados no total de 6 sessões de 1,5 a 2 vezes a volemia plasmática com reposição de albumina humana
- Imunoglobulina intravenosa após cada sessão na dosagem de 0,4g/Kg
- Avaliação da resposta: clínica, histologia e dosagem de anticorpos anti-doador
- Rituximab: Reservada a casos sem resposta ao tratamento anterior. Dose de 100mg/Kg
- Manter com Tacrolimus e micofenolato.

5. AUTORES E REVISORES

5.1. AUTORES: Luís Gustavo Modelli de Andrade, Hong Si Nga, Mariana Moraes Contti.

5.2. REVISORES: Luís Gustavo Modelli de Andrade

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Diretrizes em Transplante Renal, Conselho Federal de Medicina, 2006; www.sbn.org.br/diretrizes/tx.html
 - Manual de Transplante Renal, Manfro RC, Nornonha IL, Pacheco A, 2004; p 143-147
 - Handbook of Kidney Transplantation, Danovitch GM, 2017.
 - European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation, part 1. Nephrology Dialysis Transplantation, 2000; 15:s7
 - Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana . Transplante de Órgãos e Tecidos, JOM, 2006.
 - Matthew RW. Medical Management of Kidney Transplantation, 2005.
 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1-S157.
 - Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and Management of Antibody-Mediated Rejection: Current Status and Novel Approaches. American Journal of Transplantation 2014, 14:255-271.
9. Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Cendales L, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Rodriguez ER, Wallace WD, Glotz D. Banff 2011 Meeting Report: New Concepts in Antibody-mediated Rejection. American Journal of Transplantation 2012, 12:563-570.



PROTOCOLOS CLÍNICOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR

PRC UTR **002** PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL



PRC UTR **002** - PÁG.: **7/7** EMISSÃO: **16/09/2013** REVISÃO Nº **04** : **04/2022**

7. TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU NÚCLEO DE GESTÃO DA QUALIDADE Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687 - Botucatu - São Paulo - Brasil Tel. (14) 3811-6218 / (14) 3811-6215 - E-mail qualidade.hcfmb@unesp.br	
TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO		

1. IDENTIFICAÇÃO DO DOCUMENTO			
1.1. Título: PRC UTR 002 - PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL			
1.2. Área Responsável: UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL - UTR			
1.3. Data da Elaboração: <u>16/09/2013</u> Total de páginas: <u>09</u> Data da Revisão: <u>Abril/2022</u> Número da Revisão: <u>04</u>			
1.4. Autorização de Divulgação Eletrônica do Documento e Consentimento de Exposição de dados (nome completo e número de registro profissional) durante a vigência do documento: Eu, como autor e/ou revisor do documento citado, aprovo e autorizo a divulgação eletrônica do mesmo:			
Nome	Função	Setor	Assinatura
Luís Gustavo Modelli de Andrade	Médico	UTR	
2. DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA, APROVAÇÃO DE DOCUMENTO E CONSENTIMENTO DE EXPOSIÇÃO DO NOME COMPLETO (DURANTE O PERÍODO DE VIGÊNCIA DO DOCUMENTO):			
Declaro que estou ciente e aprovo o conteúdo do documento: PRC UTR 002 - PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO EM REJEIÇÃO DE TRANSPLANTE RENAL			
Também autorizo a exposição do meu nome completo.			
Data: <u>29/04/22</u>	Assinatura: Diretoria Clínica: Dr.ª Marise Pereira da Silva		

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade