



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

Rita de Cassia Siqueira Bruder

**Redução da Incidência de Citomegalovírus no
esquema Sirolimo associado à Tacrolimo em
paciente idoso transplantado renal.**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu - Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica**

Orientador : Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu

2018

Rita de Cassia Siqueira Bruder

Redução da Incidência de Citomegalovírus no esquema Sirolimo associado à Tacrolimo em paciente idoso transplantado renal.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bruder, Rita de Cassia Siqueira.

Redução da incidência de citomegalovírus no esquema sirolimo associado à tacrolimo em paciente idoso transplantado renal / Rita de Cassia Siqueira Bruder. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade
Capes: 40101002

1. Idosos - Doenças. 2. Infecções por citomegalovírus. 3. Transplante de rins. 4. Sirolimo. 5. Tacrolimo.

Palavras-chave: Citomegalovírus; Idoso; Inibidores da m-TOR; Sirolimo; Transplante renal.

AGRADECIMENTOS

À PROF. DRA MARIA FERNANDA (in memoriam)

Por confiar a mim uma parte de seu projeto.

AO PROF. DR. LUIS GUSTAVO

Com grande amor exerce seu trabalho e com paciência, dedicação e amizade orientou-me para alcançar sucesso nesta etapa tão importante de minha vida.

“O Mestre na arte da vida faz pouca distinção entre o seu trabalho e o seu lazer, entre a sua mente e o seu corpo, entre a sua educação e a sua recreação, entre o seu amor e a sua religião. Ele dificilmente sabe distinguir um corpo do outro. Ele simplesmente persegue sua visão de excelência em tudo que faz, deixando para os outros a decisão de saber se está trabalhando ou se divertindo. Ele acha que está sempre fazendo as duas coisas simultaneamente”.

(Autor desconhecido).

A DEUS

Pelo dom da vida, sabedoria e livre arbítrio que nos deu para que possamos escolher o melhor caminho.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Santa Teresa de Calcutá)

AOS PACIENTES

Muito obrigada pela colaboração e confiança.

“Nunca, jamais desanímeis, embora venham ventos contrários.”

(Santa Paulina)

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS:

Aos meus pais **Agnelo** (*in memorian*) e **Maria** (*in memorian*), que dignamente me apresentaram à importância da família e ao caminho da honestidade e persistência. Amor eterno.

Ao meu esposo **Nelson Bruder Junior** pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos.

A Deus por me presentear com a vida de **Laura Siqueira Bruder**, minha filha, que “sofreu” junto comigo até chegar aqui, pelos momentos de reclamação diante do “abandono” e das horas de diversão privadas pelo meu estudo. Mas tudo isso foi pensando em você. Você é meu amor imensurável.

À família Souza que sempre nos acolheu e cuida de nossa filha com amor e carinho. **Nelça, Narciso, Giovanna, Fernanda e João Paulo**, nosso muito obrigado.

Aos meus irmãos: **José Geraldo, Ovídia, Alírio** (*in memorian*), **Nelça, Izenar, Maria de Jesus, Orlando Ataíde, Ismar, Maria Aparecida, Georgina e Donisete**, todos os meus cunhados (as) e sobrinhos (as), que sempre demonstraram carinho, amizade e, acima de tudo, uma relação de cumplicidade.

Aos meus sogros **Nelson** e **Maria** (*in memorian*), aos meus cunhados (as), sobrinhos (as), que sempre demonstraram carinho e amizade.

A realização de um projeto de pesquisa como este só foi possível com o apoio de vários colaboradores. Aos membros da **Divisão de Nefrologia e Transplante (HCFMB-UNESP)**, médicos, enfermeiros, técnicos, administrativo, que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma, o meu reconhecimento e gratidão.

Aos funcionários e amigos do Laboratório de Análises Clínicas (**HCFMB-UNESP**), especialmente à supervisora do laboratório, **Dra. Maria Salete Sartori**, muito obrigada pela amizade de todos.

À Bibliotecária **Taís de Almeida**, pelo auxílio na revisão bibliográfica.

Agradeço ao **Luis Roberto, Thalita e Lúcia** por serem os revisores das lâminas de antigenemia, obrigada pela amizade e minha gratidão eterna.

Aos amigos e funcionários do **Departamento de Patologia (HCFMB-UNESP)**, onde pude realizar a leitura das lâminas de antigenemia para citomegalovírus e fotografar os resultados positivos. Em especial a Chefe do Departamento, **Dra. Maria Aparecida Marchesan Rodrigues**.

Aos funcionários e amigos do Laboratório de Citoquímica do Hemonúcleo Regional de Jau/ Centro de Hematologia e Hemoterapia “Dr. Ary Ferreira Dias”- Fundação Amaral Carvalho, especialmente à **Leila Serra de Oliveira, Lilian Perilio Zanetti e Marina Oliveira**, que me acolheram e ensinaram a metodologia de antigenemia para citomegalovírus, agradeço imensamente.

Agradeço aos(às) Professores(as) Doutores(as) que prontamente aceitaram o convite a participar da banca de defesa: **Luis Cuadrado Martin, Rosa Maria Viero, Alessandro Lia Mondelli, Paulo Roberto Kawano, Fernanda Maria Rodrigues Duarte, Igor Otavio Minatel, Aline Carbonera Luvizon e Juliana Maria Gera Abrão**.

Agradeço à secretária da pós-graduação Fisiopatologia em Clínica Médica, **Ana Maria Mengue**, pela disponibilidade e atenção, muito obrigada.

Aos professores, funcionários e alunos da EE Professor João Queiroz Marques, especialmente à diretora **Regina Silvia Gomes Benez**, muito obrigada pela amizade de todos.

Aos amigos de sempre Kátia, José, Regina, Jacqueline, Rosalina, Rafael, Ana Paula, Adriano, Gisele, Alexandre, Paulo, Mariana, Ana Aguiar, Carlos, Vanderléia, Márcia e Adriana, Natália e muitos outros que devo ter esquecido, família que a vida nos apresenta.

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.” (Charles Chaplin)

RESUMO

Bruder R. **Redução da Incidência de Citomegalovírus no esquema Sirolimo associado à Tacrolimo em paciente idoso transplantado renal.** Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, 2018.

Introdução: O transplante renal é considerado uma opção de terapia renal substitutiva segura para pacientes acima de 60 anos, entretanto, não há consenso sobre o melhor esquema imunossupressor para o paciente transplantado renal idoso. **Objetivo:**

Avaliar a incidência de infecção por citomegalovírus na combinação de tacrolimo e sirolimo em doses reduzidas comparada com a associação tacrolimo e micofenolato.

Métodos: Estudo prospectivo randomizado de centro único comparando a combinação de tacrolimo e sirolimo em dose reduzida (grupo sirolimo) contra tacrolimo e micofenolato (grupo micofenolato). Foram incluídos todos os pacientes transplantados renais maiores de 60 anos. Foram avaliadas a incidência de infecção por citomegalovírus (CMV), a sobrevida do paciente e enxerto, taxas de rejeição e função renal em 12 meses de seguimento. **Resultados:** Foram randomizados 46 pacientes e analisados 44 casos (dois casos excluídos por não terem sido transplantados). As características basais dos grupos foram semelhantes sendo todos os casos transplantados com doador falecido e a maioria induzida com basiliximab. O grupo micofenolato (n=23) e o grupo sirolimo (n=21) apresentaram sobrevida do paciente e enxerto censurado óbito respectivamente de 95,7% e 100% para o micofenolato e 87,3% e 90,5% para o sirolimo sem diferenças estatísticas. A infecção por CMV ocorreu em 60,9% no grupo micofenolato e 16,7% no grupo sirolimo apresentando um risco relativo 3,54 [1,2 – 10,3] vezes maior no grupo micofenolato, p=0,004. A incidência de rejeição e função renal ao longo de 12 meses foi semelhante

entre os grupos. A infecção de ferida operatória, retardo de função do enxerto e proteinúria foram semelhantes entre os grupos. O colesterol total e HDL colesterol foram maiores no grupo sirolimo. **Conclusão:** No grupo de transplantados renais idosos a combinação de tacrolimo e sirolimo em doses reduzidas resultou na redução de 40% da incidência de infecção por CMV. A função renal em 12 meses, taxa de rejeição e sobrevida do enxerto e paciente foram semelhantes.

Palavras-Chave: Transplante renal; inibidores da m-TOR; sirolimo; citomegalovírus; idoso

ABSTRACT

Bruder R. **Reduced incidence of cytomegalovirus in the Sirolimus associated with tacrolimus in elderly kidney transplant patient.** Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, 2018.

Introduction: Renal transplantation is considered safe for patients over 60 years, however, there is no consensus on the best immunosuppressive regimen in elderly.

Objective: To evaluate the incidence of cytomegalovirus infection in the combination of tacrolimus and sirolimus in reduced doses compared to the combination tacrolimus and mycophenolate. **Methods:** A single-center prospective randomized study comparing the combination of tacrolimo and sirolimo in reduced dose (sirolimo group) against tacrolimo and mycophenolate (mycophenolate group). We included all kidney transplant patients over 60 years of age. The incidence of cytomegalovirus (CMV) infection, patient survival and graft, rejection rates and renal function were evaluated at 12 months of follow-up. **Results:** 46 patients were randomized and we analyzed 44 cases (two cases excluded because they were not transplanted). Baseline characteristics were similar between groups, all patients were transplanted with deceased donor, and the majority were induced with basiliximab. Mycophenolate group (n = 23) and sirolimo group (n = 21) had patient survival, and death censored graft survival respectively 95.7% and 100% for mycophenolate and 87,3% e 90,5% for the sirolimo without statistical differences. The incidence of CMV infection occurred in 60.9% and 16.7% in mycophenolate and sirolimo group respectively. The relative risk of CMV were 3.54 [1, 2 - 10.3] times greater in mycophenolate group, p=0.004. The incidence of acute rejection and kidney function over 12 months was similar between the groups. Infection of the surgical wound, delayed graft function and proteinuria

were similar between groups. The total cholesterol and HDL cholesterol were higher in the sirolimo group. **Conclusion:** In the elderly renal transplant group, the combination of tacrolimus and sirolimus at reduced doses resulted in a 40% reduction in the incidence of CMV infection. Renal function at 12 months, rejection rate and graft and patient survival were similar.

Keywords: Kidney transplantation; mTOR inhibitor; sirolimo; Cytomegalovirus; aged; elderly

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
Perfil de Segurança dos inibidores da m-TOR	3
Benefícios Cardiovasculares associados aos inibidores da m-TOR	4
Diminuição do Risco de Infecção por citomegalovírus associado aos inibidores da m-TOR ..	6
Diminuição do Risco Neoplasias associadas aos inibidores da m-TOR	6
HIPÓTESE DO ESTUDO	9
OBJETIVO	10
PACIENTES E MÉTODOS	13
População	13
Randomização	13
Critérios de Inclusão	14
Critérios de Exclusão	14
Intervenção	14
Níveis séricos dos imunossupressores	17
Desfecho Primário (Incidência de Infecção por CMV)	18
Variáveis Clínicas Coletadas	19
Análises Estatísticas	23
RESULTADOS	26
Desfecho Primário (Infecção por Citomegalovírus)	28
DISCUSSÃO	40
CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	46

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida no decorrer dos últimos anos a doença renal crônica tem aumentado significativamente, principalmente nos pacientes com idade superior aos 60 anos.

No Brasil, em 2014, o número estimado de pacientes em diálise foi de 112.004, com taxa de incidência de 36.568 pacientes, sendo que 27,9% destes pacientes tinham idade igual ou superior a 65 anos¹. Dados do US Renal Data System mostraram que em 2009 a incidência de insuficiência renal crônica em pacientes com 65 anos ou mais foi de 48% sendo que 36% dos pacientes tinham 70 anos ou mais².

O transplante renal é a melhor terapia renal substitutiva, pois, quando comparado à diálise, promove substancial redução da mortalidade geral e de eventos cardiovasculares, bem como melhora relevante na qualidade de vida de pacientes portadores de doença renal crônica dialítica³. Estes benefícios foram também observados entre populações de maior risco como os idosos, sendo que o transplante renal é considerado uma opção segura para pacientes com idade superior a 60 anos⁴⁻⁵. Assim, há um incremento de 61 a 68% na sobrevida dos transplantados idosos em relação ao mesmo grupo em lista de espera^{2,4,5}.

Embora os benefícios do transplante renal nesta população estejam bem estabelecidos não existe ainda consenso na literatura quanto ao esquema de imunossupressão ideal para os idosos^{2,6-8}. Isso decorre das particularidades destes pacientes que apresentam menor risco de rejeição, maior chance de infecção e

neoplasia, além de diferenças no metabolismo e farmacocinéticas das drogas devido a alterações fisiológicas que ocorrem com o avanço da idade⁶⁻⁷.

O esquema terapêutico mais utilizado atualmente é a combinação de inibidor e calcineurina com micofenolato e prednisona⁹. Embora exista questionamento se na população idosa o uso de micofenolato predispõe a maior risco de infecção em relação a azatioprina, estudos recentes apontam para o benefício da utilização de micofenolato pela menor taxa de rejeição e melhor sobrevida do enxerto¹⁰.

Uma opção terapêutica para esta população seriam os inibidores m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), devido a seus potenciais benefícios na redução do risco cardiovascular, redução de infecções virais e na redução da incidência de neoplasias¹¹. Os inibidores m-TOR são representados pelo sirolimo e pelo everolimo. Ambos inibem a via da m-TOR, importante quinase responsável pelo processo de síntese, divisão e crescimento celular, incluindo a proliferação de células do sistema imune e células neoplásicas¹².

Perfil de Segurança dos inibidores da m-TOR

Na comparação entre o esquema padrão de imunossupressão com inibidores de calcineurina associados ao micofenolato e a prednisona o uso de inibidores da m-TOR em substituição ao micofenolato mostra, na população geral de transplantados renais, taxas semelhantes de rejeição aguda e sobrevida do enxerto. No estudo de Lorber e colaboradores, ciclosporina associado à micofenolato e prednisona foram comparados com ciclosporina, everolimo e prednisona mostrando taxas semelhantes de rejeição e sobrevida do enxerto porém com maior incidência de efeitos adversos no grupo everolimo¹³. Estudo semelhante conduzido por Vitko e colaboradores, mostra segurança no uso de everolimo junto com ciclosporina em comparação com micofenolato associado a ciclosporina. Cuidado adicional mostrado neste estudo é que na combinação de ciclosporina com everolimo foi necessária a utilização de doses menores dos inibidores da m-TOR¹⁴.

Contrariamente a estes estudos Guerra e colaboradores, mostraram que a combinação de tacrolimo com sirolimo foi inferior à combinação de tacrolimo com micofenolato quanto a taxa de rejeição aguda e incidência de efeitos colaterais. Este estudo, entretanto, analisa uma população mais jovem e, portanto com maior risco imunológico¹⁵. Outros estudos apontam resultados negativos da combinação de tacrolimo com sirolimo em relação a combinação de tacrolimo com micofenolato, porém, estes estudos utilizaram concentrações séricas mais elevadas de tacrolimo e sirolimo^{16,17}.

Assim o perfil de segurança dos inibidores da m-TOR quando usado em substituição ao micofenolato parece ser bem tolerado e seguro quanto aos principais desfechos do transplante renal (rejeição aguda comprovada por biópsia e sobrevida do enxerto e paciente). Quanto aos efeitos colaterais eles são dose dependente e a tendência atual é utilizar menores concentrações dos inibidores da calcineurina e dos inibidores da m-TOR quando associados.

Benefícios Cardiovasculares associados aos inibidores da m-TOR

No coração o sirolimo inibe a via da m-TOR que regula a síntese de proteínas intracelulares envolvidas com a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) em resposta ao estímulo pressórico. A administração de sirolimo em camundongos submetidos a estresse hipervolêmico resultou numa redução de 50% do crescimento de células do miocárdio em relação ao grupo controle¹⁸.

Estudos em humanos onde o inibidor da calcineurina foi substituído por sirolimo houve redução da hipertrofia do ventrículo esquerdo de forma significativa (aproximadamente 30%)¹⁹.

A HVE é um fator de risco cardiovascular muito prevalente na população de pacientes transplantados renais. Ocorre como uma resposta adaptativa do coração a sobrecarga, tanto de volume como pressórica. Competem para isso, inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular tais como hipertensão, idade, diabetes, tabagismo e anemia dentre outros²⁰.

A redução dos níveis pressóricos juntamente com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) produz regressão da HVE e fazem parte do

tratamento padrão ao transplantado. O sirolimo mostrou redução verdadeira da espessura da parede do ventrículo esquerdo e seu efeito foi além do esperado pela redução da pressão ou do uso de IECA. Este efeito parece estar ligado à inibição da síntese de proteínas do miocárdio com consequente bloqueio do crescimento dos miócitos²¹. Assim o sirolimo pode exercer efeito de classe independente da resposta pressórica e do uso de IECA contribuindo na regressão da HVE.

Quanto ao efeito sobre os lípides a classe dos inibidores da m-TOR induz dislipidemia que poderia, em teoria, contribuir para o aumento do risco cardiovascular. Entretanto, em modelo animal com camundongos Knockout para apolipoproteína E, a administração de sirolimo levou a redução da aterosclerose aórtica em mais de 50% dos casos, a despeito do aumento dos lípides. Este processo foi acompanhado na redução da expressão de interleucinas envolvidas no processo de aterosclerose²². Em estudo semelhante utilizando camundongos deficientes em receptores de LDL o uso de everolimo reduziu a aterosclerose aórtica a despeito do aumento dos lípides séricos²³.

Assim, apesar do aumento dos níveis séricos do colesterol sugere-se que os inibidores de m-TOR possam prevenir a aterogênese das artérias tanto pela regulação da homeostase do colesterol quanto pela regulação da resposta inflamatória²⁴.

Em resumo o uso dos inibidores de m-TOR pode levar a redução da aterosclerose e HVE por mecanismos específicos de classe contribuindo para a melhora da morbidade e mortalidade associada a estes fatores de risco.

Diminuição do Risco de Infecção por citomegalovírus associado aos inibidores da m-TOR

O risco de infecções aumenta nos receptores idosos tornando a escolha do esquema de imunossupressão um desafio adicional nesta população²⁵. Especialmente relevante no pós-transplante renal é a infecção por citomegalovírus (CMV) sendo este um importante patógeno no pós-transplante e causador de significativa morbidade e mortalidade. Na ausência de medidas profiláticas 40 a 100% dos pacientes no pós-transplante podem desenvolver infecção por CMV²⁶.

Vários estudos observaram redução do risco do desenvolvimento de infecção por CMV nos esquemas que utilizam os inibidores da m-TOR²⁷⁻²⁹. Até mesmo em população de alto risco para desenvolvimento de CMV, que utilizaram terapia de indução com timoglobulina, houve menor incidência de CMV no grupo sirolimo³⁰.

Assim parece que os inibidores da m-TOR exercem efeito de proteção com redução da incidência do CMV no pós-transplante renal.

Diminuição do Risco Neoplasias associadas aos inibidores da m-TOR

Os receptores de transplante renal têm risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias após o transplante sendo os tumores cutâneos os mais frequentes³¹.

Estudos têm mostrado que os inibidores da m-TOR podem contribuir reduzindo o risco de neoplasias no pós-transplante. As proteínas do grupo m-TOR estimulam a produção dos fatores VEGF, TNF- α e PDGF- α todos envolvidos na angiogênese e

proliferação celular. Assim bloqueando esta via com os inibidores da m-TOR ocorre menor produção dos fatores angiogênicos e consequente menor proliferação tumoral sendo este um dos principais mecanismos anti-neoplásicos dos inibidores da m-TOR^{32,33}.

O uso de inibidores da m-TOR também está associado à redução da incidência de tumores associados à atividade viral como o Epstein-Barr e o Herpes vírus¹². O uso de sirolimo pode causar a regressão da doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) frequentemente associada à replicação do Epstein-Barr vírus³⁴. O sarcoma de Kaposi, relacionado ao Herpes vírus tipo 8, também responde a conversão para sirolimo sendo este o tratamento de escolha podendo haver regressão total da neoplasia³⁵.

Estudo observacional do Registro Americano de Transplantes com mais de 30.000 pacientes mostrou que o tratamento imunossupressor com everolimo ou sirolimo reduziu o risco de neoplasias cutâneas e não cutâneas em cerca de 60% quando comparados ao tratamento com inibidores da calcineurina sem o uso dos inibidores da m-TOR³⁶.

Também a avaliação da incidência de neoplasia após dois anos de transplante com o sirolimo em diferentes regimes mostrou que tanto a associação com ciclosporina quanto o uso isolado retardou a ocorrência dos tumores. O uso de ciclosporina sem sirolimo associou-se a 5% de incidência de tumores neste período, ciclosporina com sirolimo resultou em menor incidência e no grupo sirolimo isoladamente não houve nenhum caso de neoplasia³⁷.

Em estudo, prospectivo e randomizado, a conversão de inibidores da calcineurina para sirolimo resultou em menor número de tumores cutâneos em comparação ao grupo controle ao fim do período de estudo de um ano, além da regressão de tumores cutâneos já existentes³⁸.

Assim os inibidores da mTOR exercem efeito protetor sobre neoplasias cutâneas e não cutâneas especialmente aquelas que têm início ou são resultado da atividade viral. Seu mecanismo anti-angiogênico também pode levar a regressão ou mesmo a progressão mais lenta de neoplasias pré-existentes.

HIPÓTESE DO ESTUDO

Não existe consenso na literatura quanto ao esquema de imunossupressão para o paciente idoso e levando-se em conta as particularidades desta população, propomos um estudo onde incluímos os inibidores da m-TOR como parte do esquema imunossupressor.

OBJETIVO

OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo primário foi avaliar a incidência de infecção por citomegalovírus na associação de tacrolimo e sirolimo em baixas concentrações em comparação a associação de micofenolato e tacrolimo em transplantados renais idosos.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

O objetivo secundário foi avaliar o efeito do uso de sirolimo associado ao tacrolimo em baixas concentrações na função renal medida pela taxa de filtração glomerular após 1, 3, 6 e 12 meses do transplante renal no receptor idoso.

Avaliar a sobrevida do paciente e do enxerto, a incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia e incidência de retardo de função do enxerto no decorrer dos 12 meses de estudo.

PACIENTES E MÉTODOS

PACIENTES E MÉTODOS

Tratou-se de ensaio clínico, aberto, randomizado de centro único que avaliou o efeito do uso de sirolimo associado ao tacrolimo em baixas concentrações na incidência de infecção por citomegalovírus no transplante renal com receptor idoso.

População

Foram avaliados pacientes com idade igual ou superior a 60 anos e submetidos a transplante renal com doador falecido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Os pacientes elegíveis foram randomizados no momento do transplante e seguidos por 12 meses de março de 2013 a outubro de 2015. O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa local sob o número 16966913.6.0000.5411 e registrado no Clinical Trials sob o número: NCT02683291. A admissão ao estudo foi feita mediante a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido no momento do transplante renal (Anexo I).

Randomização

Os pacientes elegíveis foram incluídos no estudo na razão de 1:1. A randomização foi realizada por blocos de 10 pacientes, por grupo de tratamento, gerado por software validado acessível no website www.randomization.com. O sigilo da randomização foi garantido por envelopes opacos de forma a impedir que os pesquisadores responsáveis pela inclusão dos pacientes não pudessem prever para qual grupo o paciente foi alocado.

CrITÉRIOS de Inclusão

Foram considerados elegíveis no momento do transplante aqueles que preencheram os seguintes critérios:

- 1- Idade maior ou igual a 60 anos
- 2- Ter sido submetido a transplante renal com doador falecido.

CrITÉRIOS de Exclusão

Foram excluídos:

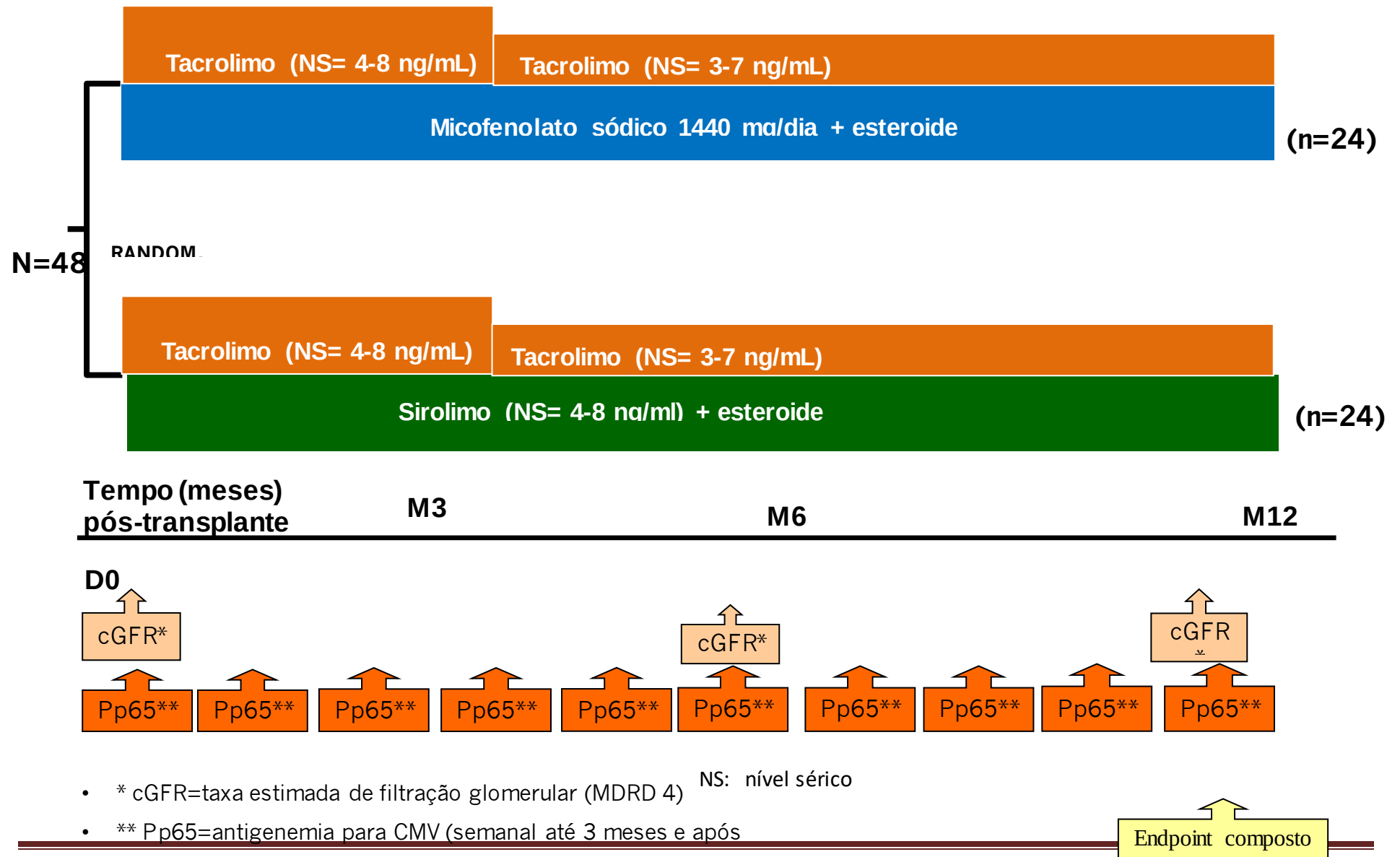
- 1- Receptores de múltiplos órgãos
- 2- Doadores ABO incompatíveis; doadores de coração parado; ou ainda aqueles com doadores com idade inferior a 5 anos ou superior a 65 anos.
- 3- Pacientes com Índice de Massa Corpórea (IMC) > 35

Intervenção

Grupo controle (Micofenolato): Tacrolimo (começando com 0,1 mg/kg/dia dividido em duas tomadas ajustadas segundo nível sérico objetivando níveis de 4-8 ng/ml até o terceiro mês e 3-7 ng/ml do terceiro ao término do estudo), micofenolato sódico 1440 mg/dia dividido em duas tomadas e prednisona 30 mg/dia (no primeiro mês com reduções semanais até atingir 5 mg/dia ao fim do terceiro mês). Basiliximab 20 mg no dia do transplante e no quarto dia. Pacientes com painel de reatividade maior que 50% receberam Timoglobulina (imunoglobulina humana antitimócitos) em substituição ao Basiliximab na dose de 1 mg/kg/dia por 5 dias. Foi aceito a redução da dose do micofenolato sódico até 720 mg/dia devido a possíveis efeitos colaterais da droga (Figura 1).

Grupo Tratamento (Sirolimo): Tacrolimo (começando com 0,1 mg/kg/dia dividido em duas tomadas ajustadas segundo nível sérico objetivando níveis de 4-8 ng/ml até o terceiro mês e 3-7 ng/ml do terceiro ao término do estudo), sirolimo 2 mg/dia (ajustado segundo nível sérico objetivando níveis de 4-8 ng/ml em todo período do estudo) e prednisona 30 mg/dia (no primeiro mês com reduções semanais até atingir 5 mg/dia ao fim do terceiro mês). Basiliximab 20 mg no dia do transplante e no quarto dia. Pacientes com painel de reatividade maior que 50% receberão Timoglobulina (imunoglobulina humana antitimócitos) em substituição ao Basiliximab na dose de 1 mg/kg/dia por 5 dias (Figura 1).

Figura 01- Delineamento do Estudo transplante renal com paciente idoso



Níveis séricos dos imunossupressores

As doses do inibidor da via da calcineurina (tacrolimo) utilizadas no presente estudo seguem as recomendações do estudo ELITE-SYMPHONY³⁹ visando minimização da imunossupressão. As doses de tacrolimo no estudo SYMPHONY estão entre 3-7 ng/ml junto com micofenolato e indução com bloqueadores do receptor da interleucina 2. Utilizamos a dose de 4-8ng/ml até o terceiro mês e após 3-7 ng/ml até o fim do estudo conjuntamente com bloqueadores do receptor da interleucina 2 (Basiliximab).

A administração simultânea de tacrolimo com sirolimo mostrou-se segura⁴⁰ e a dose preconizada de sirolimo quando administrado conjuntamente com inibidores de calcineurina deve ser menor. A dose de 2 mg/dia juntamente com tacrolimo mostrou-se a melhor dose inicial segundo o estudo de Vitko e colaboradores mantendo níveis séricos em torno de 4 ng/ml⁴¹. No presente estudo utilizamos a dose de fixa de 2 mg/dia objetivando níveis séricos de 4-8 ng/ml em conjunto com tacrolimo também em doses reduzidas.

Profilaxia contra infecções

Todos os pacientes receberam sulfametoxazol + trimetoprim por 6 meses após o transplante. A estratégia adotada para o citomegalovírus foi a monitorização preemptiva através de antigenemia pp65.

Desfecho Primário (Incidência de Infecção por CMV)

A avaliação da incidência de infecção por citomegalovírus foi feita através de antigenemia semanalmente do primeiro ao terceiro mês e após mensalmente até o término do estudo. A técnica utilizada foi a antigenemia pp65 por imunofluorescência com pesquisa em sangue periférico coletado no mesmo dia da análise. Foi considerada positividade qualquer valor diferente de zero. Para os casos positivos foi feito tratamento com ganciclovir 5 mg/kg/dia de 12/12h ajustado para função renal pelo período mínimo de 14 dias ou até uma semana após a negatificação da antigenemia.

Desfechos secundários

A avaliação da função renal foi feita através da creatinina sérica e pela estimativa da taxa de filtração glomerular utilizando a fórmula 4 do MDRD. Conjuntamente nas avaliações foram feitas dosagens dos eletrólitos, índice albuminúria/creatininúria, cultura de urina e hemograma em todas as avaliações segundo a sequência: Avaliações semanais do primeiro ao segundo mês, quinzenais do terceiro ao sexto mês e mensais até o término do estudo. Dosagens de colesterol total e frações foram feitas mensalmente.

Foram avaliados a sobrevida do paciente e sobrevida do enxerto óbito censurado. Foram analisados o número de episódios de rejeição aguda comprovados por biópsia e a incidência de retardo de função do enxerto. Na ocorrência de disfunção

do enxerto com suspeita de rejeição foi feita ultrassom renal doppler e se indicado biópsia renal do enxerto.

Foram analisados a incidência dos principais efeitos colaterais tais como: dislipidemia através do colesterol total e triglicérides, a incidência de diabetes após o transplante e a taxa de infecção de ferida operatória.

Variáveis Clínicas Coletadas

Dados dos Doadores

Foram coletados os seguintes dados dos doadores falecidos: idade, sexo, raça, comorbidades (hipertensão, diabetes, doenças infecciosas), função renal (creatinina no momento da captação), causa morte, uso de drogas vasopressoras e biópsia do enxerto quando disponível.

Dados dos Receptores

Foram coletados os seguintes dados dos receptores: idade, sexo, raça, causa da doença renal, comorbidades (hipertensão, diabetes, presença de doenças vasculares), tempo de diálise, modalidade de terapia substitutiva, história de transplante prévio, sorologias para Hepatite B e C, HIV, CMV, painel de reatividade e número de incompatibilidades do sistema HLA (“mismatches”).

Periodicidade das avaliações clínicas

No início da randomização, semanalmente após a alta hospitalar por 2 meses e após mensalmente até 1 ano todos os pacientes foram submetidos a: avaliação clínica com exame físico completo, antropometria, aferição de pressão arterial e frequência cardíaca. Também foram feitas análises bioquímicas com dosagem de creatinina, clearance de creatinina estimado pela fórmula 4 do MDRD, lipidograma, hemograma completo, dosagem de sirolimo e/ou tacrolimo, urinálise, cultura de urina e índice albuminúria/creatininúria. Foram avaliados no decorrer do estudo a ocorrência de retardo da função do enxerto, ocorrência de rejeição comprovada por biópsia, creatinina sérica, níveis glicemia, colesterol total e frações e índice albuminúria/creatininúria. Ocorrências de eventos cardiovasculares e infecção por citomegalovírus.

Metodologia da Antigenemia para CMV

Foram coletados 4 ml de sangue periférico ou 8 ml de pacientes com leucopenia em tubo contendo EDTA. As amostras foram enviadas imediatamente ao laboratório e conservadas em temperatura ambiente (20-25°C), sendo processados dentro de 6-8 horas após a coleta. O primeiro passo da técnica envolve a lise celular do sangue periférico. Assim, o “reagente A” do CMV Brite Turbo® (DPM diagnóstica) foi diluído 1:10 com água destilada e resfriada (a 4°C), 1 ml de sangue foi misturado com

14 ml da solução lise diluída em tubos cônicos com capacidade 15 ml e incubada por 10 minutos, centrifugado por 4 minutos a 3000 rpm e o sobrenadante foi descartado e as células concentradas (leucócitos) foram ressuspensas em 10 ml de solução tampão PBS (*"phosphate-buffered saline"*) e centrifugado por 4 minutos. O sobrenadante foi descartado e as células foram ressuspensas em 1 ml de PBS e contadas usando um contador de células automático. A concentração foi ajustada a 200 células/ml usando como diluente o PBS. Em seguida, 100 µl da suspensão de 200 células/ml foram centrifugadas por 5 minutos por 1200 rpm em lâminas de vidro em citocentrífuga. No mínimo 3 lâminas são preparadas por amostra de pacientes (2 para o teste e 1 adicional para backup). As lâminas permanecem secando por 5 minutos. As lâminas podem ficar em temperatura ambiente antes da fixação. A área contendo as células na lâmina foi circulada com uma caneta hidrofóbica (DAKO-PEN). Para fixação, "Reagente B e C" foram diluídos 1:5 em PBS. As lâminas são imersas na solução B por 5 minutos protegidas da luz e lavadas por 5 minutos em PBS e então imersas na solução C por 1 minuto e lavadas por 5 minutos em PBS. As lâminas controle do kit são hidratadas em PBS por 1-2 minutos. Uma lâmina por vez é removida da solução e a área em torno da concentração de células é cuidadosamente seca. Em seguida, 35 µl da solução contendo anticorpos monoclonais C10/C11 ("Reagente D") é aplicado e incubado por 20 minutos a 37°C. Depois as lâminas são lavadas por 5 minutos em PBS. Uma lâmina por vez é removida da solução e a área em torno da concentração de células é cuidadosamente seca. O "Reagente E" é aplicado e incubado por 20 minutos a 37°C. Depois as lâminas são lavadas por 5 minutos em PBS. Uma lâmina por vez é removida da solução e a área em torno da concentração de células é cuidadosamente seca aplica-se tampão glicerina e a lamínula. Leucócitos com antigenemia positiva para

citomegalovírus apresenta padrão homogêneo verde-maçã quando visualizado em microscópio de imunofluorescência (Figura 02). A leitura das lâminas foram realizadas por dois observadores.

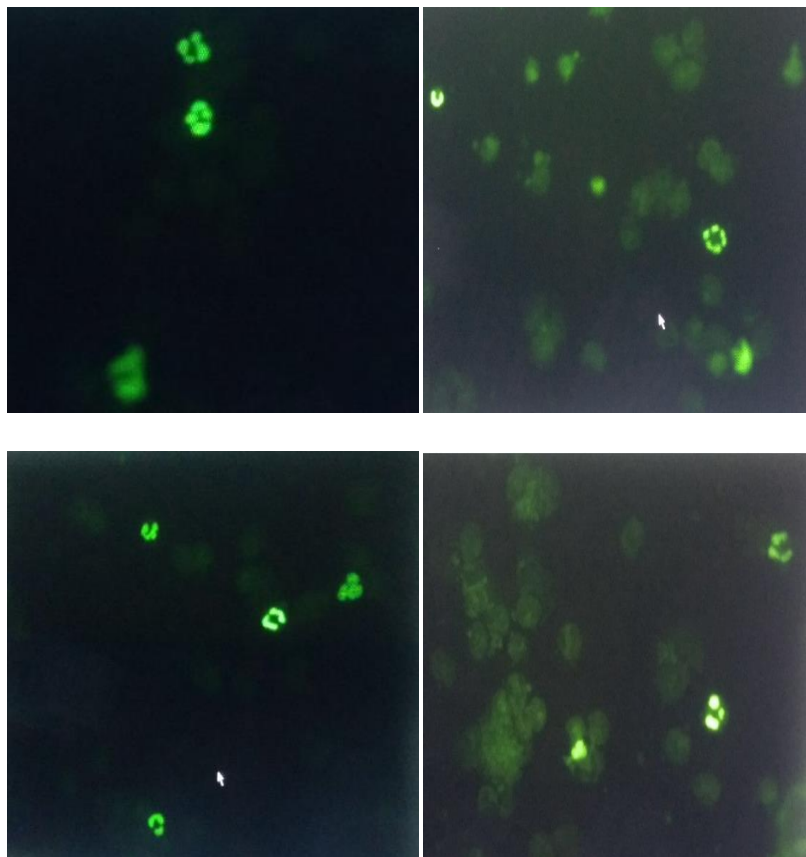


Figura 02. Exemplo de campo de antigemia por citomegalovírus pela técnica de imunofluorescência pp65. As figuras mostram leucócitos com padrão homogêneo verde-maçã quando visualizados em microscópio de imunofluorescência (IF 40x).

Análises Estatísticas

Tamanho da amostra

O tamanho amostral foi calculado considerando-se o desfecho primário de redução da incidência de infecção por citomegalovírus ao fim de 12 meses de estudo. Assim consideramos uma redução na incidência de CMV de 25% e considerando um $\alpha=0,05$ e $\beta=0,10$ obtivemos um número total de 20 pacientes por grupo. Acrescentando 15% de perdas obtivemos um número total de participantes estimado em 46.

Dentre as variáveis contínuas foi utilizado o test t para as paramétricas (comparando os dois grupos) e o teste de Mann-Whitney para as não paramétricas (comparando os dois grupos). Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriados. A análise de sobrevida foi feita pela curva de Kaplan-Meier utilizando-se como comparador o log-rank test. Para a sobrevida do enxerto considerou-se a sobrevida censurado o óbito. Para as análises de medidas repetidas (creatinina, Clearance de creatinina, proteinúria e perfil lipídico) no decorrer dos meses foi utilizada a análise de modelos lineares mistos (“linear mixed models”). Foram consideradas as medidas repetidas no decorrer de 4 avaliações (1, 3, 6 e 12 meses) utilizando-se como variável dependente a medida de estudo e como fator fixo o tempo e o grupo (micofenolato ou sirolimo). Foi construída análise multivariada de regressão logística binária para os fatores de risco associados a infecção por citomegalovírus (CMV). Considerou-se como variável dependente a infecção por CMV e como covariáveis a idade do receptor, o grupo (sirolimo e

micofenolato), a presença de retardo da função do enxerto e o tipo de terapia de indução. Para avaliar os fatores associados a função renal aos 12 meses foi construída análise de regressão linear tendo como variável dependente o clearance de creatinina aos 12 meses e cofatores o grupo, a idade do receptor, o painel, o tipo de indução e a incidência de infecção por CMV. O nível de significância de $p < 0,05$. O software utilizado foi o SPSS versão 20.

RESULTADOS

RESULTADOS

Foram alocados de forma consecutiva todos os paciente maiores de 60 anos que consentiram em participar do estudo. Foram randomizados 46 pacientes sendo excluídos: 2 pacientes que não transplantaram por presença de infecção (um caso de infecção do trato urinário e um caso de herpes-zoster) assim analisados um total de 44 casos.

Quanto as características basais dos dois grupos não houve diferenças quanto a idade sendo a média de 65 ± 4 anos para o grupo micofenolato e 66 ± 4 anos no grupo sirolimo. A maior parte dos casos em ambos os grupos eram do sexo masculino e da raça branca. Houve predominância de hipertensão arterial e diabetes como causa da doença de base correspondendo a aproximadamente 60% dos casos em ambos os grupos (Tabela 01). O painel de reatividade classe I foi baixo com a mediana 0 [0–0] no grupo micofenolato e 0 [0–0] no grupo sirolimo.

A indução predominante foi feita com basiliximab e todos os casos foram transplantados com doador falecido. Quanto as características do doador também não houve diferenças estatísticas com relação a média de idade (41 anos em ambos os grupos) e predominância de causa morte por traumatismo cranioencefálico (TCE) em ambos os grupos (Tabela 01).

Tabela 01. Características Basais da População e dados do doador em transplantados renais idosos em relação ao grupos micofenolato e sirolimo.

Características do Receptor	Micofenolato (n=23)	Sirolimo (n=21)	p
Idade (anos)	65±4	66±4	0,35
Sexo Masculino	78,3%	76,2%	0,87
Raça Branca	78,3%	85,7%	0,52
IMC (kg/m ²)	25,25±2,6	25,49±8,3	0,82
Tempo Diálise (meses)	27,8 [20,4-47,8]	30,6 [21,4-58,9]	0,69
Doença de HAS	30,4%	57,1%	0,38
Base DM	39,1%	19,0%	
GNC	8,7%	9,5%	
Indeterminada	13,0%	4,8%	
Outras	8,7%	9,5%	
Retransplante (%)	0	4,8%	0,29
Painel (%)	0 [0-0] {0-88}	0 [0-0] {0 -57}	0,12
Mismatches (n)	3 [2-3]	3 [2-3]	0,18
Indução Basiliximab	91,3%	81,0%	0,31
Timoglobulina	8,7%	19,0%	
Doador Falecido	100,0%	100,0%	1,0
CMV IgG Positivo	100%	95%	0,9
Características do Doador			
Idade Doador (anos)	41±12	41±11	0,85
Causa TCE	47,8%	38,1%	0,48
Morte cerebrovascular	47,8%	47,6%	
Doador Outros	4,3%	14,3%	
Creatinina Doador (mg/dl)	1,58±0,8	1,61±1,1	0,98
CMV IgG Positivo	100%	100%	1,0

Dados expressos em média ± desvio padrão; mediana [percentil 25% e percentil 75%] e mediana [percentil 25% e percentil 75%] {valor mínimo e valor máximo}

IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes; GNC: glomerulonefrite crônica; CMV: citomegalovírus; IgG: imunoglobulina G; TCE: traumatismo cranioencefálico

Observamos uma taxa de retardo de função do enxerto de 60,9% no grupo micofenolato e 57,1% no grupo sirolimo sem diferenças estatísticas. O tempo de alta foi semelhante entre os grupos. As taxas de rejeição comprovadas por biópsia foram

baixas e não diferentes entre os grupos. A creatinina, o clearance de creatinina e a proteinúria com 30 dias após o transplante foram semelhantes entre os grupos (Tabela 02). O óbito ocorreu em 4,3% no grupo micofenolato (n=1) e em 10,5% (n=2), $p=0,49$ no grupo sirolimo. Um paciente do grupo micofenolato faleceu de causa indeterminada com 2 meses de transplante com o enxerto funcionando. No grupo sirolimo tivemos dois óbitos: um com um mês após transplante de causa indeterminada (possível cardiovascular); e outro com 6 meses devido choque séptico após hérnia encarcerada. As taxas de infecção de ferida operatória e diabetes após o transplante também não foram diferentes entre os grupos (tabela 2).

Desfecho Primário (Infecção por Citomegalovírus)

Houve maior incidência de infecção por CMV no grupo micofenolato (60,9% no grupo micofenolato e 16,7% no grupo sirolimo, $p=0,004$) (figura 03). Pertencer ao grupo micofenolato conferiu um risco relativo de 3,54 [1,2 – 10,3] vezes maior para desenvolver infecção por CMV. A análise multivariada mostrou que cada aumento na idade do receptor aumenta o risco em 1,5 vezes para o desenvolvimento de CMV. Pertencer ao grupo micofenolato, nesta análise, aumentou em 81,7 vezes o risco de infecção por CMV (Tabela 3).

O número mediano da antigenemia ao diagnóstico no grupo micofenolato foi de 11 células [5 – 64] e no grupo sirolimo a mediana foi 0 [0 -2], $p<0,0001$. (figura 04). O grupo micofenolato teve na mediana 2 [1-3] episódios de infecção por CMV contra apenas 1 [0-1] episódio na mediana do grupo sirolimo, $p=0,003$.

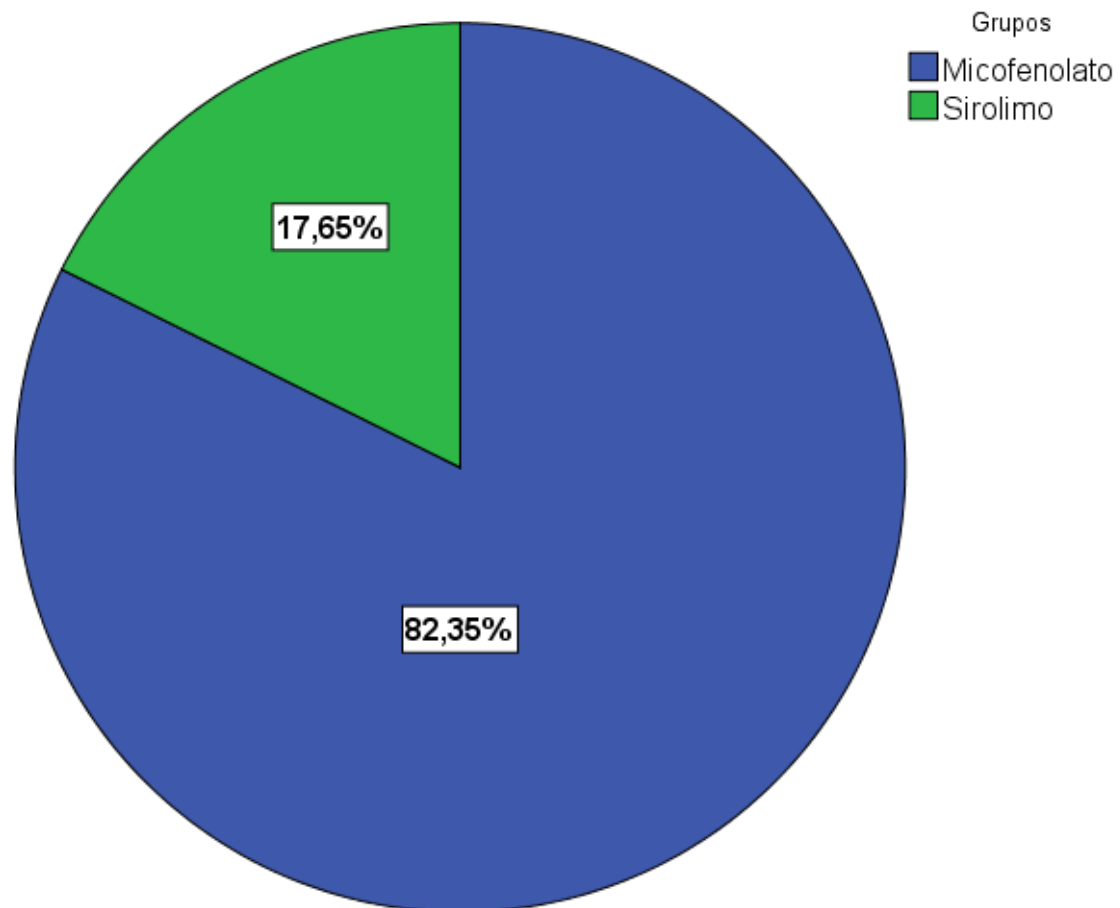


Figura 03. Percentagem de incidência de primeira infecção por citomegalovírus nos grupos micofenolato e sirolimo no transplante renal idoso. $p=0,004$ entre os grupos.

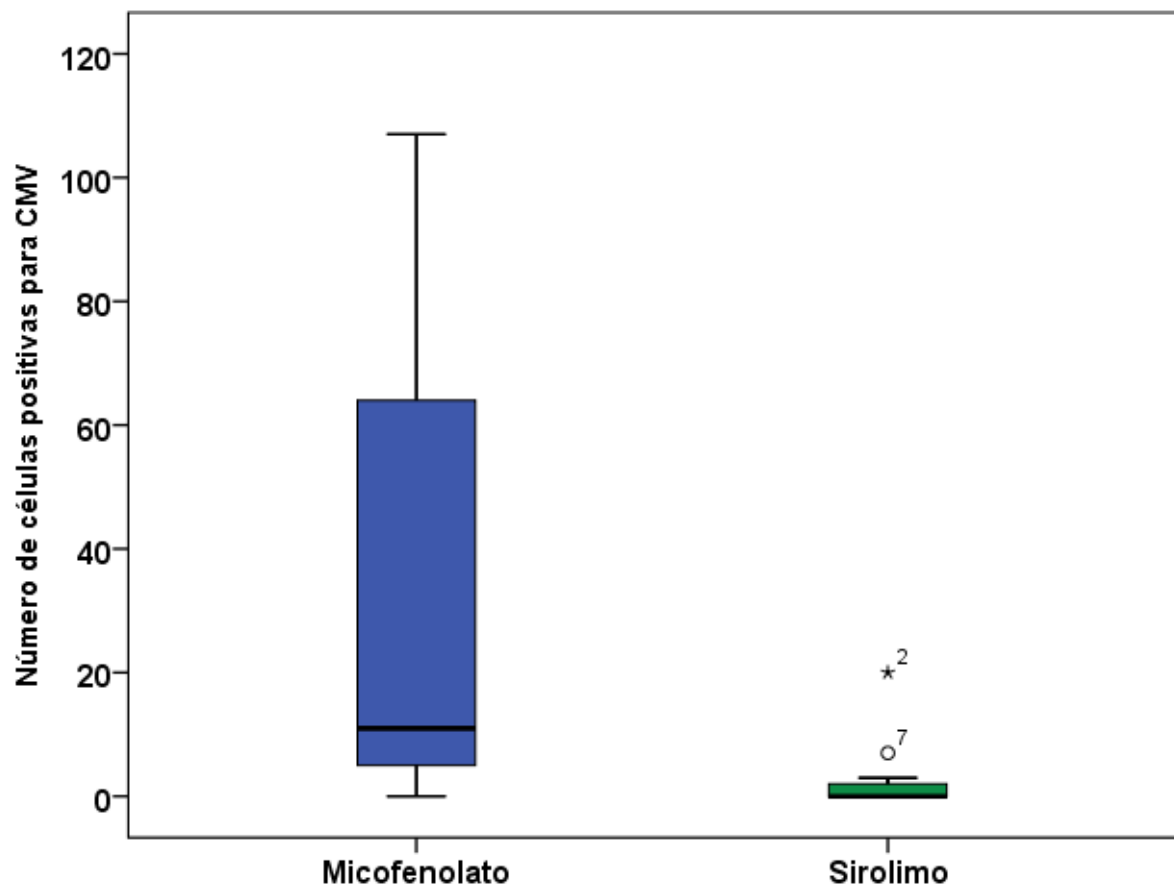


Figura 04. Número de células positivas para citomegalovírus na antigenemia pp65 ao diagnóstico nos grupos micofenolato e sirolimo. $P < 0,0001$ entre os grupos.

Tabela 2. Desfechos clínicos em transplantados renais idosos em relação ao grupos micofenolato e sirolimo.

	Micofenolato (n=23)	Sirolimo (n=21)	p
Rejeição Aguda+	0	4,8%	0,29
Retardo de Função do Enxerto	60,9%	57,1%	0,82
Tempo de Internação (dias)	15±7	18±11	0,26
Creatinina com 30 dias (mg/dl)	1,7±1,1	1,7±0,9	0,55
ClCreatinina com 30 dias (ml/min)	52±26	46±19	0,44
Proteinúria com 30 dias	0,37 [0,11-0,59]	0,36[0,22-1,25]	0,48
Óbito até 1 ano	4,3%	10,5%	0,49
Infecção por CMV	60,9%	16,7%	0,004*
Infecção de Ferida Operatória	28,6%	7,1%	0,14
Diabetes após Transplante	13%	23,8%	0,35

+ Comprovada por biópsia; * qui-quadrado

Dados expressos em média ± desvio padrão; mediana [percentil 25% e percentil 75%]

CMV: citomegalovírus

Tabela3. Análise multivariada de regressão logística dos fatores de risco associados a infecção por citomegalovírus em transplantados renais idosos.

	OR	95% C.I. para OR		p
		Inferior	Superior	
Idade do Receptor (anos)	1,566	1,081	2,268	0,018
Grupo Micofenolato	81,789	3,060	2186,447	0,009
Indução com Timoglobulina	0,044	0,001	1,807	0,099
Retardo Função enxerto	0,163	0,023	1,153	0,069

Variável dependente: infecção por citomegalovírus

A sobrevida do paciente em 12 meses não foi diferente entre os grupos com 97,6% no grupo micofenolato e 87,3% no grupo sirolimo, $p=0,65$. A sobrevida do enxerto óbito censurado em 12 meses foi de 100% no grupo micofenolato e 90,5% e no grupo sirolimo, $p=0,13$.

Pela análise de modelos mistos, avaliando a função renal no decorrer de um ano de seguimento, não observamos alterações da creatinina entre os grupos ($p=0,17$) e também no decorrer do tempo ($p=0,58$) (figura 5A). A média da creatinina ao fim de 12 meses foi de $1,2\pm0,29\text{mg/dl}$ no grupo micofenolato e $1,2\pm0,37\text{mg/dl}$ no grupo sirolimo, $p=\text{NS}$. Quando avaliamos a função renal pelo $\text{Cl}_{\text{creatinina}}$ ao fim de 12 meses a média foi de $60,8\pm15,37\text{ml/min}$ no grupo micofenolato e $60,8\pm17\text{ml/min}$ no grupo sirolimo, $p=\text{NS}$. Não houve diferença da função renal em relação ao tempo ($p=0,1$) e em relação aos grupos ($p=0,18$) (figura 5B).

Quando avaliamos a proteinúria ao fim de 12 meses a média foi de $0,22\pm0,7\text{mg/mg}$ no grupo micofenolato e $0,20\pm0,37\text{mg/mg}$ no grupo sirolimo, $p=\text{NS}$. Houve melhora da proteinúria em relação ao tempo em ambos os grupos com melhora do primeiro mês em relação aos demais ($p=0,04$) sem diferenças entre os grupos ($p=0,32$) (figura 5C).

Na análise multivariada de fatores associados a melhor clearance de creatinina aos 12 meses por regressão linear apenas a idade do doador foi um fator independente de pior evolução ($\beta=-0,378$ e $p<0,0001$) (Tabela 4).

Tabela 4. Análise multivariada de regressão linear dos fatores de risco associados a função renal aos 12 meses em transplantados renais idosos.

	Coeficientes não padrão B Erro padrão B		Coeficientes padrão Beta	t	p
Grupo	-4,785	4,235	-0,108	-1,130	0,261
Idade Doador (anos)	-0,725	0,158	-0,378	-4,598	0,000
Painel	0,300	0,158	0,253	1,895	0,060
CMV	-0,875	4,275	-0,019	-0,205	0,838
Indução	-5,500	9,293	-0,078	-0,592	0,555

Variável dependente: Clearance de creatinina aos 12 meses

CMV: citomegalovírus

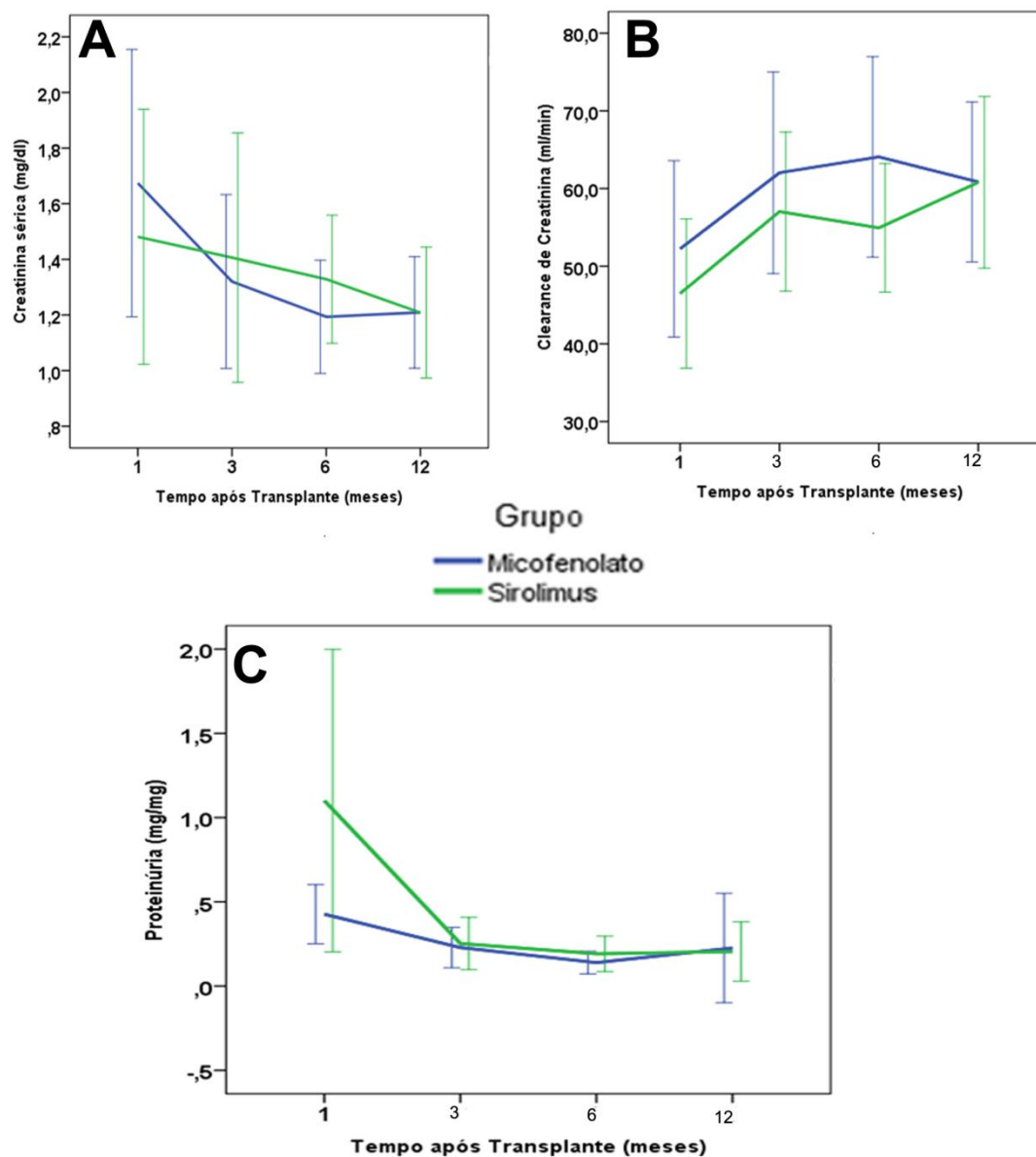


Figura 5. Dados evolutivos da creatinina (A), clearance de creatinina (B) e proteinúria (C) no decorrer dos meses após o transplante em pacientes transplantados renais idosos nos grupos micofenolato e sirolimo.

Quanto aos níveis séricos de imunossuppressores o grupo micofenolato atingiu os níveis pretendidos de tacrolimo com variações entre 4 a 8 ng/ml (figura 6A). A média da concentração de tacrolimo em todo período de estudo foi de $6,8 \pm 0,3$ ng/ml para o grupo micofenolato. O grupo sirolimo também atingiu os níveis pretendidos de tacrolimo com variações entre 4 a 7 ng/ml (figura 6B). A média da concentração do tacrolimo em todo período de estudo foi de $6,1 \pm 3,2$ ng/ml para o grupo sirolimo. Para os níveis séricos de sirolimo as concentrações atingiram os níveis esperados variando de 3 a 7,5 ng/ml (Figura 6C). A concentração média se sirolimo em todo o período foi de $6,2 \pm 0,24$ ng/ml.

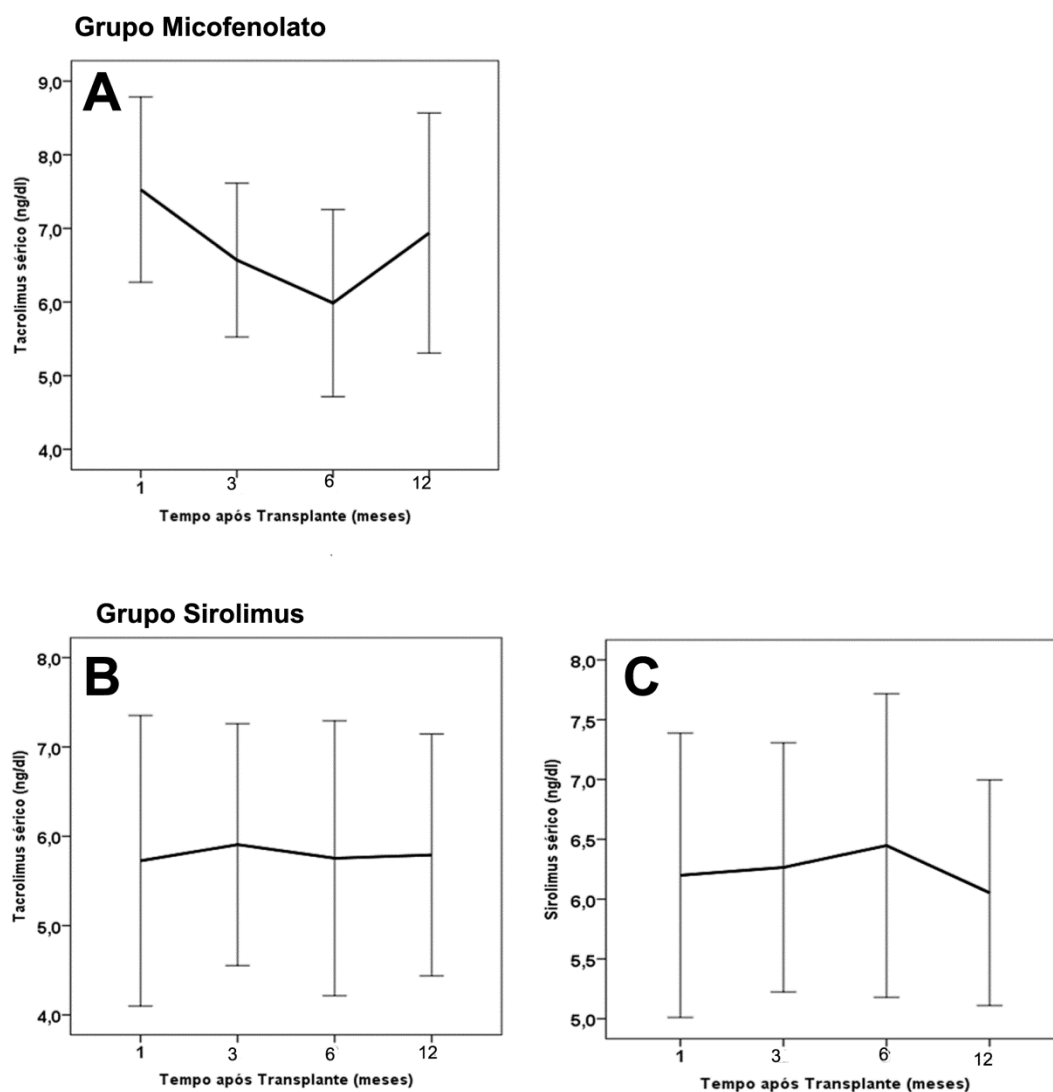


Figura 6. Concentrações séricas de imunossupressores (C0) no decorrer dos meses após o transplante em pacientes transplantados renais idosos nos grupos micofenolato e sirolimo. (A) concentração de tacrolimo no grupo micofenolato. (B) concentração de tacrolimo no grupo sirolimo e (C) concentração de sirolimo no grupo sirolimo.

Para o colesterol total a média ao fim de 12 meses foi de 149 ± 36 mg/dl no grupo micofenolato e $175,18 \pm 31,2$ no grupo sirolimo. O efeito do tempo não foi diferente ($p=0,13$) porém o colesterol total foi maior no grupo sirolimo ao longo do tempo em relação ao grupo micofenolato ($p=0,002$) (Figura 7A). O colesterol total foi na média $27,5 \pm 8,4$ mg/dl menor no grupo micofenolato pela análise de modelos lineares mistos, $p=0,002$

Para o HDL colesterol a média ao fim de 12 meses foi de $45 \pm 10,6$ mg/dl no grupo micofenolato e $58,5 \pm 27,3$ no grupo sirolimo. Houve redução do HDL com o passar do tempo ($p=0,048$). O HDL colesterol foi maior no grupo sirolimo ao longo do tempo em relação ao grupo micofenolato ($p<0,0001$) (Figura 7B). O HDL colesterol foi na média $13,1 \pm 83,7$ mg/dl menor no grupo micofenolato, $p<0,0001$.

Para o Triglicérides a média ao fim de 12 meses foi de $167,2 \pm 40,9$ mg/dl no grupo micofenolato e $173,2 \pm 78,2$ no grupo sirolimo. Não houve alteração do triglicérides com o passar do tempo ($p=0,25$) (Figura 7C) Também não houve diferenças do triglicérides entre os grupos no decorrer do tempo, $p=0,7$.

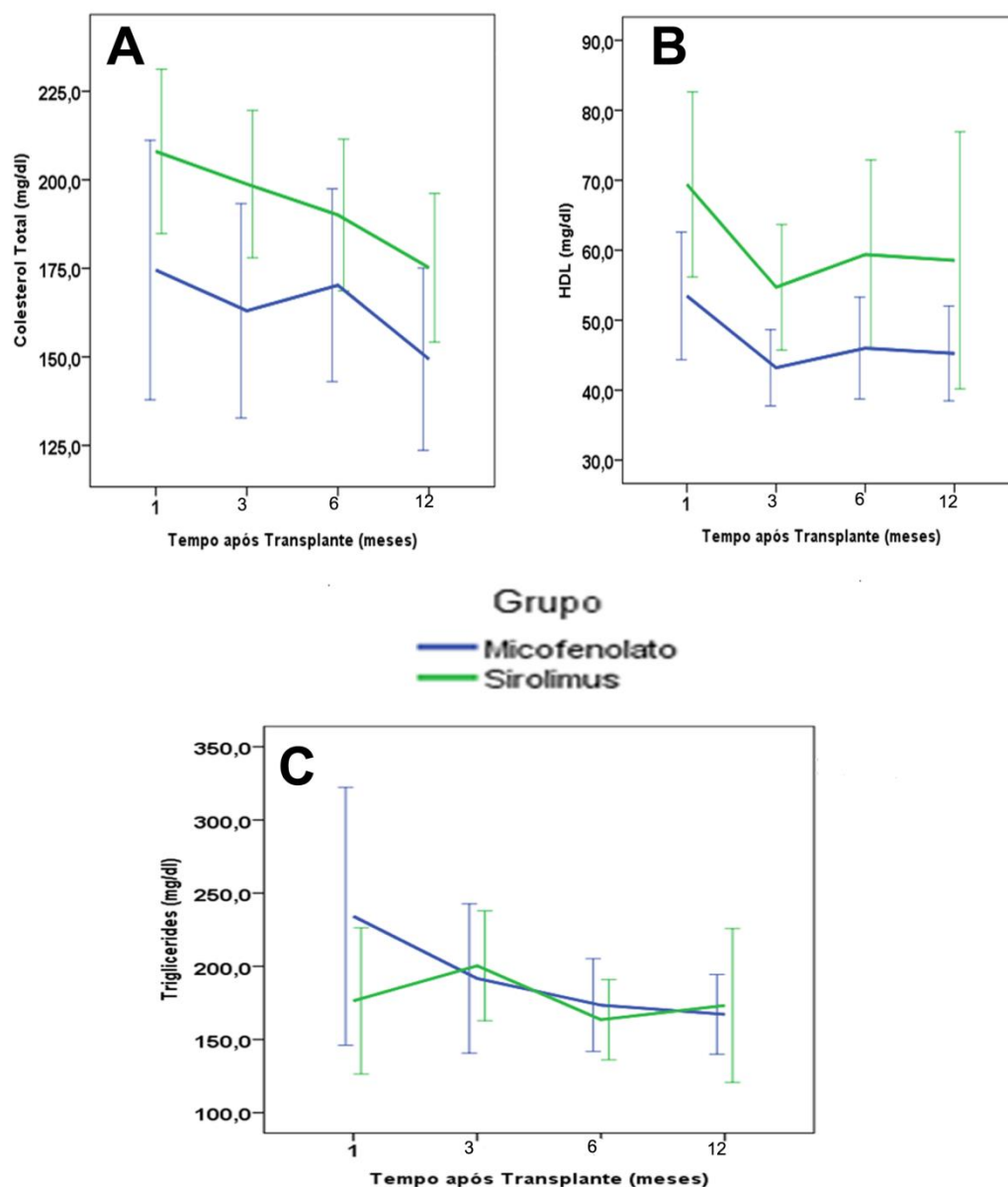


Figura 7. Perfil lipídico no decorrer dos meses após o transplante em pacientes transplantados renais idosos nos grupos micofenolato e sirolimo. (A) Colesterol Total (B) HDL colesterol e (C) triglicérides

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Neste estudo a incidência de infecção por citomegalovírus foi reduzida em 40% no grupo tacrolimo/sirolimo em comparação ao grupo tacrolimo/micofenolato em receptores de transplante renal idoso. Vários estudos prévios mostraram uma redução do risco para o desenvolvimento de infecção por CMV nos esquemas utilizando inibidores da m-TOR^{27,29,30}. Numa metanálise o autor considera dispensável a monitorização para CMV no grupo de pacientes em uso de inibidores da m-TOR seja em associação ou sem inibidores da via da calcineurina⁴². Outra metanálise de estudos utilizando m-TOR comparado com micofenolato junto com inibidores da calcineurina apontou que o uso de m-TOR reduziu o risco de infecção por CMV em 40%⁴³.

Uma possível explicação para este fato é que o uso de inibidores da m-TOR associam-se a maior contagem de células CD4+ e CD8+ específicas contra o CMV justificando um possível mecanismo de ação dos inibidores da m-TOR na prevenção de infecções por CMV⁴⁴. No presente estudo o grupo micofenolato esteve associado a um risco relativo de 3,52 vezes maior de infecção para CMV e este efeito foi ainda mais significativo na análise multivariada. A idade do receptor e o grupo micofenolato estiveram de forma independente associados as maiores taxas de infecção por CMV sendo o grupo micofenolato o maior fator de risco.

Neste estudo, as taxas de rejeição aguda comprovadas por biópsia, sobrevida do paciente e do enxerto e função renal aos 12 meses não foram diferentes entre os grupos. Estudos prévios comparando a combinação de tacrolimo com everolimo apontavam para semelhantes resultados de segurança^{13,14}. Outros estudos, no entanto

comparando a associação de tacrolimo com sirolimo mostram resultados inferiores com relação as taxas de rejeição e maiores taxas de eventos adversos e descontinuidade¹⁵⁻¹⁷. No estudo de Gallon e colaboradores a combinação de tacrolimo e sirolimo mostrou-se inferior a combinação de tacrolimo com micofenolato em relação a sobrevida do enxerto e função renal ao fim de 36 meses que foi cerca de 10 ml/min inferior no grupo tacrolimo em associação ao sirolimo. Neste estudo os níveis séricos de tacrolimo foram em torno de 8-10 ng/ml nos primeiros 3 meses e concentrações de sirolimo de 7-10 ng/ml¹⁶ o que poderia, em teoria, potencializar a nefrotoxicidade do inibidor de calcineurina. De forma diferente no estudo de Sampaio e colaboradores a sobrevida do enxerto e rejeição aguda foram semelhantes nos grupos tacrolimo e micofenolato e nos grupos tacrolimo e sirolimo, no entanto, a combinação de tacrolimo com sirolimo resultou em maior creatinina sérica, maior proteinúria e dislipidemia¹⁷. Outro estudo multicêntrico randomizado que avaliou a eficácia e segurança do sirolimo em combinação a dose reduzida de tacrolimo e dose padrão de tacrolimo com sirolimo mostrou que a sobrevida do paciente, do enxerto e as taxas de rejeição foram semelhantes entre os grupos. A redução de 50% da exposição ao tacrolimo resultou em melhor função renal com a mesma eficácia da dose padrão de tacrolimo⁴⁵. Outro estudo com longo tempo de seguimento comparando tacrolimo com micofenolato contra tacrolimo com sirolimo sem prednisona mostrou melhor sobrevida do enxerto e função renal superior no grupo tacrolimo com micofenolato. As concentrações de tacrolimo neste estudo foram de 8-10ng/ml nos primeiros três meses⁴⁶. Em recente metanálise de estudos com inibidores da calcineurina associados a m-TOR comparados com associação com micofenolato apontam para maior perda do enxerto e taxas de função renal inferior no grupo

sirolimo bem como maior incidência de efeitos colaterais como dislipidemia e proteinúria. Nesta mesma metanálise a maior parte dos estudos incluídos contavam com maiores níveis de tacrolimo na ordem de 6-10 ng/ml⁴³. Assim a combinação de tacrolimo e sirolimo apresenta na literatura diferentes perfis de segurança sendo possivelmente inferior na população de transplantados com alto risco imunológico e segura na população de risco moderado a baixo. Para uma população de moderado risco associado a terapia de indução com basiliximab a manutenção de doses baixas de inibidores de calcineurina parece segura⁴⁷. Assim os estudos com baixa dosagem de tacrolimo (3-7 ng/ml) junto com baixas dosagens de sirolimo apontam para resultados melhores com taxas semelhantes de função renal^{45,48}. Já estudos com níveis mais elevado de tacrolimo e sirolimo apontam para resultados inferiores de função renal e sobrevida do enxerto^{16,46}. Não vimos diferenças na função renal, sobrevida do enxerto e paciente com níveis de tacrolimo entre 4-8 ng/ml e sirolimo nesta mesma faixa. Sugere-se que esta faixa seja uma combinação ideal para evitar rejeição e impedir a nefrotoxicidade⁴⁹. As análises de concentrações séricas efetivas do presente estudo mostram que a dose prescrita foi próxima da dose efetivamente utilizada.

Quanto aos principais eventos adversos relacionados aos inibidores da mTOR¹² não foram observadas diferenças neste estudo em relação a infecção de ferida operatória, incidência de retardo de função do enxerto, diabetes após o transplante, proteinúria, creatinina sérica e função renal ao longo de 12 meses. A proteinúria numericamente maior no grupo sirolimo no primeiro mês não apresentou diferenças em relação ao tempo bem como a função renal que mostrou níveis semelhantes entre os grupos. Já para o perfil lipídico houve maiores taxas de colesterol total no grupo sirolimo. A despeito do aumento dos níveis séricos de colesterol total em modelo

animal de camundongos *Knockout* para apolipoproteína E, a administração de sirolimo levou a redução da ateromatose²². Outro estudo em modelo animal de camundongos deficientes em receptores de LDL o uso de everolimo reduziu a aterosclerose aórtica a despeito do aumento dos lípides séricos²³. Assim, apesar do aumento dos níveis séricos do colesterol sugere-se que os inibidores de m-TOR poderiam prevenir a deposição de colesterol nas artérias tanto pela regulação da homeostase do colesterol quanto pela regulação da resposta inflamatória. A alteração da homeostase pode ser explicada pela redução da expressão dos receptores de lipoproteínas (LDL/VLDL e CD360) na parede das artérias e pelo aumento da expressão dos genes envolvidos com o clareamento do colesterol. As alterações na resposta inflamatória seriam responsáveis pela menor quimiotaxia de monócitos reduzindo a presença de macrófagos na íntima dos vasos. Estes fatores somados resultam num balanço negativo com menor formação de placas ateromatosas nas paredes das artérias²⁴. Este efeito poderia ser em parte explicado no presente estudo pelo aumento concomitante do colesterol total junto com o HDL colesterol no grupo sirolimo.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

O uso de sirolimo associado a tacrolimo em baixas doses comparado a micofenolato e tacrolimo em pacientes transplantado idosos mostrou significativa redução da infecção por citomegalovírus. Esta associação mostrou-se segura em relação a sobrevida do paciente, sobrevida do enxerto e rejeição comprovada por biópsia. As função renal ao fim de 12 meses foi semelhante entre os grupos e as principais complicações associadas aos m-TOR foram semelhantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. 2010 report of Brazilian dialysis census. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):442-7.
2. Knoll GA. Kidney Transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):790-7.
3. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093-109.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30.
5. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the scientific registry of transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-74.
6. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging*. 2001;18(10):751-9.

7. Danovitch GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation*. 2007;84(3):285-91.
8. Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Herrero JC. Immunosuppression in older renal transplant patients. *Drugs Aging*. 2000;16(4):279-87.
9. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*. 2006;(6):1111-31.
10. Meier-Kriesche HU, Morris JA, Chu AH, Steffen BJ, Gotz VP, Gordon RD, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2864-9.
11. Saxena R, Yu X, Giraldo M, Arenas J, Vazquez M, Lu CY, et al. Renal transplantation in the elderly. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(1):195-210.
12. Hernández D, Martínez D, Gutiérrez E, López V, Gutiérrez C, García P, et al. Clinical evidence on the use of anti-mTOR drugs in renal transplantation. *Nefrologia*. 2011;31(1):27-34
13. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. 2005;80(2):244-52.
14. Vítko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*.

2005;5(10):2521-30.

15. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1758-68.
16. Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1617-23.
17. Sampaio EL, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Felipe CR, Park SI, Casarini DE, et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Clin Transplant.* 2008;22(2):141-9.
18. McMullen JR, Sherwood MC, Tarnavski O, Zhang L, Dorfman AL, Shioi T, et al. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation.* 2004;109(24):3050-5.
19. Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):324-30.
20. Svensson M, Jardine A, Fellström B, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease after renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(4):393-400.

21. Paoletti E, Cannella G. Regression of left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: the potential role for inhibition of mammalian target of rapamycin. *Transplant Proc.* 2010;42(9 Suppl):S41-3.
22. Elloso MM, Azrolan N, Sehgal SN, Hsu PL, Phiel KL, Kopec CA, et al. Protective effect of the immunosuppressant sirolimus against aortic atherosclerosis in apo E-deficient mice. *Am J Transplant.* 2003;3(5):562-9.
23. Mueller MA, Beutner F, Teupser D, Ceglarek U, Thiery J. Prevention of atherosclerosis by the mTOR inhibitor everolimus in LDLR^{-/-} mice despite severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2008;198(1):39-48.
24. Andrés V, Castro C, Campistol JM. Potential role of proliferation signal inhibitors on atherosclerosis in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; (21 Suppl 3):14-7.
25. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2001;59(4):1539-43.
26. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):118-26.
27. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation.* 2006;81(9):1234-48.

28. Fortun J, Martin-Davila P, Pascual J, Cervera C, Moreno A, Gavalda J, et al. Immunosuppressive therapy and infection after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(5):397-405.
29. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced incidence of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving everolimus and reduced tacrolimus doses. *Am J Transplant.* 2015; 15(10):2655-64.
30. Ozaki KS, Câmara NO, Galante NZ, Camargo LF, Pacheco-Silva A. Decreased cytomegalovirus infection after antilymphocyte therapy in sirolimus-treated renal transplant patients. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(1):103-6.
31. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):1-17.
32. Lieberthal W, Levine JS. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2493-502.
33. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med.* 2002;8(2):128-35.
34. Cullis B, D'Souza R, McCullagh P, Harries S, Nicholls A, Lee R, et al. Sirolimus-induced remission of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(5):67-72.

35. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004;77(5):760-2.
36. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance Immunosuppression with Target-of-Rapamycin Inhibitors is Associated with a Reduced Incidence of De Novo Malignancies. *Transplantation*. 2005; 80(7):883-9.
37. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant*. 2004;18(4):446-9.
38. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1385-93.
39. Van den Hoogen M, Hilbrands L. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2519.
40. McAlister VC, Mahalati K, Peltekian KM, Fraser A, MacDonald AS. A clinical pharmacokinetic study of tacrolimus and sirolimus combination immunosuppression comparing simultaneous to separated administration. *Ther Drug Monit*. 2002;24(3):346-50.

41. Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyllönen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. *Am J Transplant*. 2006;6(3):531-8.
42. Andrassy J1, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012;94(12):1208-17.
43. Xie X, Jiang Y, Lai X, Xiang S, Shou Z, Chen J. mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015; 16:91.
44. Havenith SH, Yong SL, Van Donselaar-van der Pant KA, van Lier RA, ten Berge IJ, Bemelman FJ. Everolimus-treated renal transplant recipients have a more robust CMV-specific CD8+ T-cell response compared with cyclosporine- or mycophenolate-treated patients. *Transplantation*. 2013; 95(1):184-91.
45. Russ, GR, Campbell S, Chadban S, Eris J, O'Connell PO, Pussel B, et al. Reduced and standard target concentration tacrolimus with sirolimus in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2003;35 Suppl 3:S115-117.
46. Chhabra D, Skaro AI, Leventhal JR, Dalal P, Shah G, Wang E, et al. Long-Term kidney allograft function and survival in prednisone-free regimens: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Clin J Am Soc*

Nephrol. 2012; 7(3):504-12.

47. Nashan B. Induction therapy and mTOR inhibition: minimizing calcineurin inhibitor exposure in de novo renal transplant patients. Clin Transplant. 2013;27 Suppl 25:16-29.
48. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. Transplant Rev. 2013; 27(4):97-107.
49. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics, exposure–response relationships, and clinical outcomes. Transpl Immunol. 2014;31(1):22-32.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você realizará uma cirurgia de transplante de rim. Após essa cirurgia você receberá medicamentos chamados imunossupressores para evitar que rejeite o rim transplantado. Geralmente utilizamos a combinação de 3 medicamentos imunossupressores, sendo o tratamento padrão realizado com Tacrolimo (Tacrolimo®), Micofenolato Sódico (Myfortic®) e Prednisona (Meticorten®). Porém há novas medicações disponíveis no mercado como é o caso do Sirolimo (Rapamune®), que pode ser utilizado em substituição ao Micofenolato Sódico (Myfortic®) e que parece ter efeitos benéficos no coração do paciente, redução das infecções virais e diminuição da chance de desenvolver câncer de pele principalmente em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos.

Você está sendo convidado a participar de um estudo em que estaremos avaliando os benefícios que o Sirolimo (Rapamune®) traz em comparação ao Micofenolato Sódico (Myfortic®) no paciente transplantado renal quanto à diminuição do tamanho do coração, das placas de gordura do organismo, da incidência de câncer de pele e de infecção pelo citomegalovírus.

Para avaliar o real benefício desta medicação nos quesitos citados acima, será realizado um estudo no Hospital das Clínicas de Botucatu – UNESP. No momento do transplante você será convidado a participar deste estudo e se concordar em participar será imediatamente sorteado para integrar um dos seguintes grupos:

- GRUPO 1: Tacrolimo, Micofenolato sódico e prednisona
- GRUPO 2: Tacrolimo, Sirolimo e prednisona

O estudo durará aproximadamente 12 meses.

Não assine este termo de consentimento a não ser que você tenha tido a oportunidade de fazer perguntas e de receber respostas que esclareçam todas as suas dúvidas. Se escolher assinar e participar, uma cópia deste documento será entregue a você.

Gostaríamos que antes de optar por participar ou não do estudo, você esteja ciente que:

- A participação neste estudo é inteiramente voluntária. Você pode recusar-se a participar nesta pesquisa ou poderá desistir de sua participação em qualquer momento. Sua decisão não resultará na perda dos benefícios ou tratamento médico para o qual estava designado.

- O grupo de pesquisadores pode encerrar o estudo antes do período previamente determinado (aproximadamente 12 meses) se durante o mesmo for identificado qualquer situação de risco para o paciente relacionado à droga em estudo

-Os procedimentos planejados são semelhantes aos procedimentos de rotina de todos os pacientes transplantados, com realização de avaliação clínica habitual envolvendo exame físico, revisão de sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca) e exames de sangue. Serão coletados aproximadamente 30 ml de sangue (cerca de 2 colheres de sopa) em todas as visitas. Também será coletado exame de urina tipo I e índice proteinúria/creatininúria. As visitas clínicas e coletas de sangue ocorrerão com 1, 3, 6 após o transplante renal. Você será instruído a anotar a quantidade de medicação de estudo que toma por dia.

- Os riscos associados à coleta de sangue são: hemorragia, lesão com hematoma, inchaço ou infecção no local de onde o sangue foi colhido. Todos os cuidados serão tomados para diminuir esses riscos.

- Além da avaliação clínica habitual, você será submetido a 3 exames dermatológicos completos, realizado por dermatologista deste serviço, sendo as avaliações durante a internação para o transplante renal, 6 e 12 meses após o transplante renal. Também serão realizados 3 exames de ultrassom Doppler de carótidas e ecocardiograma, sendo o primeiro durante a internação para o transplante e os demais com 6 e 12 meses após o transplante.

-Se você optar por participar deste estudo, terá suas consultas de rotina realizadas em ambulatório específico para os pacientes integrantes do estudo, realizado às quintas-feiras na secretaria de transplante renal.

-Todos os medicamentos desse estudo são aprovados no Ministério da Saúde do Brasil para uso em transplantes renais e são amplamente utilizados pelos transplantadores brasileiros.

-Qualquer informação importante, que for obtida no decorrer deste estudo, que possa influenciar a sua vontade de continuar participando neste estudo, lhe será comunicado.

-Não existe benefício direto na sua participação nesse estudo. No entanto, acreditamos que o resultado desse estudo nos ajudará a escolher o melhor tratamento no futuro. Você não será pago por sua participação neste estudo.

-Sua identidade não será divulgada. Sua participação nesse estudo será confidencial. Somente pessoas envolvidas na pesquisa terão acesso aos seus registros.

-Se você tiver qualquer dúvida sobre o estudo, se precisar de quaisquer informações adicionais, ou ainda achar que sofreu algum dano relacionado à pesquisa, entre em contato a qualquer momento com os médicos: Dra. Christiane, Dr Luís Gustavo, Dra. Paula, Dr Henrique

ou Dra. Mariana no telefone (14) 3811-6547 e o Comitê de Ética em Pesquisa através do telefone (14) 3880-1608/1609.

-Todos os cuidados adequados serão tomados para garantir a sua segurança no decorrer deste estudo. Se você sofrer uma lesão durante este estudo, e sua lesão *for* um resultado direto dos efeitos do medicamento de estudo, o centro médico irá proporcionar o cuidado médico adequado sem qualquer despesa.

-Você não terá custos adicionais como resultado de sua participação nesta pesquisa médica. Todos os exames do estudo e testes laboratoriais de acompanhamento e os exames físicos realizados para esta pesquisa serão gratuitos durante sua participação.

-Em casos de emergência, favor contatar a qualquer momento o seu médico no telefone (14) 3811-6547 durante o horário comercial, ou procure o pronto socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP em qualquer horário.

Este termo de consentimento será assinado em duas vias, ficando uma delas com o paciente que assinar o termo.

CONSENTIMENTO

Eu, _____, li as informações acima e entendi o objetivo do estudo, assim como os riscos e benefícios esperados com minha participação nesta pesquisa clínica. Eu tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas, e todas as minhas perguntas foram respondidas. Assinando este termo, eu forneço meu consentimento informado em participar neste estudo e não abro mão de nenhum dos meus direitos como paciente. Eu receberei uma cópia datada e assinada deste termo de consentimento antes de iniciar qualquer avaliação ou procedimento de estudo.

Nome do paciente

Assinatura

Data

Nome da testemunha*

