UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Christiane Akemi Kojima

Eficácia e segurança do Sirolimus associado a Tacrolimus em baixas doses em paciente idoso transplantado renal

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em "Fisiopatologia em Clínica Médica" da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP) para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu

2016

Eficácia e segurança do Sirolimus associado a Tacrolimus em baixas doses em paciente idoso transplantado renal

Universidade Estadual Paulista - UNESP

Hospital das Clínicas de Botucatu

Programa de Fisiopatologia em Clínica Médica

2016

CHRISTIANE AKEMI KOJIMA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Eficácia e segurança do Sirolimus associado a Tacrolimus em baixas doses em paciente idoso transplantado renal

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em "Fisiopatologia em Clínica Médica" da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP) para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

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

Kojima, Christiane Akemi.
Eficacia e segurança do sirolimus associado a tacrolimus em paciente idoso transplantado renal / Christiane Akemi Kojima. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade
Capes: 40101134

1. Rins - Doenças. 2. Rins - Transplante. 3. Sirolimo. 4. Tacrolimo. 5. Idosos - Cirurgia. 6. Citomegalovírus.

Palavras-chave: Citomegalovirus; Idoso; Inibidor de m-TOR; Sirolimus; Transplante renal.

DEDICATÓRIA

DEDICO À TODOS AQUELES QUE ACREDITARAM QUE SERIA POSSÍVEL...

E ME APOIARAM EM TODOS OS MOMENTOS, SEM VOCÊS NADA SERIA.

AO MEU PAI JUSCELINO KOJIMA,

MEU MESTRE, MEU EXEMPLO, MEU HERÓI. QUERO SEMPRE SEGUIR SEUS PASSOS.

À MINHA MÃE ALBERTINA KOJIMA,

AMOR INCONDICIONAL QUE ME FORTALECE A CADA DIA.

AO MEU MARIDO ANGELO SCALDINI SALOMÃO,

FORTALEZA DE TODOS OS MOMENTOS, QUE A CADA DIA ADMIRO E AMO MAIS.ME FAZ SEMPRE QUERER SER MELHOR.

À MINHA PROFESSORA DRA MARIA FERNANDA ***(IN MEMORIAM),***

FONTE DE INSPIRAÇAO COMO MULHER E PROFISSIONAL, LIÇÃO DE VIDA.

“NAS GRANDES BATALHAS DA VIDA, O PRIMEIRO PASSO PARA VITÓRIA É O DESEJO DE VENCER! *(MAHATAMA GANDHI)”*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

AO MEU ORIENTADOR DR LUIS GUSTAVO,

PELA SIMPLICIDADE QUE TRANSFORMA AS BARREIRAS DO DIA A DIA EM OBSTÁCULOS TRANSPONÍVEIS E A PACIÊNCIA PARA LIDAR COM AS DIFICULDADES.

AOS COMPANHEIROS DA NEFROLOGIA: HONG, MARIANA, HENRIQUE, MARYANNE, PAULA, ÉRICA, SIMONE, GISELLE E ENZO.

SEM O ESTÍMULO DE VOCÊS NADA SERIA TÃO SATISFATÓRIO COMO FOI E NEM TÃO DIVERTIDO.

À MINHA FAMÍLIA,

MEU PORTO SEGURO, MINHA FONTE DE ENERGIA PARA CAMINHAR SEMPRE EM FRENTE.

AOS MEUS PROFESSORES DA NEFROLOGIA,

PROFUNDO AGRADECIMENTO PELA SAPIÊNCIA E BRILHANTISMO NA DIDÁTICA, AO MESMO TEMPO COM MUITO AFETO E ACOLHIMENTO.

À MINHA PARCEIRA DE RESIDÊNCIA DE NEFROLOGIA BEATRIZ,

AMIGA QUE SE TORNOU IRMÃ, LAÇOS INSEPARÁVEIS.

À EQUIPE DO TRANSPLANTE RENAL :ENFERMEIROS, TÉCNICOS DE ENFERMAGEM E SECRETÁRIAS,

ADMIRÁVEL O CARINHO E PROFISSIONALISMO QUE CUIDAM DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS.

AOS PACIENTES,

MUITO OBRIGADA PELA COLABORAÇÃO E CONFIANÇA.

RESUMO

RESUMO

KOJIMA CA. **Eficácia e segurança do sirolimus associado a tacrolimus em baixas doses em paciente idoso transplantado renal.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, 2016.

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 eficácia e segurança da combinação de tacrolimus e sirolimus em doses reduzidas comparada com a associação tacrolimus e micofenolato. **Métodos:** Estudo prospectivo randomizado de centro único comparando a combinação de tacrolimus e sirolimus em dose reduzida (grupo sirolimus) contra tacrolimus e micofenolato (grupo micofenolato). Foram incluídos todos os pacientes transplantados renais maiores de 60 anos. Foram avaliadas a sobrevida do paciente e enxerto, taxas de rejeição, função renal e incidência de infecção por citomegalovírus (CMV) 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 basiliximabe. O grupo micofenolato (n=23) e o grupo sirolimus (n=21) apresentaram sobrevida do paciente e enxerto censurado óbito respectivamente de 95,7% e 100% para o micofenolato e 79,6% e 90,5% para o sirolimus sem diferenças estatísticas. 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 sirolimus. A infecção por CMV ocorreu em 60,9% no grupo micofenolato e 16,7% no grupo sirolimus apresentando um risco relativo 3,54 [1,2 – 10,3] vezes maior no grupo micofenolato, p=0,004. **Conclusão:** No grupo de transplantados renais idosos a combinação de tacrolimus e sirolimus em doses reduzidas foi segura mantendo taxas semelhantes de função renal em 12 meses, rejeição e sobrevida do enxerto e paciente. As principais complicações associadas ao sirolimus foram semelhantes com exceção de maiores taxas de colesterol total. A incidência de CMV foi significativamente menor no grupo sirolimus.

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

ABSTRACT

KOJIMA CA. **Efficacy and safety of sirolimus associated with tacrolimus at low doses in elderly kidney transplant patients.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, 2016.

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 combination of tacrolimus and sirolimus in reduced dose in renal function comparing the combination tacrolimus and mycophenolate. **Methods:** A single-center prospective randomized study comparing the combination of tacrolimus and sirolimus in reduced dose (sirolimus group) against tacrolimus and mycophenolate (mycophenolate group). We included all kidney transplant patients over 60 years of age. We evaluated patient survival, biopsy prove acute rejection, renal function and incidence of cytomegalovirus (CMV) 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 sirolimus group (n = 21) had patient survival, and death censored graft survival respectively 95.7% and 100% for mycophenolate and 79.6% and 90.5% for the sirolimus without statistical differences. 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 sirolimus group.

CMV infection occurred in 60.9% and 16.7% in mycophenolate and sirolimus group respectively. The relative risk of CMV were 3.54 [1, 2 - 10.3] times greater in mycophenolate group, p=0.004. **Conclusion:** In the sample of elderly kidney transplant combining tacrolimus and sirolimus in low doses was safe keeping similar rates of renal function at 12 months, rejection and graft survival. The main complications associated with sirolimus were similar except for a higher total cholesterol rates. The incidence of CMV was significantly lower in the sirolimus group.

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

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO---------- 1

1.1HIPÓTESE DO ESTUDO----------10

2- OBJETIVOS ----------12

2.1-OBJETIVO PRIMÁRIO----------12

2.2-OBJETIVO SECUNDÁRIO (ENDPOINT INFECÇÃO POR CMV) ---12

3- PACIENTES E METODOS ----------14

POPULAÇÃO----------14

RANDOMIZAÇÃO----------14

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO----------15

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO----------15

DESFECHOS PRIMÁRIOS----------19

DESFECHOS SECUNDÁRIOS----------20

VARIAVÉIS CLÍNICAS----------20

ANÁLISE ESTATÍSTICA----------22

4- RESULTADOS----------24

5- DISCUSSÃO----------37

6- CONCLUSÃO----------42

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS----------43

8- ANEXOS----------48

1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida no decorrer dos últimos anos a doença renal crônica tem aumentado significantemente, 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 anos[1]. 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 mais[2].

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 dialítica[3].

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 60 anos ou mais[4- 5]. Assim, há incremento de 61 a 68% na sobrevida dos transplantados idosos em relação aos idosos em lista de espera [2,4]. Mesmo quando analisamos receptores mais idosos com idade acima de 70 anos

o transplante renal confere aumento da sobrevida em relação a permanecer em hemodiálise[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[2,6,7,8]. Este fato é decorrente 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 idade[6-7].

O esquema terapêutico mais utilizado atualmente é a combinação de inibidor e calcineurina com micofenolato e predinisona[9]. Embora exista questionamento se na população idosa o uso de micofenolato predisporia a maior risco de infecções em relação a azatioprina, estudos recentes apontam para o benefício da utilização de micofenolato pela menor taxa de rejeição e melhor sobrevida do enxerto[10].

Interessante opção terapêutica para esta população seriam os inibidores m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), classe de imunossupressores de uso recente nos transplantes renais. Seus potenciais benefícios seriam a redução do risco cardiovascular, de infecções e da incidência de neoplasias[11]. Os inibidores m-TOR são representados pelo sirolimus e pelo everolimus. 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 neoplásicas[12].

Perfil de Segurança dos inibidores da m-TOR

Na comparação entre o esquema padrão de imunossupressão com inibidores de calcineurina somados ao micofenolato e 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, everolimus e prednisona mostrando taxas semelhantes de rejeição e sobrevida do enxerto porém com maior incidência de alguns efeitos adversos no grupo everolimus[13]. Estudo semelhante conduzido por Vitko e colaboradores, mostra segurança no uso de everolimus junto com ciclosporina em comparação com micofenolato associado a ciclosporina. Cuidado adicional mostrado neste estudo é que na combinação de ciclosporina com everolimus foi necessária a utilização de doses menores dos inibidores da m-TOR[14].

Contrariamente a estes estudos Guerra e colaboradores, mostraram que a combinação de tacrolimus com sirolimus foi inferior à combinação de tacrolimus com micofenolato quanto a de rejeição aguda e efeitos colaterais. Este estudo, entretanto, analisa uma população mais jovem e, portanto com maior risco imunológico[15]. Outros estudos apontam resultados negativos da combinação de tacrolimus com sirolimus em relação a combinação com micofenolato, porém, estes estudos utilizaram níveis séricos mais elevados de tacrolimus e sirolimus e apresentaram mais descontinuidades devido a efeitos colaterais[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 provada por biópsia e sobrevida do enxerto e paciente). Quanto aos efeitos colaterais eles são dose dependente e a tendência atual é utilizar menores doses dos inibidores da calcineurina e dos inibidores da m-TOR quando associados reduzindo assim a incidência de efeitos colaterais.

Benefícios Cardiovasculares associados aos inibidores da m-TOR

No coração o sirolimus 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 sirolimus em camundongos submetidos a estresse hipervolêmico resultou numa redução de 50% do crescimento de células do miocárdio em relação ao grupo controle[18].

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

A HVE é um fator de risco cardiovascular independente e 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 outros[20].

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 sirolimus 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 miócitos[21].

Portanto, esta nova classe de drogas parece 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 apolipoproteina E, a administração de sirolimus levou a redução da ateromatose 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 aterosclerose[22]. Em estudo semelhante utilizando camundongos deficientes em receptores de LDL o uso de everolimus reduziu a aterosclerose aórtica a despeito do aumento dos lípides séricos[23].

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[24].

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 riscos muito prevalentes no pós-transplante renal.

Diminuição do Risco de Infecção por citomegalovírus (CMV) 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 população[25]. Especialmente relevante no pós-transplante renal é a infecção por CMV sendo este o mais importante patógeno após o transplante e um causador de significativa morbidade e mortalidade. Na ausência de medidas profiláticas 40 a 100% dos pacientes no pós-transplante podem desenvolver infecção por CMV[26].

Vários estudos observaram redução do risco relativo para o desenvolvimento de infecção por CMV nos esquemas que utilizamos inibidores da m-TOR[27],[28]. 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 sirolimus[29].

Assim parece que esta nova classe de droga exerce efeito de proteção com redução da incidência desta importante infecção 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 frequentes[30].

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-alfa e PDGF-alfa 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-neoplasicos dos inibidores da m-TOR[31,32].

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 vírus[12]. O uso de sirolimus pode causar a regressão da doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) frequentemente associada à replicação do Epstein-Barr vírus[33]. O sarcoma de Kaposi, relacionado ao Herpes vírus tipo 8, também responde a conversão para sirolimus sendo este o tratamento de escolha com regressão total da neoplasia[34].

Estudo observacional do Registro Americano de Transplantes com mais de 30.000 pacientes mostrou que o tratamento imunossupressor com everolimus ou sirolimus 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-TOR[35].

Também a avaliação da incidência de neoplasia após dois anos de transplante com o sirolimus em diferentes regimes mostrou que tanto a associação com ciclosporina quanto o uso isolado retardou a ocorrência dos tumores. O uso de ciclosporina sem sirolimus associou-se a 5% de incidência de tumores neste período, ciclosporina com sirolimus resultou em menor incidência e no grupo sirolimus isoladamente não houve nenhum caso de neoplasia[36].

Em estudo, prospectivo e randomizado, a conversão de inibidores da calcineurina para sirolimus 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 existentes[37].

Assim parece que esta classe de droga exerce 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.

1.1 HIPÓTESE DO ESTUDO

Dado o exposto, como 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.

O objetivo será avaliar a eficácia e segurança da associação de tacrolimus e sirolimus em baixas doses em idosos transplantados renais comparado a associação micofenolato e tacrolimus. Esta combinação se fará com doses reduzidas dos imunossupressores visando minimizar os efeitos colaterais e respeitando os mais recentes estudos de minimização[38].

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO (DESFECHO EFICÁCIA)

O objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito do uso de sirolimus associado ao tacrolimus em baixas doses somados a prednisona na função renal medida pela taxa de filtração glomerular estimada pela formula 4 MDRD após 1, 3, 6 e 12 meses do transplante renal no receptor idoso.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

O objetivo secundário foi avaliar e comparar a incidência de infecção por CMV através da antigenemia para CMV (pp65) em ambos os grupos.

Também foram analisados a sobrevida do paciente e do enxerto, a incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia e incidência de retardo de função do enxerto.

Foram analisados a incidência dos principais efeitos colaterais tais como: dislipidemia a incidência de diabetes após o transplante e a taxa de infeção de ferida operatória.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

Tratou-se de ensaio clínico, aberto, randomizado de centro único que avaliou o efeito do uso de sirolimus associado ao tacrolimus em baixas doses somados a prednisona na função renal após 1, 3, 6 e 12 meses do transplante renal no 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 submetido à avaliação do Comitê de ética em pesquisa local. 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 puderam prever para qual grupo o paciente foi alocado.

Critérios de Inclusão

Os pacientes foram considerados elegíveis no momento do transplante foram 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

No momento do transplante, 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.

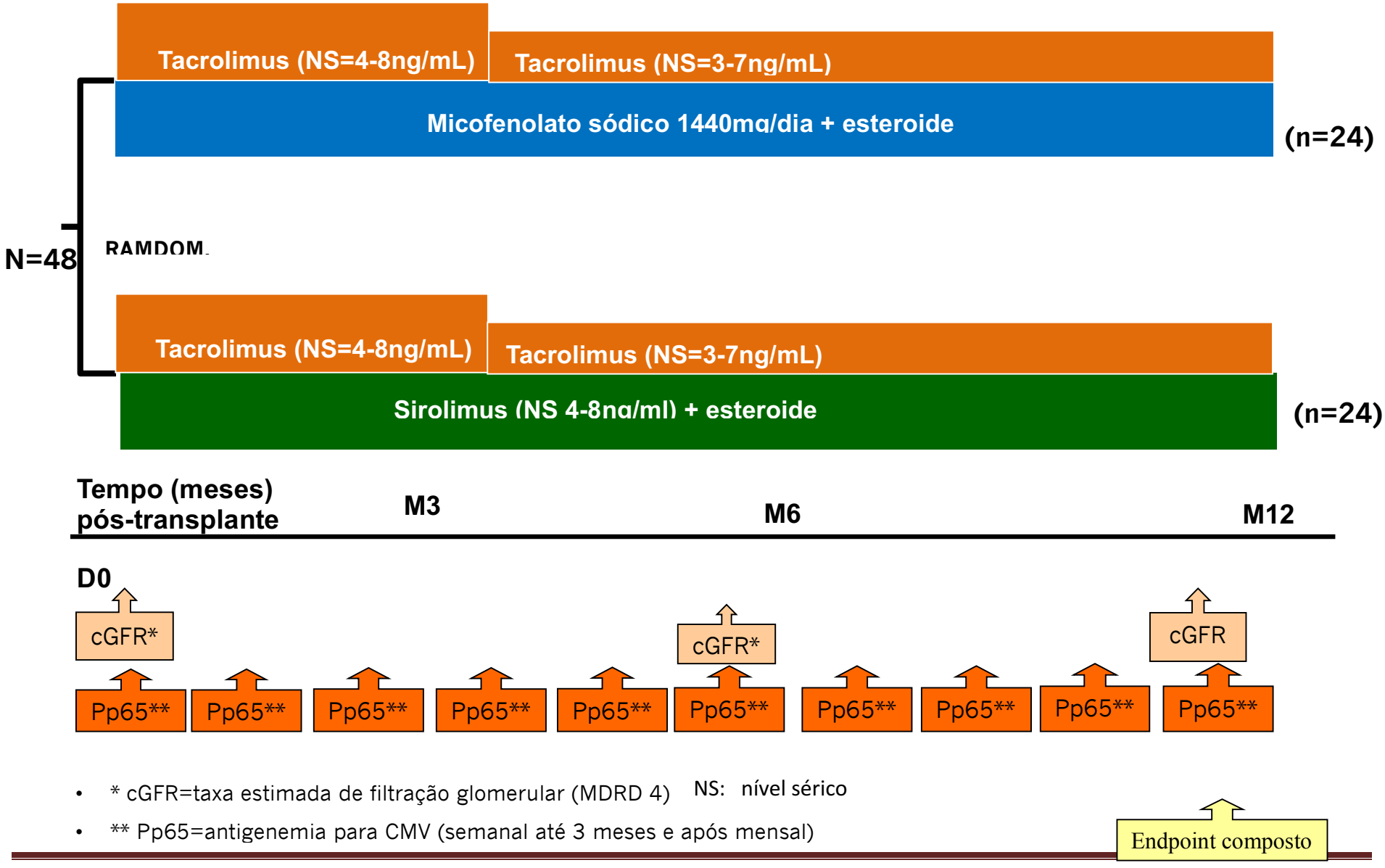
3- Pacientes com Índice de Massa Corpórea (IMC) > 35

Intervenção

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

Grupo Tratamento (Sirolimus): Tacrolimus (começando com 0,1mg/kg/dia divido 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), sirolimus 2mg/dia (ajustado segundo nível sérico objetivando níveis de 4-8 ng/ml em todo período do estudo) e prednisona 30mg/dia (no primeiro mês com reduções semanais até atingir 5mg/dia ao fim do terceiro mês). Basiliximabe 20mg no dia do transplante e no quarto dia. Pacientes com painel de reatividade maior que 50% receberão Timoglobulina (imunoglobulina humana antitimócitos) em substituição ao Basiliximabe na dose de 1mg/kg/dia por 5 dias.

Figura 01- Delineamento do Estudo transplante renal com paciente idoso



- * cGFR=taxa estimada de filtração glomerular (MDRD 4) NS: nível sérico
- ** Pp65=antigenemia para CMV (semanal até 3 meses e após mensal)

Endpoint composto

Kojima CA, 2016

Níveis séricos dos imunossupressores

As doses do inibidor da via da calcineurina (tacrolimus utilizadas no presente estudo seguem as mais recentes recomendações do estudo ELITE-SYMPHONY[38] visando minimização da imunossupressão. As doses de tacrolimus no estudo SYMPHONY estão entre 3-7ng/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 3-7ng/ml até o fim do estudo conjuntamente com bloqueadores do receptor da interleucina 2 (Basiliximabe).

A administração simultânea de tacrolimus com sirolimus mostrou-se segura[39] e a dose preconizada de sirolimus quando administrado conjuntamente com inibidores de calcineurina deve ser menor. A dose de 2mg/dia juntamente com tacrolimus mostrou-se a melhor dose inicial segundo o estudo de Vitko e colaboradores mantendo níveis séricos em torno de 4ng/ml[40]. No presente estudo utilizamos a dose de fixa de 2mg/dia objetivando níveis séricos de 4-8ng/ml em conjunto com tacrolimus também em doses reduzidas.

Desfecho Primário (Avaliação da Função renal)

Foram feitas avaliações da função renal através da creatinina sérica e pela estimativas da taxa de filtração glomerular utilizando a fórmula 4 do MDRD. Conjuntamente nas avaliações foram feitas dosagens dos eletrólitos, índice albuminúria/creatininúria, urinocultura 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 rejeição foi feita ultrassom renal doppler e se indicado biópsia renal do enxerto.

Desfechos secundários

Avaliação de Infecção por CMV

Foram feitas antigenemias para CMV semanalmente do primeiro ao terceiro mês e após mensalmente até o término do estudo. A técnica utilizada foi a antigenemia pp65 por imunofluorescência e 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 5mg/kg/dia de 12/12hs ajustado para função renal pelo período mínimo de 14 dias ou até uma semana após a negativação da antigenemia.

Outros desfechos

Também 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.

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

foram feitas mensalmente. Na ocorrência de disfunção do enxerto com suspeita de

Variáveis Clínicas

No início da randomização, semanalmente após a alta hospitalar por 2 meses e após mensalmente até 1 ano após a conversão 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, lipidograma, hemograma completo,

dosagem de sirolimus e/ou tacrolimus, urinálise, cultura de urina e índice albuminúria/creatininúria.

No momento da randomização

Dados dos Doadores

Idade, sexo, raça, comorbidades (hipertensão, diabetes, doenças infecciosas virais ou bacterianas), função renal (creatinina no momento da captação), causa morte, uso de drogas vasopressoras e biópsia do enxerto quando disponível.

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; número de incompatibilidades do sistema HLA (“mismatches”) e drogas usadas para a indução.

Após o Transplante

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 (detectada por antigenemia para CMV).

Análises Estatísticas

Tamanho da amostra

O tamanho amostral foi calculado considerando-se o "endpoint" primário de não inferioridade na função renal ao fim de 12 meses de estudo. Assim consideramos uma variação de 10ml/min no clearance de creatinina com desvio padrão de 10ml/min como tratamento não inferior. Considerando um α=0,05 e β=0,10 obtivemos um número total de 21 pacientes por grupos. Acrescentando 15% de perdas obtivemos um número total de participantes estimado em 48[41].

Dentre as variáveis contínuas foi utilizado o test t para as paramétricas (comparando os dois grupos) e o teste de Mann-Whitenney 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 do 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 sirolimus). 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 (sirolimus 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.

5. 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) e um caso com menos de um mês de seguimento 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 sirolimus. 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] {0-88} no grupo micofenolato e 0 [0-0] {0 -57} no grupo sirolimus.

A indução predominante foi feita com basiliximabe 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 crâneo encefálico (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 sirolimus.

Características do Receptor		Micofenolato (n=23)	Sirolimus (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/m2)		25,25±2,6	25,49±8,3	0,82
Tempo Dialise (meses)		27,8 [20,4-47,8]	30,6 [21,4–58,9]	0,69
Doença de Base	HAS	30,4%	57,1%	0,38
	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	Basiliximabe	91,3%	81,0%	0,31
	Timoglobulina	8,7%	19,0%	
Doador Falecido		100,0%	100,0%	1,0
Características do Doador				
Idade Doador (anos)		41±12	41±11	0,85
Causa Morte Doador	TCE	47,8%	38,1%	0,48
	CerebroVascular	47,8%	47,6%	
	Outros	4,3%	14,3%	
Creatinina Doador (mg/dl)		1,58±0,8	1,61±1,1	0,98

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

Quanto aos desfechos observamos uma taxa de retardo de função do enxerto de 60,9% no grupo micofenolalto e 57,1% no grupo sirolimus sem diferenças estatísticas. O tempo de alta foi semelhante entre os grupos. As taxas de rejeição comprovadas por biópsia foram baixas e não diferentes entres 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 19%

(n=4) no grupo sirolimus. O paciente do grupo micofenolato faleceu de causa indeterminada com 2 meses de transplante com o enxerto funcionante. No grupo sirolimus dos 4 óbitos, dois foram de causas hemorrágicas no pós-operatório (sangramento após cirurgia por distúrbio de coagulação e por hemorragia digestiva alta evoluindo com choque hemorrágico). Os outros dois casos deste grupo ocorreram: com um mês após transplante de causa indeterminada (possível cardiovascular); e outro com 6 meses devido choque séptico após hérnia encarcerada. Excluindo as causas relacionadas a cirurgia (óbitos intra-hospitalares com n=2) as taxas de mortalidade foram 4,35% no grupo micofenolato de 10,5% no grupo sirolimus p=0,49. As taxas de infecção de ferida operatória e diabetes após o transplante também não foram diferentes entre os grupos (tabela 2). Já analisando as taxas de infecção por citomegalovírus (CMV) houve maior incidência de infecção por CMV no grupo micofenolato (60,9% no grupo micofenolato e 16,7% no grupo sirolimus, p=0,004). 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).

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

	Micofenolato (n=23)	Sirolimus (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%	19%	0,12
Óbito (excluindo causas transoperatório)	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%]

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

		95% C.I.para OR		
	OR	Inferior	Superior	p
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 95,7% no grupo micofenolato e 79,6% no grupo sirolimus, p=0,13 (figura 2). A sobrevida do enxerto óbito censurado em 12 meses foi de 100% no grupo micofenolato e 90,5% n o grupo sirolimus, p=0,13 (figura 3).

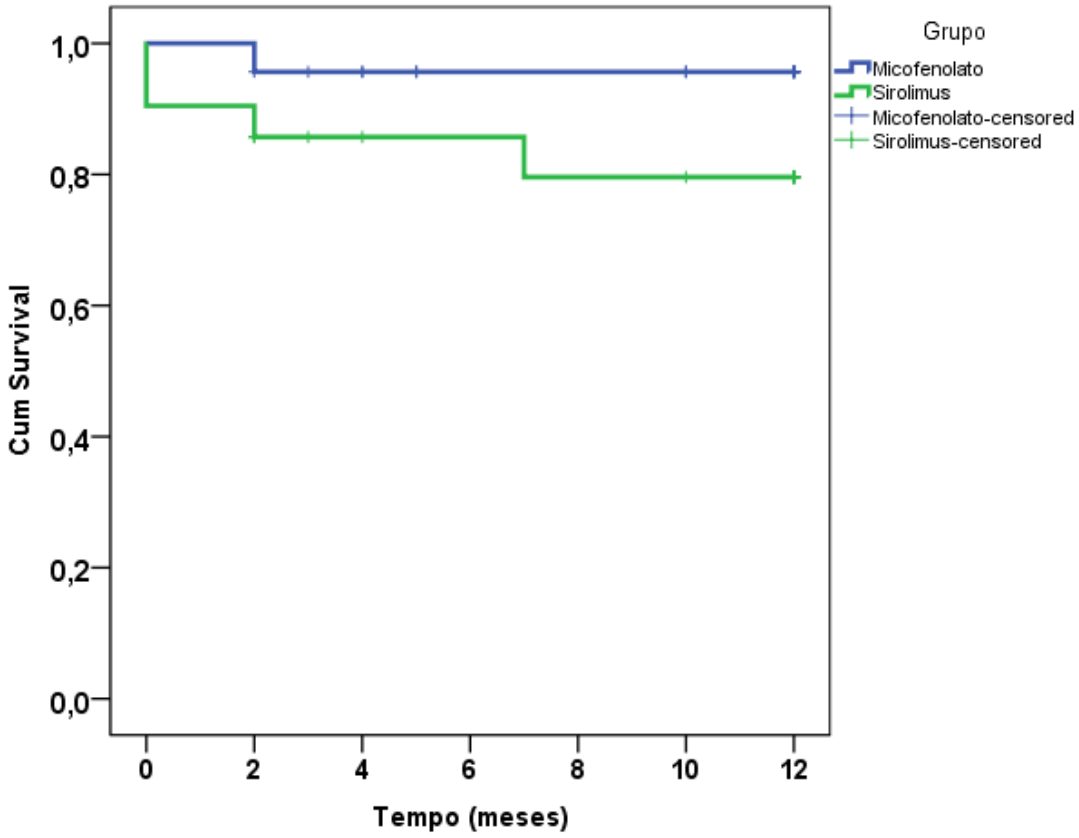


Figura 02. Sobrevida do paciente em 12 meses em transplantados renais idosos nos grupos micofenolato e sirolimus, p=0,13 (log-rank test).

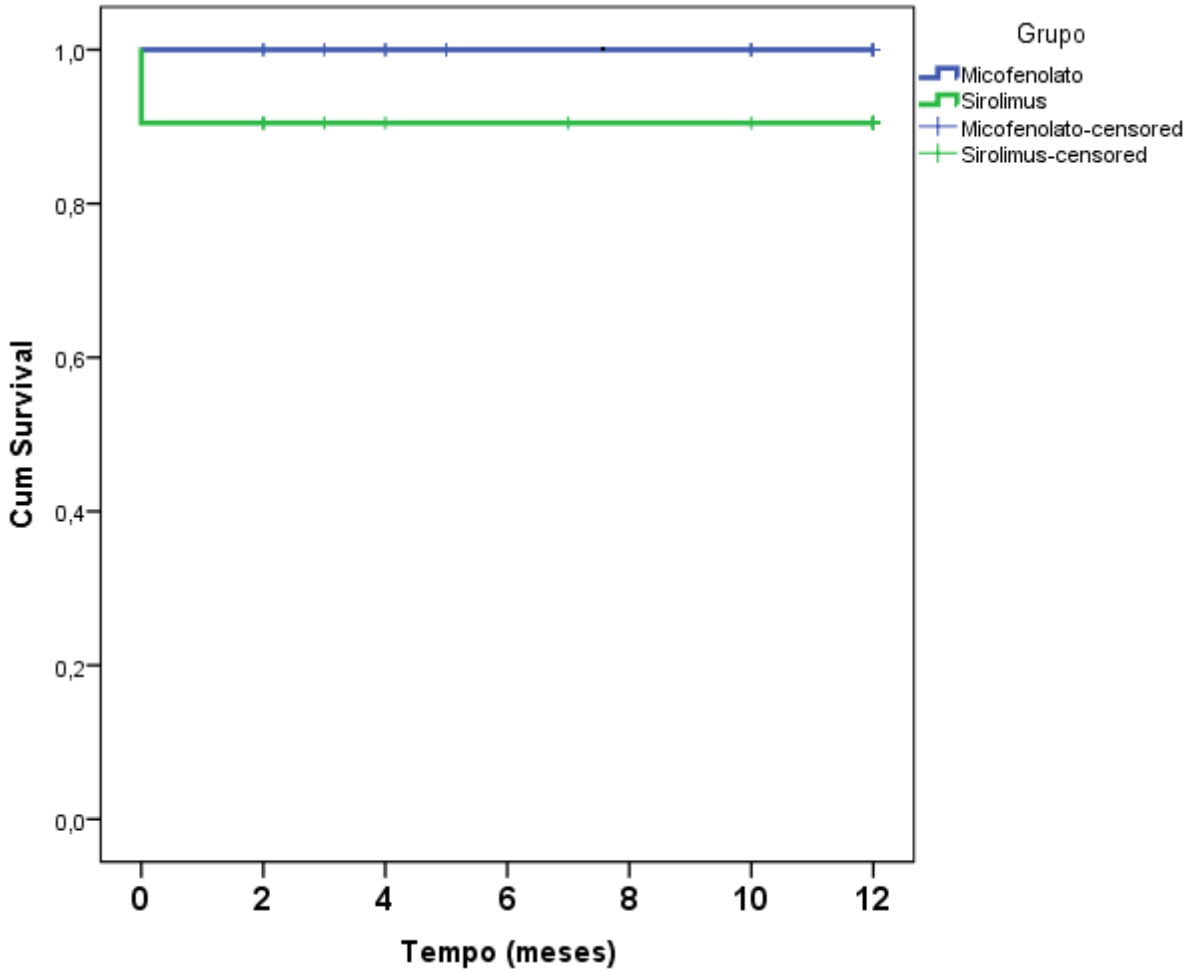


Figura 03. Sobrevida do enxerto óbito censurado em 12 meses em transplantados renais idosos nos grupos micofenolato e sirolimus, p=0,13 (log-rank test).

Pela análise de modelos mistos, avaliando a função renal no decorrer de um ano de seguimento, não observamos efeitos alterações da creatinina entre os grupos (p=0,17) e também no decorrer do tempo (p=0,58) (figura 4A). A média da creatinina ao fim de 12 meses foi de 1,2±0,29mg/dl no grupo micofenolato e 1,2±0,37mg/dl no grupo sirolimus, p=NS. Quando avaliamos a função renal pelo Clcreatinina ao fim de 12 meses a média foi de 60,8±15,37ml/min no grupo micofenolato e 60,8±17ml/min no grupo sirolimus, p=NS. Não houve diferença da função renal em relação ao tempo (p=0,1) e em relação aos grupos (p=0,18) (figura 4B).

Quando avaliamos a proteinúria ao fim de 12 meses a média foi de 0,22±0,7mg/mg no grupo micofenolato e 0,20±0,37mg/mg no grupo sirolimus, p=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 4C).

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 (β=-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		Coeficientes padrão	T	p
	B	Erro padrão	Beta		
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	-0078	-0,592	0,555

Variável dependente: Clearance de creatinina aos 12 meses

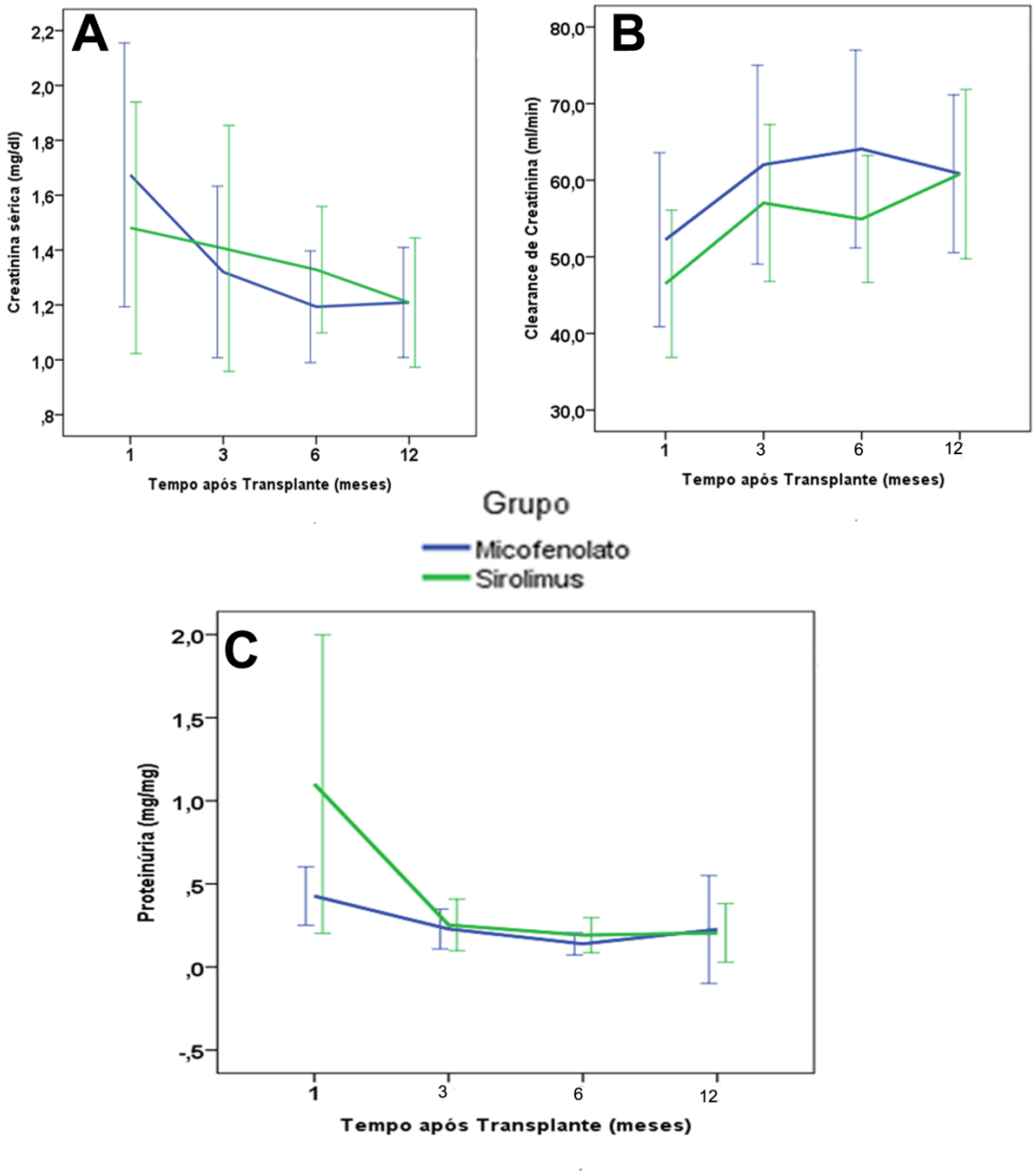


Figura 4. Dados evolutivos da creatinina (A), clearance de creatinina (B) e proteinúria (C) no decorrer dos meses após o transplante em pacientes transplantados renais idosos nos grupos micofenolato e sirolimus.

Quanto aos níveis séricos de imunossupressores o grupo micofenolato atingiu os níveis pretendidos de tacrolimus com variações entre 4 a 8 ng/ml (figura 5A). A média da concentração de tacrolimus em todo período de estudo foi de 6,8±0,3ng/ml para o grupo micofenolato. O grupo sirolimus também atingiu os níveis pretendidos de

tacrolimus com variações entre 4 a 7 ng/ml (figura 5B). A média da concentração do tacrolimus em todo período de estudo foi de 6,1±3,2ng/ml para o grupo sirolimus. Para os níveis séricos de sirolimus as concentrações atingiram os níveis esperados variando de 3 a 7,5ng/ml (Figura 5C). A concentração média se sirolimus em todo o período foi de 6,2±0,24ng/ml.

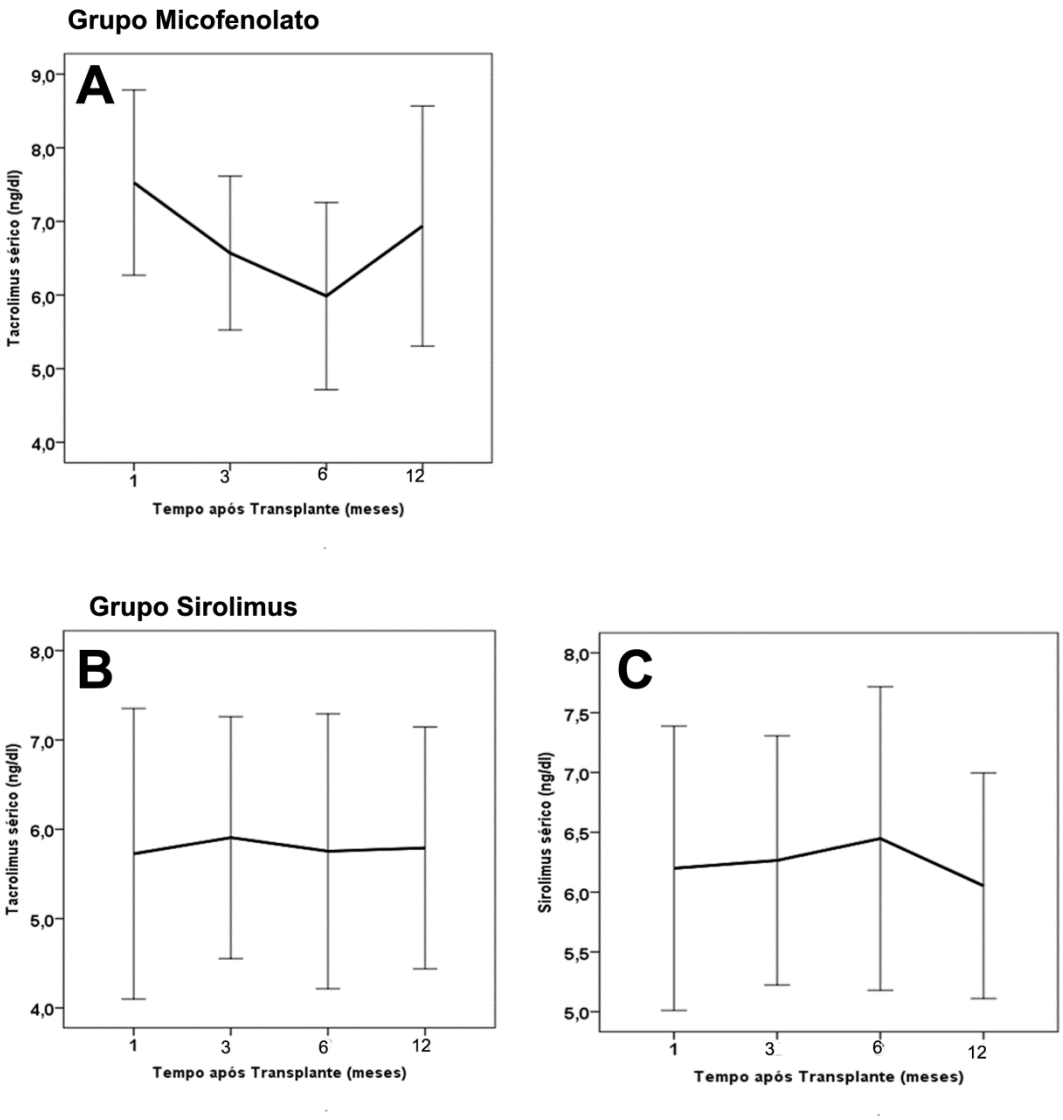


Figura 5. Concentrações séricas de imunossupressores (C0) no decorrer dos meses após o transplante em pacientes transplantados renais idosos nos grupos micofenolato e sirolimus. (A) concentração de tacrolimus no grupo micofenolato. (B) concentração de tacrolimus no grupo sirolimus e (C) concentração de sirolimus no grupo sirolimus.

Para o colesterol total a média ao fim de 12 meses foi de 149±36mg/dl no grupo micofenolato e 175,18±31,2 no grupo sirolimus. O efeito do tempo não foi diferente (p=0,13) porém o colesterol total foi maior no grupo sirolimus ao longo do tempo em relação ao grupo micofenoalto (p=0,002) (Figura 6A). O colesterol total foi na média 27,5±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±10,6mg/dl no grupo micofenolato e 58,5±27,3 no grupo sirolimus. Houve redução do HDL com o passar do tempo (p=0,048). O HDL colesterol foi maior no grupo sirolimus ao longo do tempo em relação ao grupo micofenoalto (p<0,0001) (Figura 6B). O HDL colesterol foi na média 13,1±83,7mg/dl menor no grupo micofenolato, p<0,0001.

Para o Triglicérides a média ao fim de 12 meses foi de 167,2±40,9mg/dl no grupo micofenolato e 173,2±78,2 no grupo sirolimus. Não houve alteração do triglicérides com o passar do tempo (p=0,25) (Figura 6C) Também não houve diferenças do triglicérides entre os grupos no decorrer do tempo, p=0,7.

.

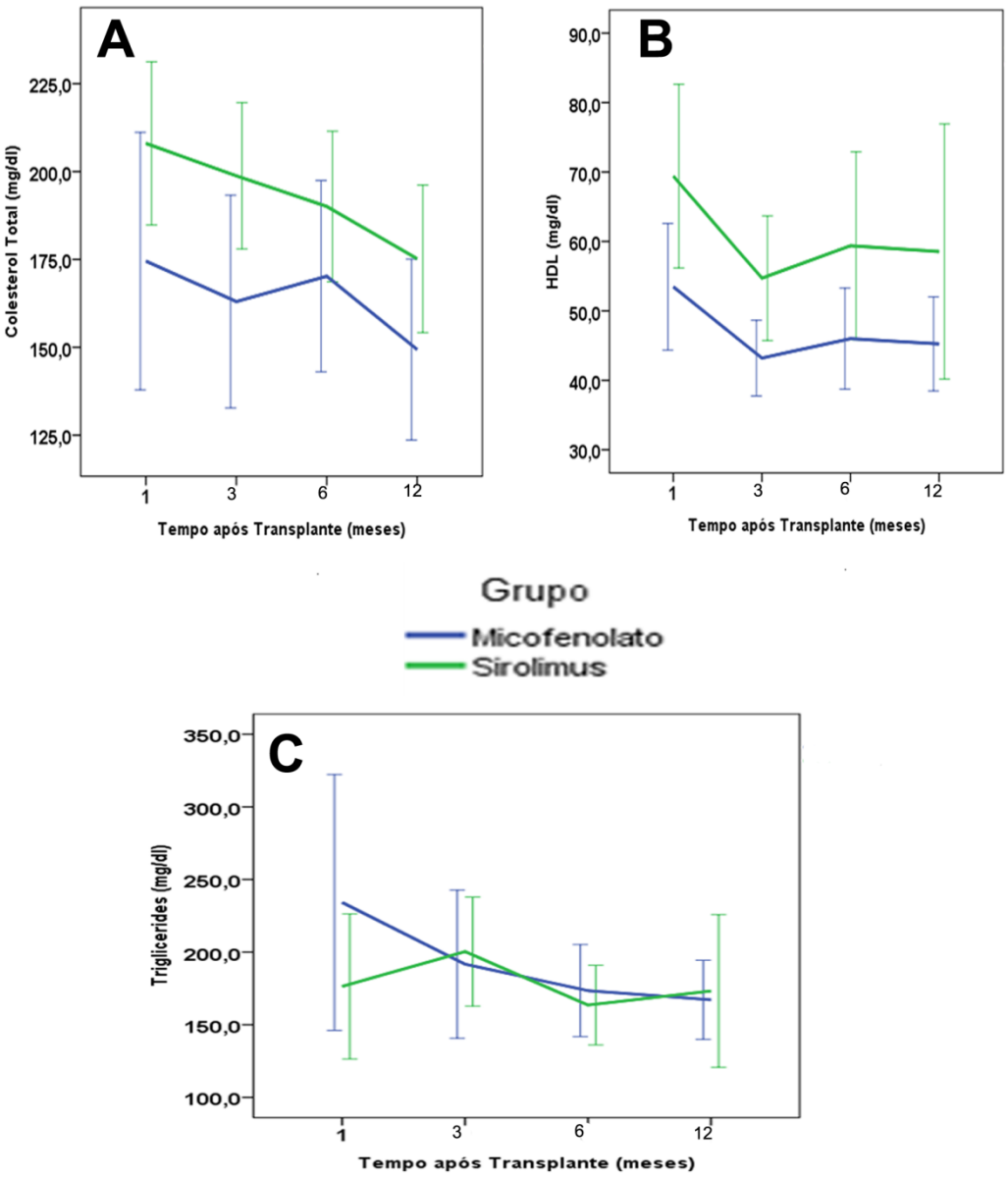


Figura 5. Perfil lipídico no decorrer dos meses após o transplante em pacientes transplantados renais idosos nos grupos micofenolato e sirolimus. (A) Colesterol Total (B) HDL colesterol e (C) triglicérides

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Neste estudo a combinação de tacrolimus e sirolimus em doses reduzida (níveis séricos 3-7ng/ml e 4-8ng/ml respectivamente) se mostrou seguro em comparação a combinação de tacrolimus com micofenolato na população de transplantados renais idosos. Esta segurança foi avaliada por taxas semelhantes de rejeição comprovada por biópsia, sobrevida do paciente, sobrevida do enxerto e função renal ao longo de 12 meses de estudo. Estudos prévios comparando a combinação de tacrolimus com everolimus apontavam para semelhantes resultados de segurança[13],[14]. Outros estudos, no entanto comparando a associação de tacrolimus com sirolimus mostram resultados inferiores com relação as taxas de rejeição e maiores taxas de eventos adversos e descontinuidade[15],[16],[17]. No estudo de Gallon e colaboradores a combinação de tacrolimus e sirolimus mostrou-se inferior a combinação de tacrolimus com micofenolato em relação a sobrevida o enxerto e função renal ao fim de 36 meses que foi cerca de 10ml/min inferior no grupo tacrolimus em associação ao sirolimus. Neste estudo os níveis séricos de tacrolimus foram em torno de 8-10ng/ml nos primeiros 3 meses e concentrações de sirolimus de 7-10ng/ml[16] 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 tacrolimus e micofenolato e nos grupos tacrolimus e sirolimus, entanto, a combinação de tacrolimus com sirolimus resultou em maior creatinina sérica, maior proteinúria e dislipidemia[17]. Outro estudo multicêntrico randomizado que avaliou a eficácia e segurança do sirolimus em combinação a dose reduzida de tacrolimus e dose

padrão de tacrolimus com sirolimus 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 tacrolimus resultou em melhor função renal com a mesma eficácia da dose padrão de tacrolimus[42]. Outro estudo com longo tempo de seguimento comparando tacrolimus com micofenolato contra tacrolimus com sirolimus sem prednisona mostrou melhor sobrevida do enxerto e função renal superior no grupo tacrolimus com micofenolato. As concentrações de tacrolimus neste estudo foram de 8-10ng/ml nos primeiros três meses[43]. 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 sirolimus 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 tacrolimus na ordem de 6-10ng/ml[44]. Assim a combinação de tacrolimus e sirolimus 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 basiliximabe a manutenção de doses baixas de inibidores de calcineurina parece segura[45]. Assim os estudos com baixa dosagem de tacrolimus (3-7ng/ml) junto com baixas dosagens de sirolimus apontam para resultados melhores com taxas semelhantes de função renal[42,46]. Já estudos com níveis mais elevado de tacrolimus e sirolimus apontam para resultados inferiores de função renal e sobrevida do enxerto[16,43]. Não vimos diferenças na função renal, sobrevida do enxerto e paciente com níveis de tacrolimus entre 4-8ng/ml e sirolimus nesta mesma faixa. Sugere-se que esta faixa seja uma combinação ideal para evitar rejeição e impedir a nefrotoxicidade[47]. 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 mTOR[12] 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 sirolimus 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 sirolimus. A despeito do aumento dos níveis séricos de colesterol total em modelo animal de camundongos *Knockout* para apolipoproteina E, a administração de sirolimus levou a redução da ateromatose[22]. Outro estudo em modelo animal de camundongos deficientes em receptores de LDL o uso de everolimus reduziu a aterosclerose aórtica a despeito do aumento dos lípides séricos[23]. 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 artérias[24]. Este efeito poderia ser em parte explicado no

presente estudo pelo aumento concomitante do colesterol total junto com o HDL colesterol no grupo sirolimus.

Achado significativo no presente estudo foi a redução na incidência de infecção por citomegalovírus no grupo sirolimus da ordem de 40%. Vários estudos prévios já observaram uma redução do risco para o desenvolvimento de infecção por CMV nos esquemas utilizando inibidores da m-TOR[27-29]. Em recente metanálise a 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 calcineurina[48]. 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 com OR=0,43[44].

Uma possível explicação para este fato é que o uso de inibidores da m-TOR associa-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 CMV[49]. 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 a maiores taxas de infecção por CMV sendo o grupo micofenolato o maior fator de risco.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

O uso de sirolimus associado a tacrolimus em baixas doses comparado a micofenolato e tacrolimus em pacientes transplantado idosos mostrou-se seguro 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 com exceção de maiores taxas de colesterol total no grupo sirolimus. A infecção por citomegalovírus foi significativamente menor no grupo sirolimus.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2014. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br

2. United States Renal Data System. Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. Disponível em :<http:www.usrds.org

3. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D.Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am. J. Transplant.* 2011;11**,** 2093–109.

4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. 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;*2;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, 1069–74 .

6. Meier-Kriesche, H. U. & Kaplan, B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging* .2001;18, 751–9 .

7. Danovitch, G. M., Gill, J. & Bunnapradist, S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 84, 285–91 .

8. Morales, J. M., Campistol, J. M., Andrés, Herrero, J. C. Immunosuppression in older renal transplant patients. *Drugs Aging* .2000;16, 279–87 .

9. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB.. 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, Kaplan B. Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant* .2004*;* 19, 2864–9 .

11. Edmund Huang, MD, Dorry L. Segev, MD,† and Hamid Rabb, MD. Renal transplantation in the elderly. *Int. Urol. Nephrol.*2009;41, 195–210 .

12. Hernández D, Martínez D, Gutiérrez E, López V, Gutiérrez C, García P. Clinical evidence on the use of anti-mTOR drugs in renal transplantation. *Nefrologia* .2011;31, 27–34 .

13. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, Kahan B, Sollinger H, Li Y, Cretin N, T. H. 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, 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, 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, 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, 1617–23 .

17. Sampaio EL, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Felipe CR, Park SI, Casarini DE, Moreira S, Franco MF, Tedesco-Silva H Jr, M.-P. J. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Clin Transpl.* 2008; 22, 141–9.

18. McMullen JR, Sherwood MC, Tarnavski O, Zhang L, Dorfman AL, Shioi T, Izumo S. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation* 2004;109, 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, 324–30 .

20. Svensson, M., Jardine, A., Fellström, B. & Holdaas, H. Prevention of cardiovascular disease after renal transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.2012;* 17, 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, S41–3 .

22. Elloso MM, Azrolan N, Sehgal SN, Hsu PL, Phiel KL, Kopec CA, Basso MD, Adelman SJ. Protective effect of the immunosuppressant sirolimus against aortic atherosclerosis in apo E-deficient mice. *Am. J. Transplant.2003;* 3, 562–9 .

23. Mueller MA, Beutner F, Teupser D, Ceglarek U, T. J. Prevention of atherosclerosis by the mTOR inhibitor everolimus in LDLR-/- mice despite severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.2008;* 198, 39–48 .

24. Andrés, V., Castro, C. & Campistol, J. M. Potential role of proliferation signal inhibitors on atherosclerosis in renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant 2006;* 21 Suppl 3, 14–7 .

25. Meier-Kriesche, H. U., Ojo, a O., Hanson, J.,Kaplan, B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int.2001;* 59, 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, 118–26 .

27. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, C. J. Target of rapamy- cin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosup- pression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* .2006;81, 1234–48 .

28. Fortun J, Martin-Davila P, Pascual J, Cervera C, Moreno A, Gavalda J, Aguado JM, Pereira P, Gurguí M, Carratala J, Fogueda M, Montejo M, Blasco F, Bou G, T.-C. J. Immunosuppressive therapy and infection after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis .2010;* 12, 397–405.

29. Ozaki, K. S., Câmara, N. O. S., Galante, N. Z., Camargo, L. F., Pacheco-Silva, A. Decreased Cytomegalovirus infection after antilymphocyte therapy in sirolimus-treated renal transplant patients. *Int. Immunopharmacol.*2005*;* 5, 103–6 .

30. Berg D, O. C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.*2002*;* 47, 18–20 .

31. Lieberthal, W. & Levine, J. S. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.2009;* 20, 2493–502 .

32. Guba, M. *et al.* Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* **8,** 128–35 (2002).

33. Cullis B, D'Souza R, McCullagh P, Harries S, Nicholls A, Lee R, Bingham C. Sirolimus-induced remission of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am. J. Kidney Dis.2006;* 47, 67–72 .

34. Campistol, J. M., Gutierrez-Dalmau, A.,Torregrosa, J. V. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi sarcoma. *Transplantation*.2004;77, 760–762 .

35. Kauffman, H. M., Cherikh, W. S., Cheng, Y., Hanto, D. W. & Kahan, B. D. Maintenance Immunosuppression with Target-of-Rapamycin Inhibitors is Associated with a Reduced Incidence of De Novo Malignancies. *Transplantation* .2005; 80, 883–889 .

36. 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, 446–9 .

37. Salgo R1, Gossmann J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, Kaufmann R, Scheuermann EH. 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,** 1385–93.

38. Henrik Ekberg, M.D., Ph.D., Helio Tedesco-Silva, M.D., Alper Demirbas, M.D., Štefan Vítko, M.D., Björn Nashan, M.D., Ph.D., Alp Gürkan, M.D.et al Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* .2007; 357:2562-2575.

39. McAlister VC, Mahalati K, Peltekian KM, Fraser A, M. A. A clinical pharmacokinetic study of tacrolimus and sirolimus combination immunosuppression comparing simultaneous to separated administration. *Ther Drug Monit* .2002;24, 346–50.

40. Vitko S1, Wlodarczyk Z, Kyllönen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, Perner F, *et al.* Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. *Am. J. Transplant*.2006; 6, 531–8 .

41. Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chinchester; 1983.

42. Russ GR, Campbell S, Chadban S, Eris J, O'Connell P, Pussell B, Walker R. Reduced and standard target concentration tacrolimus with sirolimus in renal allograft recipients. *Transplant. Proc.2003* ;35, S115–S117 .

43. Chhabra D, Skaro AI, Leventhal JR, Dalal P, Shah G, Wang E, Gallon L. Long-Term Kidney Allograft Function and Survival in Prednisone-Free Regimens: Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil versus Tacrolimus/Sirolimus. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012;* **7,** 504–512.

44. 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 .

45. Nashan B. Induction therapy and mTOR inhibition: minimizing calcineurin inhibitor exposure in de novo renal transplant patients. *Clin. Transplant.*2013*;* 27, 16–29 .

46. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, S. D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transpl. Rev.2013;* 27, 97–107 .

47. Shihab, F., Christians, U., Smith, L., Wellen, J. R. & Kaplan, B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics, exposure–response relationships, and clinical outcomes. *Transpl. Immunol.* 2014; 31, 22–32.

48. Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B, Fischereder M, Jauch KW, G. M. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* .2012; 94, 1208–17.

49. Havenith SH, Yong SL, van Donselaar-van der Pant KA, et al. *Everolimus-treated renal transplant recipients have a more robust CMV-specific CD8+ T-cell response compared with cyclosporine- or mycophenolate-treated patients* . Transplantation. 2013 Jan 15;95(1):184-91.

9. 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 Clinicas 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 freqüência 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 lhe 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*

Assinatura

Data

** Aplicável somente em casos de Pacientes analfabetos ou semianalfabetos ou pacientes com deficiências auditivas ou visuais.*

Nome do pesquisador responsável pela obtenção do termo

_____

Assinatura _____

Data

Endereço:

Tel.: e-mail: