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

Paula Dalsoglio Garcia

O Everolimo na redução do índice de massa do ventrículo esquerdo e na espessura médio intimal de carótida no transplante renal: ensaio clínico prospectivo randomizado

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

Orientador: Prof. Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade
Coorientador: Prof. Dr. João Carlos Hueb

Botucatu
2016

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

Paula Dalsoglio Garcia

O Everolimo na redução do índice de massa do ventrículo esquerdo e na espessura médio intimal de carótida no transplante renal: ensaio clínico prospectivo randomizado

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

Orientador: Prof. Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade

Coorientador: Prof .Dr. João Carlos Hueb

Botucatu
2016

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

Garcia, Paula Dalsoglio.
O Everolimo na redução do índice de massa do ventrículo esquerdo e na espessura médio intimal de carótida no transplante renal : ensaio clínico protectivo randonizado / Paula Dalsoglio Garcia. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade
Coorientador: João Carlos Hueb
Capes: 40101134

1. Everolimo. 2. Rins - Doenças. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Transplante de rins. 5. Aterosclerose.

Palavras-chave: Aterosclerose; Hipertrofia ventricular; Inibidor mTOR; Transplante renal.

DEDICATÓRIA

À Dra Maria Fernanda Cordeiro de Carvalho (*in memorian*) por todos os ensinamentos e por acreditar em mim para percorrer essa jornada. Uma médica invejável, uma chefe justa, uma pessoa insubstituível. Saudades eterna.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Breno pela paciência, companheirismo e compreensão de sempre. À minha filha Alice, por tornar minha vida mais colorida e fazê-la valer ainda mais a pena (e por dormir cedo e me deixar escrever a tese).

Aos meus pais pelo carinho e pela confiança. À minha irmã Patrícia pelo exemplo de profissional e pelo amor de sempre.

Ao meu orientador Luis Gustavo por ter assumido a responsabilidade por essa defesa e pela paciência com nossas diferenças.

Ao Dr João Hueb, por aceitar participar dessa jornada conosco.

À toda a equipe do transplante renal (médicos e amigos: Mariana, Hong, Henrique e Christiane; Secretárias: Marcele, Patrícia e Débora; Enfermeira Ariane; Técnicas de enfermagem: Marlene e Vera; Psicóloga Paula), sem o comprometimento de vocês nada disso seria possível.

À enfermeira Márcia e à Mariza pelo apoio.

À Novartis Biociências S&A pela confiança e pelo apoio financeiro.

EPÍGRAFE

“When we are not sure, we are alive.”
Graham Greene

RESUMO

Introdução: O transplante renal é a melhor opção de tratamento para doença renal crônica estadio V. Melhora substancial da sobrevida do enxerto no primeiro ano ocorreu principalmente pela drástica redução dos índices de rejeição aguda com o uso de imunossupressores potentes, destacando-se os inibidores de calcineurina. Porém essa não se acompanhou de melhora da sobrevida do paciente e do enxerto em longo prazo. A mortalidade cardiovascular continua sendo a principal causa de morte no transplante renal. A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e a aterosclerose são muito prevalentes nessa população e constituem fatores de risco para eventos cardiovasculares. Os inibidores da mTOR (mammalian target of rapamycin inhibitor) parecem ser drogas promissoras na redução da HVE e na redução e prevenção de aterosclerose no campo experimental, porém seu efeito nos pacientes transplantados renais ainda é controverso.

Objetivo: Comparar a ação do everolimo com o tacrolimo na redução do índice de massa do ventrículo esquerdo (iMVE) e da espessura médio intimal das carótidas (EMIC) em pacientes transplantados renais.

Material e Métodos: Ensaio clínico prospectivo, randomizado, unicêntrico, cego para o cardiologista que realizou os ecocardiogramas. Os pacientes receberam imunossupressão inicial com Tacrolimo (Tac), Micofenolato sódico (MFS) e Presnisona (PDN). Após 12±4 semanas, pacientes que preencheram critérios de inclusão e exclusão foram randomizados 1:1 nos grupos: TACRO (controle) que manteve a imunossupressão inicial e no grupo EVERO que foi convertido de tacrolimo para everolimo com manutenção de MFS e PDN. Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos na randomização e 3, 6, 9 e 12 meses após. Os ecocardiogramas para cálculo do iMVE e EMIC foram realizados no momento da randomização, 6 e 12 meses após.

Resultados: A despeito de maior proteinúria e maior colesterol total, o grupo EVERO apresentou redução significativa da EMIC ao final de 12 meses (p=0,012). A porcentagem de redução da EMIC no grupo EVERO foi quase o dobro da encontrada no grupo TACRO, com p=0,0528. Não houve diferença entre o grupo EVERO e o grupo TACRO em relação à redução da iMVE ao final de um ano. A função renal dos dois grupos foi semelhante e considerada excelente ao final do estudo. Em longo prazo talvez o everolimo possa ajudar na redução da mortalidade cardiovascular destes pacientes.

Conclusão: O everolimo, mas não o tacrolimo, reduziu a EMIC ao final de um ano de seguimento. Não houve diferença quanto a redução de iMVE e a função renal foi semelhante entre grupos.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation is the gold standard treatment for end-stage renal disease. Allograft survival after one year of transplantation has had a significant improvement. However, there is a lack of improvement in patient and allograft long term survival. The mTOR inhibitors (mammalian target of rapamycin inhibitor) are the newest drugs available to prevent allograft rejection and they seem to have potential benefits in reducing myocardial hypertrophy and atherosclerosis in experimental studies. This benefits for kidney transplanted patients is still controversial.

Objective: To compare the effect of everolimus to the tacrolimus in reducing left ventricular mass index (LVMi) and carotid intima-media thickness (IMT) after one year in kidney transplanted patients.

Material and Methods: This randomized, open-label, controlled trial compared the effect of everolimus to tacrolimus in reducing the LVMi and the IMT in kidney transplanted patients after one year of these immunosuppressive therapies. After initial immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate sodium (MFS) and prednisone (PDN), patients were randomly assigned at 12±4 weeks in a 1:1 ratio to undergo conversion from tacrolimus to everolimus (EVERO group) and maintenance of MFS and PDN or continue on standard tacrolimus-based treatment (TACRO group). Each patient was randomized only after a kidney biopsy with no evidence of rejection or inflammation. Clinical and laboratorial data were collected on randomization day and 3, 6, 9, and 12 months after randomization. Echocardiograms were done at the randomization and 6 and 12 months after.

Results: Everolimus significantly reduced IMT after one year (p=0,012), despite higher levels of proteinuria and cholesterol. The percentage of reduction of the IMT on the EVERO group was almost twice the reduction of the TACRO group (p=0,0528). No difference was found on the reduction of LVMi between groups. The renal function was excellent in both groups at one year, with no superiority of any drug. Everolimo may contribute to the reduction of cardiovascular mortality of this population in long term.

Conclusion: Everolimus reduced IMT at one year in kidney transplanted patients. No difference between groups was found in the reduction of iMVE or increase on renal function in the end of the study.

SUMÁRIO

I- Introdução ----------9

II- Hipótese----------13

III- Objetivos ----------14

IV- Material e Métodos ----------15

IVa-Desenho do Estudo ---------- 15

IVb-Critérios de Inclusão e Exclusão ---------- 15

IVc-Medicações do Estudo e Randomização ---------- 16

IVd-Representação Gráfica do Delineamento do Estudo---------- 17

IVe-Avaliações Clínicas---------- 18

IVf-Análise Estatística ---------- 20

V- Resultados ----------21

Va-Características basais ---------- 23

Vb- Resultados dos exames ecocardiográficos ---------- 25

Vc- Função renal e variáveis clínicas ---------- 28

VI- Discussão ----------31

VII- Conclusão ----------34

VIII- Referências Bibliográficas ----------35

IX- Anexos ----------45

IXa- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ---------- 45

IXb-Aprovação do Comitê de Ética ---------- 49

I- INTRODUÇÃO

O transplante renal é atualmente o melhor tratamento para os pacientes com doença renal crônica estadio V, pois garante maior sobrevida e melhor qualidade de vida. (1)

Nas últimas décadas, houve melhora substancial na sobrevida do paciente e do enxerto renal em curto prazo. Isso se deve principalmente ao uso de drogas imunossupressoras mais potentes e específicas, com consequente diminuição drástica nos índices de rejeição aguda.(2,3) Os inibidores de calcineurina (CNI) foram fundamentais neste incremento.(4) No entanto, essa melhora nos índices de rejeição não se acompanhou de melhora significativa da sobrevida do enxerto ou do paciente em longo prazo. (5)

Os CNI (ciclosporina e tacrolimo) são drogas imunossupressoras potentes e constituem, hoje, o pilar de tratamento para prevenção de rejeição em órgãos sólidos. A despeito da excelente atividade imunossupressora, os CNI possuem inúmeros efeitos colaterais que podem comprometer a sobrevida do enxerto e do paciente em longo prazo.(6) Dentre eles destacam-se sua nefrotoxicidade, aumento da incidência de neoplasias, aumento da incidência de diabetes pós transplante (DMPT) e hipertensão arterial. (6,7) A nefrotoxicidade associada aos CNI parece ser fator contribuinte para o desenvolvimento da nefropatia crônica do enxerto, doença multifatorial responsável pela maioria das perdas do enxerto em longo prazo.(8,9) Já o DMPT e a hipertensão arterial são possíveis contribuintes para aumento de risco cardiovascular nessa população.

Discreto incremento na sobrevida dos pacientes transplantados renais em longo prazo foi descrita recentemente e a doença cardiovascular permanece como principal causa de óbito.(10,11)

Assim sendo, grandes esforços vêm sendo feitos no intuito de melhorar tanto a sobrevida do enxerto como a do paciente transplantado renal em longo prazo. Inúmeras estratégias estão sendo realizadas, entre elas o uso de outras drogas imunossupressoras, em associação ou substituição aos CNI, para redução de efeitos deletérios destes imunossupressores em longo prazo.(12) Entre estas drogas estão os inibidores da mTOR (sirolimo e everolimo), que parecem ser seguros e ter como efeitos adjuvantes redução da incidência de neoplasias(13), diminuição de infecções virais (destacando-se o citomegalovírus)(14,15) e possíveis benefícios cardiovasculares.

Os inibidores mTOR (mammalian target of rapamycin inhibitor) são drogas imunossupressoras relativamente novas. O sirolimo (também conhecido como

rapamicina), o primeiro inibidor de mTOR descoberto, foi isolado em 1975 como um macrolídeo produzido pelo *Streptomyces hygroscopicus*, bactéria presente no solo de Rapa Nui na Ilha de Páscoa. Foi inicialmente estudado como agente antifúngico e apenas em 1996 foi publicado seu primeiro ensaio clínico como droga imunossupressora. Seu uso no transplante foi autorizado nos Estados Unidos em 1999 e no Brasil em 2003. O everolimo é um derivado sintético do sirolimo e seu uso no transplante foi aprovado nos Estados Unidos em 2010 e no Brasil em 2012. São drogas semelhantes, mas com importantes diferenças em termos de absorção, biodisponibilidade e perfil de efeitos colaterais. (16) Os inibidores mTOR estão sendo amplamente utilizados em associação ou substituição dos CNI e tem como vantagem não serem nefrotóxicos. Porém a taxa de descontinuação de seu uso por efeitos colaterais (úlcera oral, edema de membros inferiores, dislipidemia, proteinúria, entre outros) ainda é elevada na maioria dos estudos.(17)

O mecanismo de ação dos inibidores mTOR se dá pelo bloqueio de sinais cálcio dependentes e independentes durante a fase G1 do ciclo celular, incluindo sinais secundários exercido por interleucinas (IL-2, IL-3, IL-5 e IL-6). Eles se ligam à proteína FKBP12 e essa associação se liga ao complexo mTOR, promovendo sua inibição. Ambos, sirolimo e everolimo, são capazes de reduzir a liberação de fatores pró-inflamatórios como o fator de crescimento de endotélio (VEGF) e IL-8 pelos neutrófilos. Também reduzem fatores de adesão leucocitários como o TNFα. Apenas o everolimo consegue diminuir a expressão de antagonistas de receptores de IL-1 (IL-1 RA). A mTOR interage com diversas proteínas formando dois complexos principais, o mTORC1 e o mTORC2. Os inibidores mTOR atuam diretamente no complexo mTORC1; o complexo mTORC2 só é afetado pelo uso prolongado da droga.(18) A inibição da via mTORC 1 pelo sirolimo e everolimo promove defosforilação e inativação da quinase p70S6, diretamente relacionada com a produção de componentes necessários para síntese proteica e progressão do ciclo celular. Assim sendo, tais drogas promovem inibição da proliferação e diferenciação dos linfócitos T e B, assim como a produção de anticorpos. Também atuam como agentes antiproliferativos de células não imunes como fibroblastos, células endoteliais, células de músculo liso e hepatócitos. (16,19,20)

Ainda que o transplante garanta ao paciente importante redução de risco cardiovascular, quando comparado à população em diálise, esses ainda têm um risco 10 vezes maior que a população geral de morte por evento cardiovascular. (21) Esses pacientes possuem três categorias de fatores de risco, sendo a primeira os fatores de risco

tradicionais destacando-se a obesidade e a hipertensão arterial, extremamente prevalentes nessa população.(22,23). Em segundo lugar, fatores diretamente relacionados ao transplante como o efeito de episódios prévios de rejeição aguda, infecção por citomegalovírus além da própria imunossupressão. Por exemplo, os CNI e os corticoides, podem contribuir para o surgimento de hipertensão arterial, diabetes pós transplante (DMPT) e dislipidemia.(7) Em terceiro lugar vem a piora progressiva da função renal, a proteinúria (quando presente) e o processo inflamatório crônico próprio do transplante.(12)

A piora da função renal ao longo dos anos é importante fator determinante de risco cardiovascular, já que vem acompanhado de surgimento e ou agravamento de hipertensão, piora da dislipidemia, anemia, hiperglicemia e aumento da hipertrofia do ventrículo esquerdo. (7) Estudo de Fellström B, et al mostrou a piora da função renal como fator de risco independente para mortalidade por todas as causa, inclusive as cardiovasculares.(24)

Pacientes transplantados renais tem alta prevalência de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e doenças ateroscleróticas quando comparados à população geral.(25) Estes dois fatores, isoladamente, também garantem pior prognóstico e maior mortalidade cardiovascular para esta população. Os inibidores da mTOR, ainda que tenham a dislipidemia como importante efeito colateral(26), parecem promissores em reduzir hipertrofia ventricular e aterosclerose, potenciais efeitos protetores cardiovasculares.

Em diversos estudos experimentais, os inibidores mTOR foram capazes de reduzir a hipertrofia do ventrículo esquerdo assim como reduzir e prevenir a formação de placas de aterosclerose.(27–32).

Em relação à HVE, essa classe de drogas imunossupressora parece ter seu efeito direto no cardiomiócito inibindo a síntese proteica e consequentemente evitando seu crescimento e proliferação. Tanto estudos em transplante renal como em transplante cardíaco mostraram seu benefício na redução da HVE (33–35). No entanto, a evidência ainda é controversa, visto que outros estudos não mostraram superioridade dessa classe de drogas em relação a outras medicações imunossupressoras na população transplantada renal.(36–39)

A aterosclerose é uma doença inflamatória e sua etiologia parece estar relacionada ao balanço entre o metabolismo dos lipídeos e a inflamação crônica. Há disfunção endotelial e deposição de macrófagos espumosos na íntima dos vasos. Os macrófagos espumosos se formam pela digestão de partículas de LDL colesterol e seu acúmulo é

considerado definidor dos estágios iniciais de aterosclerose.(40) Os inibidores mTOR parecem ter diferentes formas de atuação em relação à aterosclerose. Dentre estes efeitos protetores relacionados à inibição da via mTORC1 destacam-se: 1- inibição da proliferação de células musculares lisas; 2-Diminuição do recrutamento de monócitos para parede vascular através da contra-regulação das proteínas MCP1 (*monocyte chemoattractant protein-1*); 3- Diminuição dos fatores estimuladores do crescimento vascular dentro da placa de ateromatose; 4- Redução da formação dos macrófagos espumosos através da contra-regulação de receptores de LDL, estímulo aos genes responsáveis pelo efluxo do colesterol e diminuição da secreção de ácidos biliares. Alguns desses mecanismos explicam o efeito colateral dessas drogas já bem conhecido, a dislipidemia mista, com aumento de LDL colesterol e triglicérides séricos. (40–42)

Sabe-se também que os stents coronarianos revestidos com inibidores da mTOR mostraram-se superiores aos stents metálicos e a outros stents farmacológicos em diversos estudos na prevenção de reestenose coronariana.(43–46) Estudos com administração sistêmica de sirolimo por 14 dias após implante de stent metálico mostrou-se superior em 3 anos de seguimento ao uso do stent isoladamente, com poucos efeitos colaterais. (47) Parece haver um efeito direto da droga na inibição da proliferação endotelial e consequentemente do desenvolvimento de nova placa aterosclerótica e reestenose do vaso coronariano.

Em transplante cardíaco os inibidores da mTOR se mostraram, em vários estudos, drogas eficazes na prevenção e até na reversão da vasculopatia crônica do enxerto, doença multifatorial responsável por elevada mortalidade no transplante cardíaco.(48,49) Essa doença tem marcante proliferação endovascular coronariana e os inibidores da m-TOR parecem mais uma vez apresentar importante ação antriproliferativa e protetora nesses pacientes.

Em relação à redução de aterosclerose na população transplantada renal com uso dos inibidores mTOR, a evidência disponível na literatura ainda é insuficiente. A medida da espessura médio intimal (EMIC) vem sendo amplamente utilizada como marcador precoce de aterosclerose.(50–52) Fatores de risco cardiovasculares como idade, diabetes, tabagismo, índice de massa corpórea, LDL colesterol elevado e aumento do produto cálcio-fósforo já foram previamente associados com EMIC elevada. (53–56) Na população transplantada renal, a EMIC é também considerada marcador precoce de aterosclerose, no entanto o efeito do próprio transplante e da imunossupressão na redução da EMIC após o transplante renal ainda é assunto controverso. (57–60)

II- HIPÓTESE

O Everolimo é superior ao Tacrolimo em promover redução do índice de massa do ventrículo esquerdo (iMVE) e redução da espessura médio intimal de carótida (EMIC) ao final de um ano nos pacientes transplantados renais.

III- OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi comparar o efeito do everolimo em relação ao tacrolimo na redução do índice de massa do ventrículo esquerdo e da espessura médio-intimal carotídea após 6 meses e 1 ano da sua introdução no paciente transplantado renal.

Os objetivos secundários foram avaliar e comparar variáveis clínicas como função renal, perfil lipídico e proteinúria após 3, 6, 9 e 12 meses da randomização.

IV- MATERIAL E MÉTODOS

IVa- Desenho do Estudo

Foi realizado ensaio clínico prospectivo, randomizado e unicêntrico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu sob número 4177-2012. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob número RBR-26qdtg.

Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) também aprovado pelo mesmo Comitê de Ética.

IVb- Critérios de Inclusão e Exclusão

Definiram-se critérios de inclusão e exclusão em dois momentos do protocolo: no momento do transplante (elegibilidade para assinatura do TCLE) e na randomização.

1- No Momento do Transplante:

- Critérios de Inclusão:

1- idade maior ou igual a 30 anos

Optou-se por selecionar pacientes acima de 30 anos pois há evidência na literatura que adultos jovens, assim como adolescentes, são menos aderentes ao tratamento.(61–63)

2- Ser submetido a transplante renal com doador falecido ou doador vivo não idêntico

Os pacientes submetidos a transplante com doador vivo idêntico foram excluídos porque, pelo protocolo do nosso serviço, estes pacientes não usam inibidores de calcineurina em sua imunossupressão e, portanto, não seriam um grupo comparável

- Critérios de Exclusão:

1-Pacientes com painel de reatividade a antígeno > 50%,

2-Receptores de um segundo transplante cujo primeiro tenha sido perdido por causa imunológica no primeiro ano,

3-Receptores de múltiplos órgãos

4-Doadores ABO incompatíveis; doadores de coração parado; ou ainda aqueles com idade inferior a 5 anos ou superior a 65 anos.

2- Na Randomização:

- Critérios de Inclusão:

1- Clearance de creatinina estimado pela fórmula de MDRD ≥ 40ml/mim

2- Índice de Proteinúria/Creatininúria (PTU)≤ 0,8

Estudos prévios mostraram segurança na conversão para mTOR com valores de função renal e proteinúria utilizados como critérios para inclusão neste estudo.

- Critérios de Exclusão:

1- Pacientes em vigência de tratamento de rejeição,

2- Antecedente de rejeição Banff IIB ou maior,

3- Rejeição aguda córtico-resistente prévia,

4- Presença de rejeição subclínica ou inflamação intensa na biópsia protocolar,

5- Presença de leucócitos totais <2.500uL, neutrófilos <1.500uL, plaquetas <75.000/uL, hemoglobina <6,0gL no hemograma

6- Doença hepática ou infecção ativa

7- Teste de gravidez positivo.

IVc- Medicações do estudo e randomização

Inicialmente todos os pacientes elegíveis para o estudo e que assinaram o TCLE receberam imunossupressão considerada padrão com tacrolimo (TACRO) na dose de 0,2 mg/Kg e posteriormente ajuste para manter nível sérico entre 8 a 12 ng/ml no primeiro mês e entre 4 a 8 ng/ml a partir do segundo mês pós transplante, micofenolato sódico (MFS) na dose de 720mg duas vezes ao dia e prednisona (PDN) na dose de 30mg/dia com redução progressiva, após 30 dias de transplante, até 5mg ao dia. Os pacientes receberam indução com basiliximabe ou imunoglobulina anti-timócitos de acordo com o protocolo do serviço.

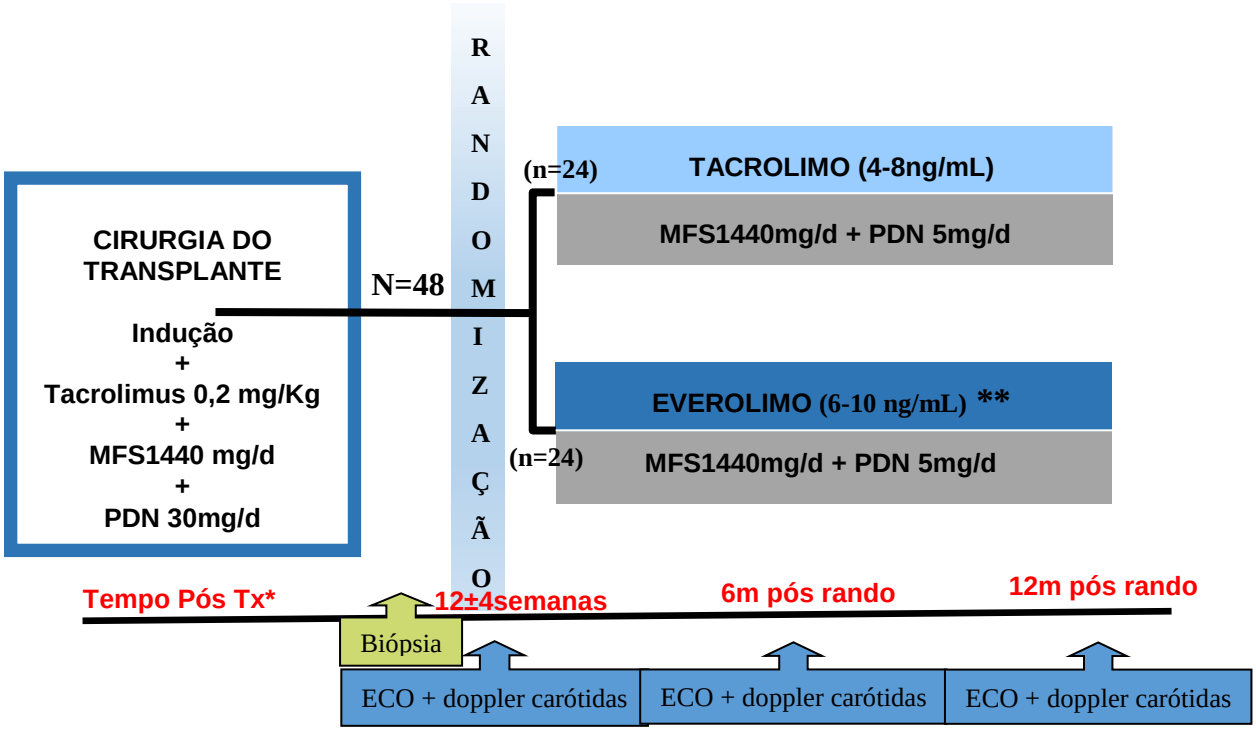
Com 12±4 semanas do transplante, os pacientes que preencheram critérios de inclusão e exclusão, após biópsia renal, foram randomizados. A sequência de randomização foi gerada no site www.randomization.com por estatístico experiente. Foram feitos envelopes pardos contendo a sequência de randomização para que o

envelope fosse aberto no momento da inclusão do paciente. Os pacientes foram randomizados 1:1 para os grupos discriminados abaixo. A randomização foi realizada entre 12±4 semanas pois evidências apontam para segurança e benefício na conversão de inibidores da calcineurina para everolimo no período de 2 a 6 meses pós transplante. (64)

Todos os pacientes foram submetidos a biópsia renal protocolar previamente à randomização. Isso garantiu maior segurança na conversão, já que aqueles que apresentaram rejeição subclínica ou inflamação "*borderline*" na biópsia foram excluídos do estudo.

Na randomização definiram-se dois grupos: TACRO e EVERO. Os pacientes do grupo TACRO foram mantidos com a mesma imunossupressão inicial. Já no grupo EVERO os pacientes foram convertidos de tacrolimo para everolimo (EVR) mantendo associação com MFS e PDN. A conversão foi realizada de maneira semelhante ao estudo ZEUS(65). Foi realizada redução gradativa do tacrolimo, inicialmente para 50% da dose em uso pelo paciente, no mesmo momento em que foi introduzido o everolimo na dose de 0,75mg duas vezes ao dia. Reduções gradativas do tacro (sempre com metade da dose anterior) foram realizadas até sua retirada, sempre que o everolimo estivesse com nível sérico adequado. Os ajustes do everolimo se deram objetivando níveis séricos entre 3 a 8 ng/ml durante a conversão e 6 a 10 ng/ml como manutenção após retirada completa do inibidor de calcineurina.

IVd- Representação Gráfica do Delineamento do Estudo



*Visitas Clínicas com 3, 6, 9 e 12 meses pós randomização

** Conversão "step by step" do Tacrolimo para Everolimo

IVe- Avaliações Clínicas

Os pacientes foram acompanhados semanalmente até completarem 3 meses de transplante. Aqueles submetidos a conversão também foram avaliados semanalmente durante o período de troca da medicação.

Avaliações clínicas envolvendo história e exame físico, além de coleta de exames foram realizadas no momento da randomização e 3, 6, 9 e 12 meses após.

Os exames de sangue e urina coletados e utilizados na análise foram: Creatinina sérica, Hemograma completo, Colesterol Total, HDL colesterol, Triglicérides, Glicemia de jejum e Índice proteinúria/creatininúria(PTU/Cru) em amostra isolada de urina. Se o índice PTU/Cru estivesse alterado, coleta de urina de 24 horas foi solicitada em todos os casos. Um índice maior que 0,3 é considerado anormal. O Clearance de Creatinina foi estimado pela fórmula MDRD.(66)

Os ecocardiogramas e os exames de ultrassom das carótidas para medida da espessura médio-intimal foram realizados no momento da randomização, 6 meses e 12

meses após a randomização. Esses exames foram realizados pelo mesmo cardiologista experiente e cego para o tratamento do paciente.

Os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados utilizando-se o equipamento General Eletric (GE) Vivid I, dotado de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contra-lateral à carótida estudada. O espessamento médio-intimal foi obtido pelo método automatizado, com determinação da espessura média, utilizando-se Software desenvolvido pela GE. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns, esquerda e direita; para análise foi considerada a média entre as duas medidas. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações do "Consensus Statement from the American Society of Echocardiography"(67) e do "Mannhein Carotid Intima-Media Thickness Concensus (2004-2006)"(68). Foi realizada também a pesquisa de placas de aterosclerose e, quando presentes, foram classificadas quanto à ecogenicidade, utilizando-se os critérios propostos por Gray-Weale (69).

Tipo I: placas hipoecoicas;

Tipo II: placas predominantemente hipoecoicas;

Tipo II: placas predominantemente hiperecoicas;

Tipo IV: placas hiperecoicas;

Tipo V: placa calcificada com sombra acústica.

Quanto mais hipoecoicas (tipo I) as placas, maior sua relação com eventos cardiovasculares.

O ecocardiograma foi realizado com o Equipamento Ecocardiográfico Vivid S6 da General Eletric (GE), com transdutor cardiológico com frequência de 3 MH. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, utilizando-se a janela acústica para-esternal esquerda, obtendo-se o plano transverso (eixo menor) em nível do músculo papilar com determinação dos diâmetros diastólico (DdVE) e sistólico (DsVE) do VE e espessura diastólica do septo interventricular (S) e parede posterior (PP), através do modo M, com posterior determinação da massa ventricular (MV) pela fórmula de Devereux: MV = 0,8 x (1.04 x (((DdVE + S +PP)3 - DdVE3))) +0,6, indexada pela superfície corporal (índice de massa do ventrículo esquerdo - iMVE). Realizou-se cálculo da espessura relativa parede pelo cálculo: 2xPP / VE, para melhor avaliação da geometria ventricular. Também foi calculado o volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea (iVAE), parâmetro que pode auxiliar na avaliação da função diastólica. As

medidas ecocardiográficas seguiram os critérios adotados pela American Society of Echocardiography(70). É considerado hipertrofia ventricular esquerda iMVE maior que 95g/m^2 em mulheres e maior que 115g/m^2 em homens.(71)

IVf- Análise Estatística

O cálculo do n amostral foi obtido considerando-se o endpoint cardiovascular de redução de massa do ventrículo esquerdo com base nos dados de Paoletti et al (37) para uma média entre as populações de 8,5 x 0,2 e o desvio padrão de 7 (alfa de 0,05 e poder de 0,955). Considerou-se também uma taxa de droppout de 20%. Definiu-se assim a inclusão de 48 pacientes.

Para as variáveis quantitativas, a comparação entre grupos foi feita utilizando o teste t-Student quando apresentaram distribuição simétrica e, em caso de distribuição assimétrica, foi utilizado um modelo linear generalizado com distribuição gama. Para as variáveis qualitativas, as associações com os grupos foram feitas utilizando teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. Comparações entre as categorias das variáveis qualitativas e grupos foram feitas utilizando o teste de comparação de proporções.

As comparações de variáveis clinicas e ecocardiográficas foram feitas por um modelo em medidas repetidas no tempo utilizando uma análise da variância em medidas repetidas, seguido do teste de comparação múltipla de Tukey para aquelas com distribuição simétrica. Na ausência de simetria, o mesmo delineamento foi utilizado com ajuste para um modelo linear generalizado com distribuição gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald.

Em todos os testes foi utilizado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, v.9.3.

V- RESULTADOS

A inclusão ocorreu no período de maio de 2012 a julho de 2014. Inicialmente 92 pacientes aceitaram participar do estudo e assinaram TCLE. Destes, 44 foram excluídos, sendo as principais causas: alteração da função renal com clearance de creatinina menor que 40ml/min e alterações na biópsia protocolar sugestivas de rejeição ou inflamação. Quarenta e oito pacientes foram randomizados, sendo 23 pacientes alocados no grupo EVERO e 25 pacientes no grupo TACRO. Segue organograma de inclusão dos pacientes (Figura 01):

Um tempo médio de 4 semanas foi necessário para que os pacientes completassem a conversão de tacrolimo para everolimo.

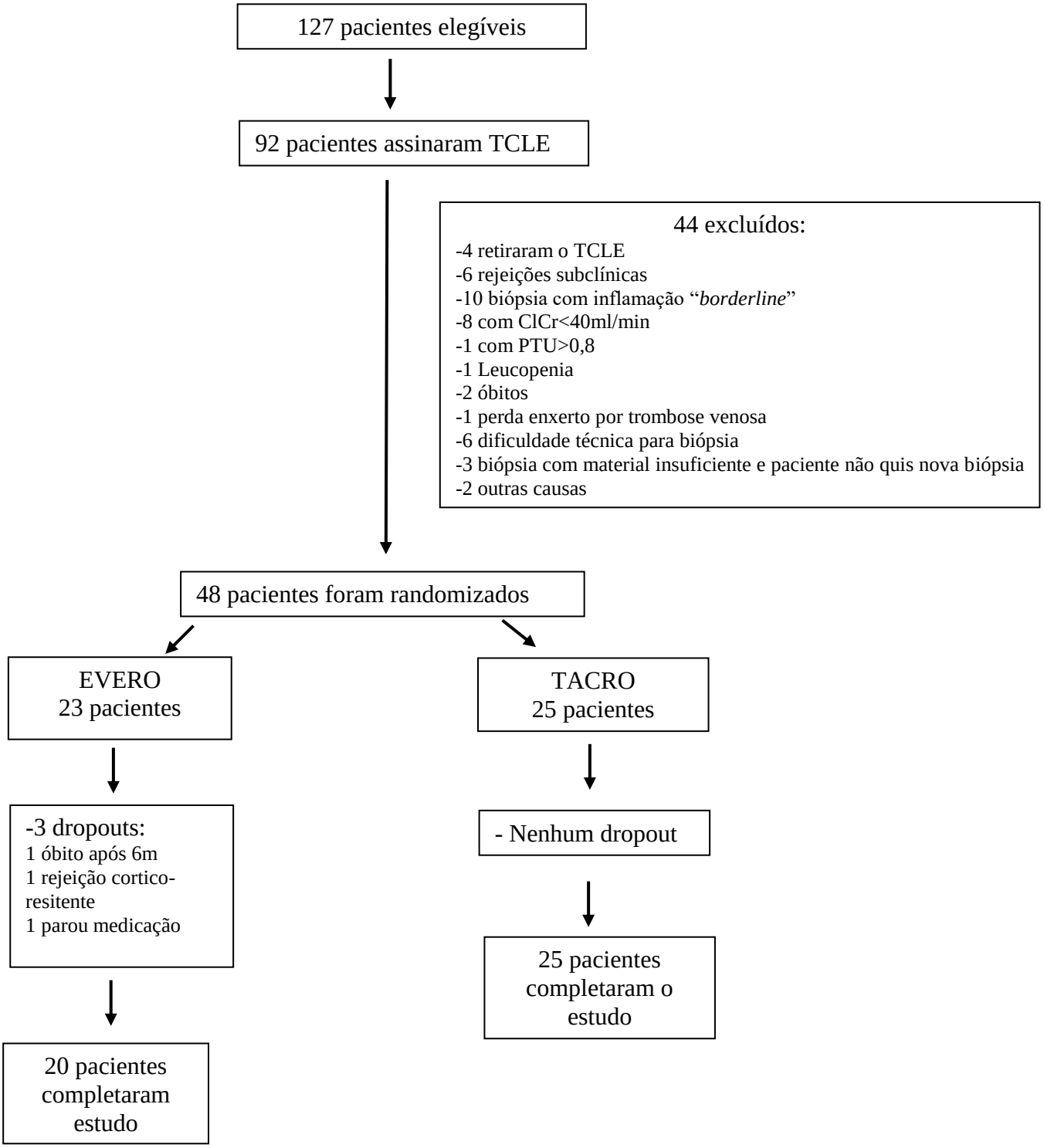


Figura 01. Organograma de inclusão dos pacientes ao longo do estudo seguindo os critérios do CONSORT

Va- Características basais:

Os grupos após a randomização tiveram características clínicas basais bem semelhantes (Tabela 01). Houve diferenças em relação ao nível de plaquetas, hemoglobina e leucócitos totais entre os grupos (Tabela 01), no entanto, em ambos os grupos os valores estão dentro dos padrões de normalidade, não havendo, assim, relevância clínica dessa diferença. A glicemia de jejum foi maior no grupo tacrolimo no momento da randomização (Tabela 01).

Tabela 1- Distribuição das variáveis clínicas dos pacientes no momento da randomização em seus respectivos grupos

Variável	Categoria	EVERO (n=23)	TACRO (n=25)	p-valor
Tipo de Doador	Falecido	78,3	64	0,4424
Doença de Base	DM	13	28	0,3581
	GNC	9	20	0,4844
	HAS	39	28	0,6095
	Indeterminada	35	20	0,4087
	Outras Causas	4	4	1,0000
Tempo em Diálise pré transplante (meses)*		24,50±18,86	35,23±24,99	0,1040
Diabetes		39	32	0,8306
DMPT pós rando		4	0	0,9664
Idade (anos)*		44±9	48±10	0,2367
Sexo Masculino		56,5	68	0,8151
PRA (%)		4±10	6±12	0,5339
IMC (Kg/m^2) *		26±5	26±5	0,9545
PAS (mmHg)*		128±13	123±20	0,3888
PAD (mmHg)*		79±7	76±8	0,1550
Creatinina(mg/dL)*		1,2±0,4	1,3±0,4	0,2284
ClCr MDRD*		72±23	64±20	0,2240
Proteinúria***		0,12±0,10	0,15±0,16	0,4521
Colesterol Total (mg/dL)*		189±45	181±32	0,4916
LDL colesterol (mg/dL)*		102,05±41,55	96,38±33,47	0,6003
Triglicérides (mg/dL)*		166±92	166±58	0,9960
HDL colesterol (mg/dL)*		55±19	51±13	0,4229
Glicemia de jejum (mg/dL)***		89±24	115±76	**0,0259**
Hematócrito(%)*		41±4	44±6	0,0634
Hemoglobina (g/dL)*		13,2±1,5	14,1±1,8	**0,0458**
Plaquetas (cél/mm^3)**		251.546±89116	210.520±105.0395	**<0,0001**
Leucócitos(cél/mm^3)**		6.964±2.966	6.768±2.267	**<0,0001**
PCR (mg/dL)*		0,99±0,12	0,72±0,38	0,0541

Variáveis quantitativas expressas em média ±DP, variáveis qualitativas expressas em porcentagem. *-teste t-student; **-teste por distribuição de Poisson; ***-teste por distribuição gama. Abreviaturas→ DMPT pós rando:diabetes pós transplante que surgiu após randomização; PRA:painel de reatividade a antígenos; IMC:índice de massa corporal (Kg/m^2); PAS:pressão arterial sistólica; PAD:pressão arterial diastólica; ClCr: clearance de creatinina; PCR: proteína C reativa

Vb- Resultados dos exames ecocardiográficos:

Ambos os grupos apresentaram diminuição do índice de massa do ventrículo esquerdo (iMVE) ao longo do tempo, com valores aos 12 meses inferiores aos da randomização, porém sem diferença estatística na comparação intra grupo ou entre os grupos. (Tabela 2; Figura 2) A análise dos valores de Septo (S), Parede posterior (PP) e Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo (DdVE) também não resultou em diferença significativa entre grupos. O volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea (iVAE) não apresentou redução ao longo do tempo ou diferença entre os grupos. (Tabela 2) A espessura relativa da parede (EPR) não apresentou grande variação ao longo do tempo e a maioria dos pacientes apresentou desde o início do estudo um padrão geométrico cardíaco compatível com hipertrofia concêntrica (EPR>0,42).

Em relação à avaliação da espessura médio intimal da carótida (EMIC) vimos que o everolimo foi capaz de reduzir significantemente a EMIC ao final de 12 meses (p=0,012) enquanto o grupo tacrolimo não apresentou tal redução. A análise comparativa entre os grupos não mostrou diferença. No entanto, quando avaliamos a porcentagem de redução da EMIC aos 12 meses, notamos que o grupo TACRO apresentou redução média de 5,8±8,3 e o grupo EVERO de 11,4±10,7, ou seja, uma redução no grupo EVERO que é quase o dobro do grupo TACRO, com p=0,0528. (Tabelas 2 e 3; Figura 3)

Dentre os pacientes apenas 17 apresentavam placas de ateroma ao ultrassom de carótidas, constituindo 37% da amostra total. Em relação à característica das placas, em 11 pacientes (65%) estas eram ecolucentes e em 6 pacientes (35%) elas eram ecogênicas.

Tabela 2 – Evolução das variáveis ecocardiográficas dos grupos de estudo ao longo de 1 ano de seguimento com comparação de médias e momentos segundo o delineamento em medidas repetidas.

		EVERO (n=23)	TACRO (n=25)	
Variáveis	**Momento**	**Média±DP**	**Média±DP**	**p-valor***
DdVE(cm)	0	46,0±3,55aA	46,24±4,82aA	0,8888
	6m	45,14±3,97aA	46,20±4,40aA	
	12m	45,30±3,34aA	45,76±4,38aA	
PP(cm)	0	12,43±1,50aA	12,12±1,45aA	0,8192
	6m	11,81±1,17aA	11,56±1,47aA	
	12m	12,10±1,48aA	11,48±1,76aA	
S(cm)	0	12,67±1,77aA	12,12±1,56aA	0,9898
	6m	12,24±1,41aA	11,60±1,44aA	
	12m	12,20±1,44aA	11,68±1,80aA	
iMVE (g/m^2)	0	144,52±28,77aA	142,10±30,79aA	0,9981
	6m	134,05±26,32aA	131,50±30,45aA	
	12m	131,20±30,19aA	128,06±30,47aA	
iVAE(ml/m$^{2)}$	0	31,5±11,61aA	31,18±11,30aA	0,8885
	6m	29,80±11,19aA	28,64±10,02aA	
	12m	27,01±6,64aA	27,94±9,58aA	
EMIC(mm)	0	0,68±0,14a**A**	0,67±0,11aA	0,4554
	6m	0,65±0,11aA	0,67±0,11aA	
	12m	0,59±0,07a**B**	0,64±0,12aA	
ERP	0	0,55±0,08aA	0,53±0,08aA	0,8841
	6m	0,53±0,06aA	0,50±0,08aA	
	12m	0,54±0,50aA	0,50±0,09aA	

Médias seguidas de mesma letra minúscula (fixando momentos), não diferem ao nível de 5% pelo teste de Dunnett; médias seguidas de mesma letra maiúscula (fixando grupos), não diferem ao nível de 5% pelo teste de Dunnett; *-p-valor referente ao teste da interação momento versus grupo obtido pela ANOVA em um delineamento em medidas repetidas. Abreviaturas: DdVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; PP: parede posterior; S: septo; iMVEÇ índice de massa do ventrículo esquerdo; iVAE: volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea; EMIC: espessura médio intimal da carótida; ERP: espessura relativa da parede

Figura 2. Evolução do índice de massa do Ventrículo Esquerdo (iMVE) nos grupos tacrolimo e everolimo ao longo de um ano de seguimento

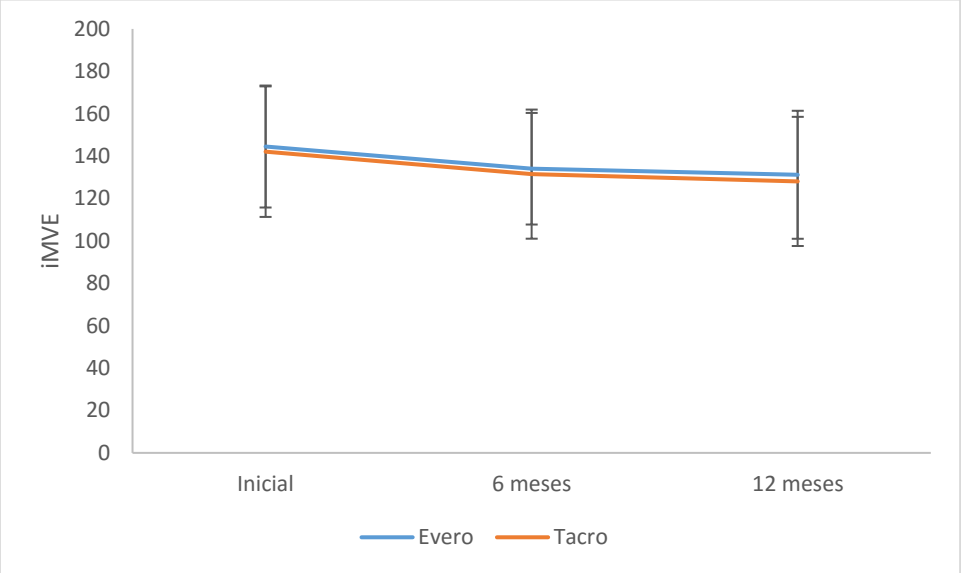


Figura 3- Evolução da espessura médio intimal da carótida (EMIC) ao longo do tempo. Diferença significante comparando o momento inicial e um ano após dentro do grupo EVERO (* p=0.012)

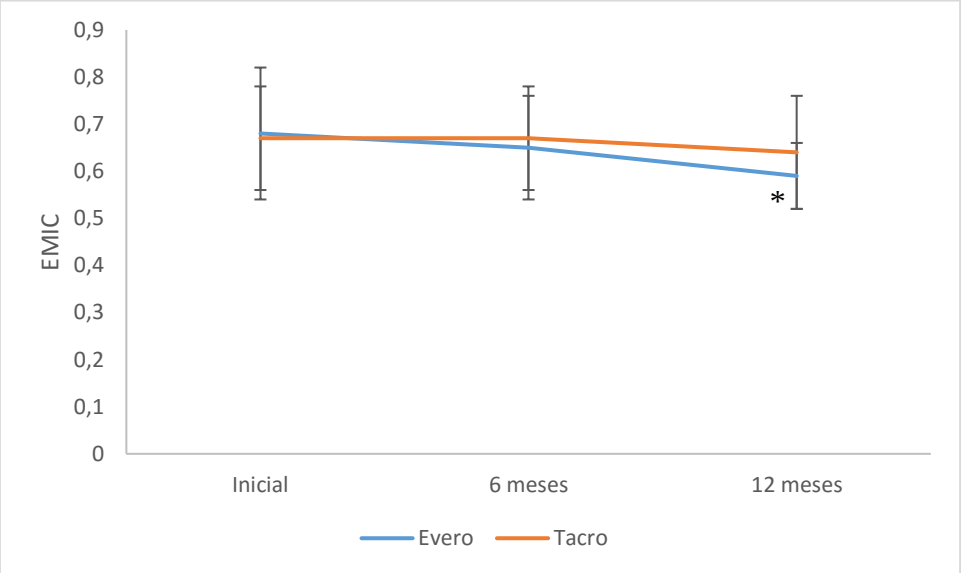


Tabela 3. Comparação das médias do percentual de redução da EMIC para grupos.

	EVERO	TACRO	
Variáveis	Media±DP	Media±DP	p-valor*
Redução 0-6	6,01±7,0	4,76±7,4	0,5508
Redução 0-12	11,4±10,7	5,8±8,3	0,0528

*-teste usando distribuição de Poisson

Vc- Função renal e variáveis clínicas

A análise dos dados ao longo do tempo mostrou que não houve diferença entre os grupos em relação à pressão arterial sistólica e diastólica. (Tabela 6). A função renal de ambos os grupos analisada pela creatinina e Clearance de Creatinina estimado pela fórmula de MDRD 6 mostraram função renal satisfatória ao final de 12 meses em ambos os grupos (ClCr em torno de 71ml/min), sem diferença entre eles. A proteinúria foi maior no grupo EVERO. O lipidograma mostrou-se semelhante entre grupos e apenas o Colesterol Total foi significativamente maior no grupo EVERO. A glicemia de jejum também não diferiu entre grupos. Os níveis de hematócrito e hemoglobina foram maiores no grupo TACRO, no entanto, ambos os grupos apresentam média de valores dentro dos padrões de normalidade. Os demais parâmetros hematimétrico (plaquetas e leucócitos) não diferiram entre grupos ao final de 12 meses. (Tabela 4)

Em relação ao uso de IECA/BRA, estatina e Beta bloqueador os grupos também se mostraram semelhantes. A porcentagem de pacientes em uso de IECA/BRA no grupo EVERO foi 65% contra 48% no grupo TACRO (p=0,2297). A porcentagem de pacientes em uso de estatina no grupo EVERO foi de 78% contra 52% no grupo TACRO (p=0,0574). Já em relação aos beta bloqueadores, 44% dos pacientes no grupo EVERO estavam em uso desta medicação e 60% no grupo TACRO (p=0,2524).n

Houve uma taxa de rejeição muito baixa no nosso estudo, sem diferença significativa entre grupos. Apenas um paciente do grupo everolimo apresentou rejeição cortico resistente no momento da conversão.

Tabela 4- Comparação evolutiva das variáveis clinicas entre grupos ao longo do tempo segundo um modelo em medidas repetidas.

		EVERO	TACRO	
Variáveis	Momento	Media±DP	Media±DP	p valor
Creatinina*	Rando	1,17±0,37a	1,31±0,41a	0,0576
	3m	1,10±0,39a	1,32±0,43a	
	6m	1,19±0,33a	1,21±0,38a	
	9m	1,16±0,28a	1,20±0,35a	
	12m	1,20±0,41a	1,22±0,43[a]	
ClCr MDRD*	Rando	71,92±22,82a	64,35±19,68a	0,2758
	3m	79,91±36,65a	64,09±20,85a	
	6m	68,74±18,95a	70,44±23,73a	
	9m	70,18±18,11a	70,87±22,81	
	12m	71,02±23,98a	70,79±22,87[a]	
Proteinúria*	Rando	0,12±0,10a	0,15±0,16a	**0,0404**
	3m	0,27±0,24a	0,15±0,18a	
	6m	0,33±0,34a	0,28±0,56a	
	9m	0,32±0,34a	0,34±0,45[a]	
	12m	0,35±0,41a	0,25±0,35[a]	
Hematócrito*	Rando	40,95±4,12a	43,74±5,67b	**0,0099**
	3m	39,73±5,32a	44,71±5,49b	
	6m	37,82±5,23a	46,71±5,32b	
	9m	39,47±7,55a	44,66±6,5b	
	12m	41,42±4,97a	44,88±6,00b	
Hemoglobina*	Rando	13,16±1,47a	14,14±1,78b	**0,0157**
	3m	12,96±1,71a	14,58±1,89b	
	6m	12,40±1,74a	15,12±1,83b	
	9m	14,52±5,77a	14,55±2,13a	
	12m	13,48±1,66a	14,64±1,99b	
Plaquetas**	Rando	251545±89116a	210520±50395b	0,4616
	3m	263476±143575a	213760±62253a	
	6m	252450±77714a	209800±66508b	
	9m	246100±81868a	288760±292390a	
	12m	242250±79543a	218360±57263[a]	
Leucócitos**	Rando	6964±2966a	6768±2267a	0,9825
	3m	6695±2467a	6188±1729a	
	6m	7055±2007a	6660±1754a	
	9m	7480±2783a	7176±1913a	
	12m	7285±2194a	6896±1623[a]	
Colesterol Total (mg/dL)*	Rando	189±45a	181±32a	**0,027**
	3m	220±55a	171±29b	
	6m	201±38a	168±32b	
	9m	202±37a	169±34b	
	12m	217±43a	173±44b	
LDL colesterol (mg/dL)*	Rando	102±42a	96±34a	0,8514
	3m	202±80a	153±41a	

	6m	107±39a	89±33a	
	12m	113±45a	87±39a	
HDL colesterol (mg/dL)*	Rando	55±19a	51±13a	0,6756
	3m	58±19a	50±12a	
	6m	56±21a	50±11a	
	9m	57±22a	49±15a	
	12m	62±27a	55±31[a]	
Triglicérides (mg/dL)*	Rando	166±92a	166±58a	0,3343
	3m	208±117a	150±75b	
	6m	176±89a	148±69a	
	9m	199±144a	158±67a	
	12m	185±73a	166±92[a]	
Glicemia (mg/dL)*	Rando	89±24a	115±76b	0,2528
	3m	86±23a	111±46b	
	6m	98±39a	110±50a	
	9m	110±45a	116±87a	
	12m	113±78a	106±36[a]	
PCR*	Rando	0.99±1.12a	0.72±0.38a	0,9367
	3m	1.17±1.21a	0.92±1.08a	
	6m	1.43±1.93a	0.85±0.77a	
	12m	1.34±1.09a	0.87±0.5b	
PAS**	Rando	124±19a	126±15a	0,5770
	6m	122±14a	130±21a	
	12m	119±16a	125±22[a]	
PAD**	Rando	77±10a	78±5a	0,6667
	6m	75±8a	79±14a	
	12m	75±8a	78±15a	

*-teste da interação momento versus grupo em medida de repetidas usando modelo gama; **-teste da interação modelo versus grupo em medidas repetidas usando modelo Poisson; ***-teste da interação momento versus grupo em medidas repetidas usando ANOVA; medias seguidas de mesma letra (fixando momentos) não diferem significativamente ao nível de 5% (para ANOVA – teste de Tukey; para modelos Poisson e gama – teste de Wald para comparações múltiplas).

VI- DISCUSSÃO

Os inibidores da mTOR parecem drogas promissoras no transplante renal. Neste ensaio clínico mostramos que o everolimo, mas não o tacrolimo, foi capaz de reduzir a espessura médio intimal de carótida ao final de um ano de seguimento. Não houve diferença entre grupos quanto a redução do iMVE ou melhora da função renal ao final do estudo.

No campo experimental é claro o benefício dos inibidores da mTOR, tanto sirolimo quanto everolimo, na redução de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) em ratos geneticamente hipertensos ou naqueles em que a HVE foi induzida por vasoconstricção da aorta por 12 semanas. O efeito destas drogas ocorreu a despeito da elevação da pressão arterial ou redução do peso do coração dos animais tratados. (27,28) Parece que os inibidores da mTOR tem um efeito na redução dos cardiomiócitos pela ação inibitória na síntese de proteínas relacionadas ao crescimento celular.(72)

Já no transplante renal, há poucos estudos na literatura cujo desfecho seja a redução do índice de massa do ventrículo esquerdo (iMVE) e sua relação com a imunossupressão. As evidências ainda são poucas e contraditórias. Em curto prazo, Paolleti, et al mostrou por duas vezes um claro benefício dos inibidores da mTOR. O primeiro estudo foi realizado com sirolimo e segundo com everolimo e ambos mostraram a redução do iMVE ao final de um ano, em pacientes transplantados renais não diabéticos. (36,37) No entanto, em longo prazo, outros estudos não encontraram benefício da imunossupressão utilizada na redução de iMVE ao final de 3 anos.(38,39)

Novamente no campo experimental, o benefício do sirolimo e do everolimo em prevenir ou mesmo promover regressão de placas de ateroma em diversos modelos experimentais de aterosclerose parece evidente. Em diferentes modelos experimentais de aterosclerose a prevenção ou redução das placas ocorre a despeito da elevação dos níveis séricos de LDL colesterol. Estes ratos também apresentaram redução da expressão de marcadores inflamatórios como interleucinas. (29–32) Assim sendo, 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. (73)

Nosso estudo mostrou que o everolimo reduz significativamente a EMIC ao final de um ano de seguimento. Este efeito do everolimo não foi demonstrado previamente na literatura. Os estudos ainda estão tentando definir um perfil de EMIC na população transplantada renal ou mostrar os efeitos do próprio transplante na EMIC. Na população pediátrica transplantada renal, por exemplo, mostrou-se que os valores de EMIC são superiores aos encontrados em população saudável pareada por idade e sexo.(59) A evidência quanto ao efeito do transplante na EMIC ainda é fraca, com alguns estudos não mostrando efeito algum do transplante renal ao final de 6 meses, 1 ano e 3 anos, com aumento da mortalidade em pacientes com maior EMIC.(57,60,74) Outros autores mostraram impacto positivo do transplante, com redução de EMIC ao final de 3 anos se seguimento. (58)

Quando avaliadas as placas de aterosclerose pelo ultrassom de carótidas, observamos que poucos pacientes apresentavam placas. Sabe-se que as placas de aterosclerose nas carótidas ecolucentes ao ultrassom — diferentemente das ecogenicas que contém mais cálcio e tecido fibroso— são muito mais ricas em lípides, elastina e células inflamatórios, com alta concentração de macrófagos, e aumento da atividade das metaloproteinases, que exercem um importante papel na diferenciação, proliferação e migração celular, bem como no remodelamento vascular.(75) Tem sido mostrado que placas ecolucentes de carótidas são preditoras independentes de acidente vascular cerebral e síndrome coronariana aguda, incluindo infarto do miocárdio.(76,77)

Em relação à função renal, não encontramos diferença entre os grupos ao final de um ano e ambos completaram o estudo com um clearance de creatinina maior que 60ml/min, o que é considerado uma função renal excelente no paciente transplantado renal. A evidência disponível atualmente aponta para um benefício dos inibidores da mTOR sobre a função renal ao final de um ano de seguimento, no entanto, em longo prazo, seu benefício ainda é incerto. Isso é bem exemplificado em uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2014.(78–82) Encontramos também maior proteinúria, maior colesterol total e menores níveis de hematócrito e hemoglobina no grupo EVERO comparado ao grupo TACRO, achados estes compatíveis com efeitos colaterais dos inibidores da mTOR.(26,83,84) Cabe ressaltar que a despeito da maior

proteinúria e de níveis de colesterol mais elevados, o everolimo foi eficaz em reduzir significativamente a EMIC ao final de um ano.

Nosso estudo possui algumas limitações como o fato de ser unicêntrico, as medidas de pressão arterial terem sido realizadas nas avaliações clínicas ao invés da realização de MAPA e a amostra ser relativamente pequena. No entanto, seu desenho prospectivo, randomizado, a realização de biópsia protocolar antes da randomização garantido maior segurança na conversão e a avaliação da EMIC, sem antecedente na literatura, fortalecem sua importância.

Outros ensaios clínicos são necessários para confirmação de nossos achados e seu efeito em longo prazo, porém acreditamos que o efeito do everolimo na redução da EMIC pode ser uma boa estratégia na redução da mortalidade cardiovascular da população transplantada renal.

VII- CONCLUSÃO

O everolimo, mas não o tacrolimo, reduziu significativamente a espessura médio intimal da carótida (EMIC) ao final de um ano em pacientes transplantados renais. Não houve benefício do everolimo ou do tacrolimo em relação a redução de índice de massa do ventrículo esquerdo.

VIII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 Oct;11(10):2093–109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x. Epub 2011 Aug 30.
2. Wilkinson A. Progress in the clinical application of immunosuppressive drugs in renal transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001 Nov;10(6):763–70.
3. Bestard O, Campistol JM, Morales JM, Sánchez-fructuoso A, Cabello M, Cabello V, et al. Avances en la inmunosupresión para el trasplante renal . Nuevas estrategias para preservar la función renal y reducir el riesgo cardiovascular. Rev Nefrol. 2012 May;32(3):374–84. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.11176. Epub 2012 Apr 17.
4. Segoloni GP, Quaglia M. New immunosuppressive drugs for prevention and treatment of rejection in renal transplant. J Nephrol. 2006 Sep-Oct;19(5):578–86.
5. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates over the Most Recent Era. Am J Transplant. 2004 Mar;4(3):378–83.
6. Srinivas TR, Oppenheimer F. Identifying endpoints to predict the influence of immunosuppression on long-term kidney graft survival. Clin Transpl. 2015 Jul;29(7):644–53. doi: 10.1111/ctr.12554.
7. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. Am J Transplant. 2002 Oct;2(9):807–18.
8. Becker LE, Weritz B, Yi X, Gross-Weissmann M-L, Waldherr R, Zeier M, et al. Evolution of allograft fibrosis and function in kidney transplant recipients : a retrospective analysis of stable patients under CNI and mTORi. Transpl Int. 2015 May;28(5):553–64. doi: 10.1111/tri.12529. Epub 2015 Feb 16.
9. Diekmann F, Campistol JM. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy : benefits and risks. Nephrol Dial Transpl. 2006 Mar;21(3):562–8. DOI: 10.1093/ndt/gfi336. Epub 2005 Dec 16
10. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. Am J Transplant. 2011 Mar;11(3):450–62. doi:

10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x. Epub 2010 Oct 25.

11. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. Transplantation. 2010 Apr 15;89(7):851–7. doi: 10.1097/TP.0b013e3181caeead.

12. Zeier M, Van Der Giet, M. Calcineurin inhibitor sparing regimens using m-target of rapamycin inhibitors : an opportunity to improve cardiovascular risk following kidney transplantation ? Transpl Int. 2011 Jan;24(1):30–42. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01140.x.

13. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation : systematic review and meta-analysis of individual patient data. BMJ. 2014 Nov 24; 349:g6679. doi: 10.1136/bmj.g6679.

14. Nashan B, Gaston R, Emery V, Säemann MD, Mueller NJ, Couzi L, et al. Review of Cytomegalovirus Infection Findings With Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor-Based Immunosuppressive Therapy in De Novo Renal Transplant Recipients. Transplantation. 2012 Jun 15;93(11):1075–85. doi: 10.1097/TP.0b013e31824810e6.

15. Tedesco-Silva H, Felipe C1, Ferreira A, Cristelli M1, 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 Oct;15(10):2655–64. doi: 10.1111/ajt.13327. Epub 2015 May 18.

16. Moes DJ, Guchelaar HJ, de Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. Drug Discov Today. 2015 Oct;20(10):1243–9. doi: 10.1016/j.drudis.2015.05.006. Epub 2015 Jun 4.

17. Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Sirolimus for calcineurin inhibitors in organ transplantation : contra. Kidney Int. 2010 Dec;78(11):1068–74. doi: 10.1038/ki.2010.268. Epub 2010 Aug 11.

18. Waldner M, Fantus D, Solari M, Thomson AW. New perspectives on mTOR inhibitors (rapamycin , rapalogs and TORKinibs) in transplantation. Br J Clin Pharmacol. 2016 Jan 26. doi: 10.1111/bcp.12893.

19. Cruzado JM. Nonimmunosuppressive effects of mammalian target of rapamycin

inhibitors. Transplant Rev (Orlando). 2008 Jan;22(1):73–81. doi: 10.1016/j.trre.2007.09.003.

20. 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. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Jul.10512.

21. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. Transpl Int. 2010 Dec;23(12):1191–204. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01159.x. Epub 2010 Sep 7.

22. Naik AS, Sakhuja A, Cibrik DM, Ojo AO, Samaniego-Picota MD, Lentine KL.. The Impact of Obesity on Allograft Failure After Kidney Transplantation : A Competing Risks Analysis. Transplantation. 2015 Nov 13. [Epub ahead of print]

23. Uysal E, Yuzbasioglu MF, Bakir H, Gurer OA, Ikidag AM, Dokur M. Increase in Body Mass Index After Renal Transplantation. Transplant Proc. 2015 Jun;47(5):1402–4. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.028.

24. Fellström B1, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Grönhagen-Riska C, Neumayer HH, et al. Renal Dysfunction as a Risk Factor for Mortality and Cardiovascular Disease in Renal Transplantation : Experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation Trial. Transplantation. 2005 May 15;79(9):1160-3.

25. Fabbian F, De Giorgi A, Manfredini F, Lamberti N, Forcellini S, Storari A, et al. Impact of comorbidity on outcome in kidney transplant recipients : a retrospective study in Italy. Intern Emerg Med. 2016 Mar 22. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s11739-016-1438-2

26. Murakami N, Riella L V, Funakoshi T. Risk of Metabolic Complications in Kidney Transplantation After Conversion to mTOR Inhibitor : A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Transplant. 2014 Oct;14(10):2317-27. doi: 10.1111/ajt.12852. Epub 2014 Aug 21.

27. 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 Jun 22;109(24):3050-5. Epub 2004 Jun 7.

28. Shioi T, Mcmullen JR, Tarnavski O, Converso K, Sherwood MC, Manning WJ, et al. Rapamycin Attenuates Load-Induced Cardiac Hypertrophy in Mice.

Circulation. 2003 Apr 1;107(12):1664-70. Epub 2003 Mar 17.

29. Elloso MM, Azrolan N, Sehgal SN, Hsu PL, Phiel KL, Kopec C A, et al. Protective effect of the immunosuppressant sirolimus against aortic atherosclerosis in apo E-deficient mice. Am J Transplant. 2003 May;3(5):562-9.

30. 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 May;198(1):39-48. Epub 2007 Nov 5.

31. Wang X, Li L, Li M, Dang X, Wan L, Wang N, et al. Knockdown of mTOR by lentivirus-mediated RNA interference suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques via a decrease of macrophages by autophagy in apolipoprotein E-deficient mice. Int J Mol Med. 2013 Nov;32(5):1215-21. doi: 10.3892/ijmm.2013.1494. Epub 2013 Sep 12.

32. Blanchard PG1, Festuccia WT, Houde VP, St-Pierre P, Brûlé S, Turcotte V, et al. Major involvement of mTOR in the PPARγ-induced stimulation of adipose tissue lipid uptake and fat accretion. J Lipid Res. 2012 Jun;53(6):1117-25. doi: 10.1194/jlr.M021485. Epub 2012 Mar 30.

33. 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 Nov;42(9 Suppl):S41-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.007.

34. Kushwaha SS, Raichlin E, Sheinin Y, Kremers WK, Chandrasekaran K, Brunn GJ, et al. Sirolimus affects cardiomyocytes to reduce left ventricular mass in heart transplant recipients. Eur Heart J. 2008 Nov;29(22):2742-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehn407. Epub 2008 Sep 11

35. Crespo-Leiro MG, Hermida-Prieto M. Sirolimus treatment of left ventricular hypertrophy: Who, and when? Eur Heart J. 2008 Nov;29(22):2703-4. doi: 10.1093/eurheartj/ehn470. Epub 2008 Oct 19.

36. 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 Aug;52(2):324-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.018. Epub 2008 Jun 30.

37. Paoletti E, Marsano L, Bellino D, Cassottana P, Cannella G. Effect of Everolimus on Left Ventricular Hypertrophy of De Novo Kidney Transplant Recipients: A 1 Year, Randomized, Controlled Trial. Transplantation. 2012 Mar 15;93(5):503-8. doi: 10.1097/TP.0b013e318242be28.

38. Salerno MP, Rossi E, Favi E, Pedroso JA, Spagnoletti G, Romagnoli J, et al. The reduction of left ventricular hypertrophy after renal transplantation is not influenced by the immunosuppressive regimen. Transplant Proc. 2013 Sep;45(7):2660-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.045.

39. Murbraech K, Massey R, Undset LH, Midtvedt K, Holdaas H, Aakhus S. Cardiac response to early conversion from calcineurin inhibitor to everolimus in renal transplant recipients – a three-yr serial echocardiographic substudy of the randomized controlled CENTRAL trial. Clin Transplant. 2015 Aug;29(8):678-84. doi: 10.1111/ctr.12565. Epub 2015 Jun 17.

40. Kurdi A, De Meyer GR, Martinet W. Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis. Br J Clin Pharmacol. 2015 Nov 9. doi: 10.1111/bcp.12820. [Epub ahead of print]

41. Wang X, Li L, Niu X, Dang X, Li P, Qu L, et al. mTOR enhances foam cell formation by suppressing the autophagy pathway. DNA Cell Biol. 2014 Apr;33(4):198-204. doi: 10.1089/dna.2013.2164. Epub 2014 Feb 10.

42. Martinet W, De Loof H, De Meyer GR. MTOR inhibition: A promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques. Atherosclerosis. 2014 Apr;233(2):601-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.040. Epub 2014 Jan 29.

43. Cho Y, Yang HM, Park KW, Chung WY, Choi DJ, Seo WW, et al. Paclitaxel-Versus Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Interv. 2010 May;3(5):498-506. doi: 10.1016/j.jcin.2010.02.011.

44. Wessely R, Kastrati A, Mehilli J, Dibra A, Pache J, Schömig A. Randomized trial of rapamycin- and paclitaxel-eluting stents with identical biodegradable polymeric coating and design. Eur Heart J. 2007 Nov;28(22):2720-5. Epub 2007 Oct 7.

45. Thuesen L, Kelbaek H, Kløvgaard L, Helqvist S, Jørgensen E, Aljabbari , et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: Subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-

Stress/Benestent Disease Trial (SCANDSTENT). Am Heart J. 2006 Dec;152(6):1140-5.

46. Bundhun PK, Pursun M, Teeluck AR, Long MY. Are Everolimus-Eluting Stents Associated With Better Clinical Outcomes Compared to Other Drug-Eluting Stents in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus? Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(14):e3276. doi: 10.1097/MD.0000000000003276.

47. Rodriguez AE, Granada JF, Rodriguez-Alemparte M, Vigo CF, Delgado J, Fernandez-Pereira C, et al. Oral Rapamycin After Coronary Bare-Metal Stent Implantation to Prevent Restenosis. The Prospective, Randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) Study. J Am Coll Cardiol. 2006 Apr 18;47(8):1522-9. Epub 2006 Mar 29.

48. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003 Aug 28;349(9):847-58.

49. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: A randomized, multicenter trial. Am J Transplant. 2013 May;13(5):1203-16. doi: 10.1111/ajt.12181. Epub 2013 Feb 22.

50. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke. 1995 Mar;26(3):386-91.

51. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid Intimal-Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured From Childhood Through Middle Age - The Muscatine Study. Circulation. 2001 Dec 4;104(23):2815-9.

52. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999 Jan 7;340(1):14-22.

53. Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, Meijer R. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease

and Application in Randomized Controlled Trials. Chin Med J (Engl). 2016 Jan 20;129(2):215-26. doi: 10.4103/0366-6999.173500.

54. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. Swiss Med Wkly. 2012 Oct 25;142:w13705. doi: 10.4414/smw.2012.13705.

55. Yilmaz MI, Qureshi AR, Carrero JJ, Saglam M, Suliman ME, Caglar K, et al. Predictors of carotid artery intima-media thickness in chronic kidney disease and kidney transplant patients without overt cardiovascular disease. Am J Nephrol. 2010;31(3):214-21. doi: 10.1159/000272936. Epub 2009 Dec 31.

56. Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2008 Apr;19(4):757-63. doi: 10.1681/ASN.2007070813. Epub 2008 Jan 9.

57. Nafar M, Khatami F, Kardavani B, Farjad R, Pour-Reza-Gholi F, Firoozan A. Atherosclerosis after kidney transplantation: changes of intima-media thickness of carotids during early posttransplant period. Urol J. 2007 Spring;4(2):105-10.

58. De Lima JJ, Vieira ML, Viviani LF, Medeiros CJ, Ianhez LE, Kopel L, et al. Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. Nephrol Dial Transplant. 2002 Apr;17(4):645-51.

59. Basiratnia M1, Fazel M, Lotfi M, Hosseini Al-Hashemi G, Fallahzadeh MH, Derakhshan A, et al. Subclinical atherosclerosis and related risk factors in renal transplant recipients. Pediatr Nephrol. 2010 Feb;25(2):343-8. doi: 10.1007/s00467-009-1345-0. Epub 2009 Nov 13.

60. Mourer JS, de Koning EJ, van Zwet EW, Mallat MJ, Rabelink TJ, de Fijter JW. Impact of Late Calcineurin Inhibitor Withdrawal on Ambulatory Blood Pressure and Carotid Intima Media Thickness in Renal Transplant Recipients. Transplantation. 2013 Jul 15;96(1):49-57. doi: 10.1097/TP.0b013e3182958552.

61. Garjree S, Clancy M. The transition of young adult renal transplant recipients into adult care: a west of Scotland. In: Transplant International Conference: 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation, ESOT; September 8-11, 2103; Vienna, Austria.

62. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Samuel SM, Hanley JA. Association

Between Age and Graft Failure Rates in Young Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2011 Dec 15;92(11):1237-43. doi: 10.1097/TP.0b013e31823411d7.

63. Van Arendonk KJ, James NT, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Orandi BJ, Magee JC, et al. Age at graft loss after pediatric kidney transplantation: Exploring the high-risk age window. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Jun;8(6):1019-26. doi: 10.2215/CJN.10311012. Epub 2013 Feb 21.

64. Witzke O, Sommerer C, Arns W. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? Transplant Rev (Orlando). 2016 Jan;30(1):3-12. doi: 10.1016/j.trre.2015.09.001. Epub 2015 Sep 18.

65. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: An open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2011 Mar 5;377(9768):837-47. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62318-5. Epub 2011 Feb 19.

66. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):461-70.

67. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. J Am Soc Echocardiogr. 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 189-90. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.

68. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007;23(1):75–80.

69. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. J Cardiovasc Surg (Torino). 1988 Nov-

Dec;29(6):676-81.

70. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Dec;18(12):1440-63.

71. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Mar;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

72. Soesanto W, Lin H, Hu E, Lefler S, Litwin SE, Sena S, et al. mTOR is a crucial regulator of cardiac hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats. Hypertension. 2009 Dec;54(6):1321-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138818. Epub 2009 Nov 2.

73. Andrés V, Castro C, Campistol JM.. Potential role of proliferation signal inhibitors on atherosclerosis in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant. 2006 Jul;21 Suppl 3:iii14-7.

74. Hernández D, Triñanes J, Salido E, Pitti S, Rufino M, González-Posada JM, et al. Artery Wall Assessment Helps Predict Kidney Transplant Outcome. PLoS One. 2015 Jun 12;10(6):e0129083. doi: 10.1371/journal.pone.0129083. eCollection 2015.

75. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, Wiebe BM, Zhou J, Falk E, et al. Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. J Vasc Surg. 2002 Jan;35(1):137-45..

76. Polak JF1, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. Radiology. 1998 Sep;208(3):649-54.

77. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, et al.

Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2004 Apr 7;43(7):1177-84.

78. Pankewycz O, Leca N, Kohli R, Weber-Shrikant E, Said M, Alnimri M, et al. Conversion to low-dose tacrolimus or rapamycin 3 months after kidney transplantation: A prospective, protocol biopsy-guided study. Transplant Proc. 2011 Mar;43(2):519-23. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.033.

79. Heilman RL, Younan K, Wadei HM, Mai ML, Reddy KS, Chakkera HA, et al. Results of a prospective randomized trial of sirolimus conversion in kidney transplant recipients on early corticosteroid withdrawal. Transplantation. 2011 Oct 15;92(7):767-73. doi: 10.1097/TP.0b013e31822805d7.

80. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D, et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2014 Sep;14(9):2106-19. doi: 10.1111/ajt.12795. Epub 2014 Aug 1.

81. Sommerer C, Budde K, Zeier M, Wüthrich RP, Reinke P, Eisenberger U, et al. Early conversion from cyclosporine to everolimus following living-donor kidney transplantation: outcomes at 5 years posttransplant in the randomized ZEUS trial. Clin Nephrol. 2016 Apr;85(4):215-25. doi: 10.5414/CN108726.

82. Weir MR, Pearson TC, Patel A, Peddi VR, Kalil R, Scandling J, et al. Long-term Follow-up of Kidney Transplant Recipients in the Spare-the-Nephron-Trial. Transplantation. 2016 Mar 4. [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/TP.0000000000001098

83. Zaza G, Granata S, Tomei P, Masola V, Gambaro G, Lupo A. mTOR inhibitors and renal allograft: Yin and Yang. J Nephrol. 2014 Oct;27(5):495-506. doi: 10.1007/s40620-014-0103-y. Epub 2014 May 8.

84. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. Transplant Rev (Orlando). 2014 Jul;28(3):126-33. doi: 10.1016/j.trre.2014.03.002. Epub 2014 Mar 12.

IX-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 com Tacrolimo (Prograf®), Micofenolato Sódico (Myfortic®) e Prednisona (Metcorten®). Porém há novas medicações disponíveis no mercado como é o caso do Everolimus (Certican®), que geralmente é utilizado em substituição ao Tacrolimo (Prograf®) e que parece ter efeitos benéficos no coração do paciente.

Você está sendo convidado a participar de um estudo em que estaremos avaliando os benefícios que o Everolimus (Certican®) traz em comparação ao Tacrolimus (Prograf®) ao paciente transplantado renal quanto a reduzir a hipertrofia cardíaca, ou seja, diminuir o tamanho do coração e reduzir a aterosclerose, que é a deposição de gordura em vasos sanguíneos, e, conseqüentemente, o benefício desta nova droga em proteger o paciente de eventos cardíacos como infarto.

Para avaliar o real benefício cardiovascular desta medicação, será realizado um estudo no Hospital das Clinicas de Botucatu – UNESP com 48 pacientes transplantados renais. Logo após o transplante renal, todos os pacientes receberão a mesma medicação (imunossupressão padrão com Tacrolimo (Prograf®), Micofenolato Sódico (Myfortic®) e Prednisona (Metcorten®). Após 12 ±4 semanas, os pacientes serão aleatoriamente divididos em 2 grupos diferentes de tratamento:

- GRUPO 1 (NOVA PROPOSTA):

Everolimo + myfortic + prednisona

- GRUPO 2 (TRATAMENTO PADRÃO):

Prograf + Myfortic+ prednisona

O estudo durará aproximadamente 15 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 15 meses) se durante o mesmo for identificado qualquer situação de risco para o paciente relacionado à droga em estudo

Se você optar por participar deste estudo, gostaríamos que estivesse ciente que:

-previamente à divisão aleatória dos grupos 1 e 2, todo paciente será submetido a uma biópsia renal, já que se houverem alterações suspeitas de rejeição, isso o excluirá. Esse procedimento é comum no acompanhamento de transplantes. A biópsia renal consiste em retirar uma amostra do seu rim transplantado através de uma agulha. Esse fragmento é então avaliado por um patologista. Somente dessa forma é possível certificar se há ou não rejeição no rim e assim tratar da rejeição adequadamente.

- A biópsia renal, que é o método padrão para diagnosticar uma rejeição aguda acarreta um risco de sangramento no local onde a agulha é inserida no rim e faz com que esse sangue apareça na urina. Todos os cuidados serão tomados para minimizar este risco. Esse procedimento pode ser dolorido no local onde é feita a injeção da agulha e pode formar um hematoma no local. Você fará apenas 1 biópsia devido ao estudo. Além disso, esse procedimento poderá ser feito sempre que uma rejeição aguda for suspeita, conforme padronizado para todos os pacientes transplantados renais. Isso porque o diagnóstico da rejeição e do tipo da rejeição só é possível através da biópsia, para que o tratamento correto possa ser feito para o paciente.

-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 coletada urina de 24horas de maneira adequada. As visitas clínicas e coletas de sangue ocorrerão com 1, 3, 6 e 12 meses 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.

- 12 ±4 semanas, 6 meses e 1 ano após o transplante renal, serão feitos exames de ultrassom Doppler de carótidas e ecocardiograma, que são exames indolores e simples de ultrassom para avaliar aumento ou diminuição de placas de gordura em um grande vaso do seu pescoço e o tamanho e função do seu coração.

-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.

- O efeito de Everolimo (Certican®), Myfortic® e tacrolimo no desenvolvimento do bebê em uma mulher grávida ainda não são conhecidos. Portanto, mulheres grávidas não poderão participar do estudo. Se você for uma mulher com capacidade de engravidar, você será submetida a um teste de gravidez antes de receber qualquer medicação de estudo e deverá praticar métodos que evitam a gravidez indicados por seu médico durante os 12 meses do período de tratamento, e nos três meses seguintes à interrupção da medicação de estudo. Caso engravide durante o estudo, sua medicação de estudo será interrompida e o(s) médico(s) da pesquisa participará(ão) na avaliação dos riscos envolvidos nesta gravidez.

-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 Maria Fernanda, Dr Luis Gustavo, Dra Paula Dalsoglio Garcia ou Dra Mariana Contti no telefone 3811-6547.

-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 contactar a qualquer momento o seu médico no telefone (14) 3811-6547 durante o horário comercial, ou no telefone (14) 96702266 a 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 semi-analfabetos ou pacientes com deficiências auditivas ou visuais.*

Nome do responsável pela obtenção do termo

_____

Assinatura Data

Universidade Estadual Paulista unesp Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu — S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: 3811-6143 Registrado no Ministério da Saúde e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br em 30 de abril de 1997 e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br

Botucatu, 07 de maio de 2012 Of. 238/2012

Ilustríssima Senhora
Profª . Drª . Paula Dalsoglio Garcia
Unidade de Diálise e Unidade de Transplante Renal da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª . Paula,

Informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4177-2012) Avaliação da ação do Everolimo na hipertrofia ventricular concêntrica e na aterosclerose de carótida após o transplante renal, a ser conduzida por Vossa Senhoria, com a colaboração dos Drs. João Carlos Hueb, Luis Gustavo Mondelli de Andrade, Maria Fernanda Cordeiro de Carvalho, Mariana Moraes Contti e Apoio Técnico de Juliana Tereza Coneglian de Almeida, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07/05/2012.

Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP