

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Lista de Abreviaturas	4
1. Introdução	6
2. Materiais e Métodos	7
3. Perspectiva Histórica	8
4. Imunossupressão no Transplante Renal	10
4.1. Terapêutica de Manutenção	11
4.1.1. Inibidores da Calcineurina	13
4.1.2. Anti-proliferativos	18
4.1.3. Inibidores mTOR	26
4.1.4. Corticoesteróides	31
4.1.5. Bloqueadores da co-estimulação	34
4.1.6. Novos agentes em investigação	40
4.1.7. Novos agentes com investigação suspensa	41
4.2. Estratégias poupadoras de CNI	43
4.2.1. Evição de CNI	43
4.2.2. Retirada de CNI	45
4.2.3. Minimização de CNI	49
5. Discussão	51
6. Conclusão	53
Bibliografia	55

Resumo

Introdução: O transplante renal é atualmente o melhor tratamento para a doença renal em estágio terminal, quer pelo benefício na sobrevivência global como na qualidade de vida. Apesar dos excelentes resultados a curto prazo, a sobrevivência do enxerto a longo prazo não tem melhorado de forma paralela nos últimos anos. A nefrotoxicidade e os efeitos adversos associados à medicação imunossupressora têm sido apresentados como as principais causas de perda do enxerto e mortalidade. Este trabalho tem como objectivo consolidar os dados sobre imunossupressão de manutenção em transplantação renal, fazendo uma revisão bibliográfica sobre este tema.

Materiais e métodos: A pesquisa de artigos sobre a temática deste trabalho foi realizada através da base de dados da PubMed. A pesquisa identificou mais de 500 artigos e a sua seleção foi realizada em três fases: análise do título, abstract e leitura do texto completo.

Resultados: A utilização de múltiplos fármacos imunossupressores tem como premissa maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade. O regime imunossupressor de manutenção consiste habitualmente na associação de um inibidor da calcineurina, um anti-proliferativo e um corticoesteróide. Na última década tem havido um interesse crescente em identificar regimes que permitam eliminar ou reduzir a exposição aos corticoesteróides e aos inibidores da calcineurina, numa tentativa de prevenir a disfunção crónica do enxerto e a mortalidade cardiovascular.

Conclusão: A escolha do tratamento adequado deve ser individualizada, tendo em conta as propriedades farmacológicas de cada medicamento, o perfil de efeitos secundários, interações medicamentosas, doenças pré-existentes e o risco de rejeição. O surgimento de novos agentes poderá revolucionar o tratamento imunossupressor nos próximos anos, garantindo o mesmo grau de eficácia e melhorando a sobrevivência do enxerto e do paciente.

Palavras-chave: Revisão; Transplante renal; Imunossupressão; Eficácia; Segurança; Individualização

Abstract

Introduction: Kidney transplantation is currently the best treatment for end-stage renal disease, both for the benefit in overall survival and for its quality of life. Despite the excellent results in short-term, the long-term graft survival did not improved in a similar way in recent years. Nephrotoxicity and adverse effects associated with immunosuppressive drugs have been presented as the main cause of graft loss and mortality. This work aims to consolidate the current data on maintenance immunosuppression in renal transplantation, making a literature review on this topic.

Methods: The research of articles on the topic of this work was carried out through the PubMed database. More than 500 articles were obtained and their selection was carried out in three phases: title analysis, abstract and full text reading.

Results: The premise behind the use of multiple immunosuppressive drugs is to maximize efficacy and minimize toxicity. The maintenance immunosuppressive regimen usually consists in associating a calcineurin inhibitor, an antiproliferative and corticosteroids. In the last decade there has been increasing interest in identifying strategies to eliminate or reduce exposure to steroids and calcineurin inhibitors in an attempt to prevent chronic graft dysfunction and cardiovascular mortality.

Conclusion: The choice of the appropriate treatment should be individualized, taking into account the pharmacological properties of each drug, the side effects profile, drug interactions, pre-existing diseases and rejection risk. The emergence of new agents could revolutionize the immunosuppressive treatment in the coming years, ensuring the same degree of effectiveness and improving graft and patient survival.

Keywords: Review; Kidney transplantation; Immunosuppression; Effectiveness; Safety; Individualization

Lista de Abreviaturas

6-MP - 6-mercaptopurina

APC - célula apresentadora de antígenos

AUC - área sob a curva de concentração plasmática-tempo

AZA - azatioprina

BPAR - rejeição aguda comprovada por biópsia

CAN - nefropatia crónica do enxerto renal

CNI - inibidor da calcineurina

CsA - ciclosporina A

CTLA-4 - antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos

CYP3A - citocromo P450 3A

DCV - doença cardiovascular

DNA - ácido desoxirribonucleico

DRC - doença renal crónica

DRET - doença renal em estágio terminal

EBV - vírus Epstein-Barr

EC-MPS - micofenolato de sódio com revestimento entérico

ECD - doadores com critérios alargados (*extended criteria donors*)

FDA - *Food and Drug Administration*

FKBP-12 - proteína de ligação FK-12

IL-2 - interleucina-2

IMPDH - desidrogenase monofosfato de inosina

JAK - Janus cinase

MMF - micofenolato mofetil

MPA - ácido micofenólico

mTac - monoterapia com tacrolimus

mTOR - alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian target of rapamycin*)

NFAT - factor nuclear das células T activadas

NODAT - diabetes mellitus de início após transplante (*new onset of diabetes mellitus after transplantation*)

PTLD - doença linfoproliferativa pós-transplante

PVAN - nefropatia associada ao poliomavírus

rATG - globulina anti-timócito derivada de coelho

SRL - sirolimus

SRTR - *Scientific Registry of Transplant Recipients*

Tac - tacrolimus

TDM - monitorização terapêutica

TFG - taxa de filtração glomerular

TGF- β - factor de crescimento transformador β

TSR - tratamento de substituição renal

1. Introdução

A doença renal crónica (DRC) define-se como anomalia da estrutura ou função renal, presente por mais de três meses e com implicações para a saúde. É classificada de acordo com a causa, a taxa de filtração glomerular (TFG) e o grau de albuminúria. A DRC apresenta múltiplas manifestações relacionadas com o declínio da TFG e é reconhecida como um problema importante de saúde pública mundial, associado a um grande impacto económico. As principais etiologias da DRC incluem nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva, glomerulonefrite e doença renal poliquística. O termo doença renal em estágio terminal (DRET) refere-se ao estágio 5 da DRC, definido por uma TFG inferior a 15 mL/min/1,73 m², no qual a acumulação de toxinas, líquidos e electrólitos conduz à síndrome urémica, a qual provoca a morte. O tratamento de substituição renal (TSR) permite prolongar a vida dos doentes com DRET, através da diálise, da hemofiltração ou do transplante renal [1].

Entre os vários TSR, o transplante renal é actualmente considerado o melhor tratamento pelo benefício na qualidade de vida, directamente relacionado com a melhoria da função renal, e pela maior esperança de vida associada. A mortalidade é melhorada em todos os grupos etários em comparação com a diálise e é também economicamente mais rentável [2]. O primeiro transplante renal bem sucedido foi realizado em Boston, em 1954, pelo Dr. Joseph Murray. Este transplante só foi possível por ter sido realizado entre gêmeos monozigóticos. A partir de 1983, com a descoberta da ciclosporina, o transplante renal assumiu-se como verdadeira opção, o que possibilitou a evolução das técnicas cirúrgicas e de controlo da rejeição. O desenvolvimento da imunossupressão permitiu alcançar taxas muito baixas de rejeição aguda num grande número de centros de transplante. No entanto, um número significativo de pacientes sofre nefropatia crónica do enxerto (CAN) e efeitos adversos associados à medicação imunossupressora, limitando a sobrevivência a longo prazo quer do

enxerto como do paciente [3].

Diversos novos fármacos e estratégias de tratamento foram investigados nas últimas duas décadas com o objectivo de melhorar o prognóstico dos doentes transplantados renais. O tratamento de manutenção, como profilaxia contínua da rejeição renal, é um dos principais alvos de estudo por estar associado à maioria das complicações a longo prazo e aos efeitos adversos. No entanto, a procura de um regime imunossupressor ideal que limita a toxicidade e prolonga a vida funcional do enxerto renal não está próxima de terminar.

Este trabalho tem como objectivos efectuar uma revisão da literatura referente à eficácia e segurança dos agentes imunossuppressores actuais, consolidar a evidência publicada, explorar novos potenciais agentes imunossuppressores e protocolos de associação, nomeadamente regimes destinados a limitar ou eliminar a utilização de inibidores da calcineurina (CNIs) e corticoesteróides. Restringimos esta pesquisa a estratégias de manutenção. Optámos por não abordar a imunossupressão de indução e tratamento da rejeição.

2. Materiais e Métodos

No presente trabalho, foi utilizada a base de dados da PubMed (www.pubmed.gov) para a pesquisa de artigos sobre a temática. Foram privilegiados os estudos mais recentes, publicados após 2008, porém alguns estudos mais antigos foram incluídos pela sua relevância. Várias combinações de termos foram usadas na pesquisa no Pubmed, incluindo: *azathioprine, belatacept, cyclosporine, everolimus, immunosuppression, immunosuppressive agents, kidney transplant, mycophenolate mofetil, new, sirolimus, tacrolimus*. A pesquisa identificou mais de 500 artigos e a sua selecção foi realizada em três fases: análise do título, abstract e leitura do texto completo.

3. Perspectiva Histórica

O primeiro transplante de órgão bem sucedido foi o transplante renal, realizado entre gêmeos idênticos em 1954. Este foi realizado sem recurso a imunossupressão. No entanto, o transplante entre indivíduos imunologicamente não-idênticos resultou invariavelmente na rejeição e perda do enxerto. Uma das primeiras estratégias para induzir imunossupressão nos receptores de órgãos sólidos foi a irradiação corporal total [3].

Entre 1965 e o início de 1980, a azatioprina (AZA) e os corticosteróides foram os pilares da imunossupressão e a sua aplicação permitiu o transplante renal entre indivíduos geneticamente diferentes. O desenvolvimento da ciclosporina A (CsA), no início de 1980, revolucionou a prática do transplante, diminuindo drasticamente a taxa de rejeição aguda e melhorando a sobrevivência do enxerto [4]. Desde 1970 até ao final de 1980 a sobrevivência do paciente melhorou 8% no prazo de 1, 5 e 10 anos após-transplante [5]. O avanço da indústria farmacêutica na década de 90 resultou na introdução de novos fármacos, como tacrolimus (Tac), micofenolato mofetil (MMF) e sirolimus (SRL), que permitiram a criação de regimes com diferentes combinações de imunossupressores. Em conjunto com a utilização de novos agentes de indução, melhores métodos de conservação de órgão, técnicas de compatibilidade sanguínea e imunológica, e profilaxia de infecções oportunistas, foi possível obter taxas de rejeição aguda inferiores a 10% e taxas de sobrevivência a um ano do enxerto e paciente de 90 e 95%, respectivamente [3,4].

Apesar de todo o avanço e das baixas taxas de rejeição aguda, a CAN continuou a ameaçar a sobrevivência do enxerto a longo prazo e a sua perda tardia manteve-se praticamente inalterada ao longo das últimas décadas [5,6]. Esta estabilidade relativa da sobrevivência a longo prazo pode ser explicada pela existência de doentes transplantados mais idosos e com maior risco imunológico, e pela utilização de órgãos cadavéricos e dadores com

critérios alargados (ECD) em resposta à crescente escassez de órgãos para transplante [6]. A prevalência da DRC tem aumentado significativamente nos últimos 30 anos, resultado de melhores técnicas de diagnóstico, do envelhecimento da população e do aumento da prevalência de diabetes mellitus tipo 2 e da hipertensão arterial. De modo semelhante, a população com DRET tem vindo a crescer e a idade média dos doentes transplantados aumentou dramaticamente. Os indivíduos com 65 anos ou mais representam aproximadamente 20% da lista de espera. Apesar do número absoluto de doentes transplantados com mais de 70 anos ser relativamente pequeno, este subgrupo aumentou cinco vezes na última década [2].

Em adição, doenças cardiovasculares (DCV), infecções e neoplasias são as principais causas de morte nos doentes transplantados. A morte do paciente foi responsável por 20% da perda do enxerto em estudos iniciais e aumentou para 40% nos estudos mais recentes [6]. O tratamento e prevenção da CAN e das principais causas de mortalidade tornaram-se por isso o principal alvo para melhorar o sucesso da transplantação [5]. Os agentes mais recentes oferecem uma estratégia para minimizar a exposição a longo prazo aos corticoesteróides e CNIs, com o objectivo de diminuir a nefrotoxicidade relacionada com os CNIs e os efeitos adversos que contribuem para a morte por DCV, nomeadamente diabetes mellitus de início após transplante (NODAT), dislipidemia e hipertensão arterial [7].

4. Imunossupressão no Transplante Renal

A compreensão dos mecanismos imunobiológicos envolvidos na rejeição permitiu o desenvolvimento de fármacos que têm como alvos as células T e B, as células plasmáticas, os sinais co-estimuladores, os produtos do complemento e os anticorpos anti-dador [8].

As vias complexas que levam à activação e proliferação de células T são explicadas pelo modelo simplificado de três sinais (Fig. 1). O primeiro sinal, antígeno específico, resulta da interacção do receptor da célula T com moléculas classe II expressas por células apresentadoras de antígenos (APCs) e é traduzido através do complexo CD3. A calcineurina é activada a este nível. O segundo sinal depende da interacção de ligandos na APC com moléculas co-estimuladoras na superfície da célula T. Estes dois sinais activam a sinalização intracelular que conduz à expressão de interleucina 2 (IL-2) e de outros factores de crescimento. O terceiro sinal resulta da estimulação do receptor IL-2 [9,10]. A imunossupressão baseia-se então na utilização de vários agentes que ao actuar em diferentes alvos, correspondentes a diferentes etapas da activação da célula T, permitem a administração de doses mais baixas de cada fármaco, diminuindo os seus efeitos adversos [11].

Existem três fases clínicas para o tratamento imunossupressor: a terapia de indução, a terapia de manutenção e o tratamento de episódios de rejeição aguda.

O tratamento de indução tem como objectivo primário evitar a rejeição aguda precoce. Existem três anticorpos utilizados para esse fim: o basiliximab (antagonista do receptor IL-2), a globulina anti-timócito derivada de coelho (rATG) e o alemtuzumab (anticorpo monoclonal recombinante humanizado derivado de DNA anti-CD52). Novos agentes de indução em investigação incluem o efalizumab (anticorpo humanizado anti-CD11a) e alefacept (inibidor da co-estimulação CD2-LFA3) [7].

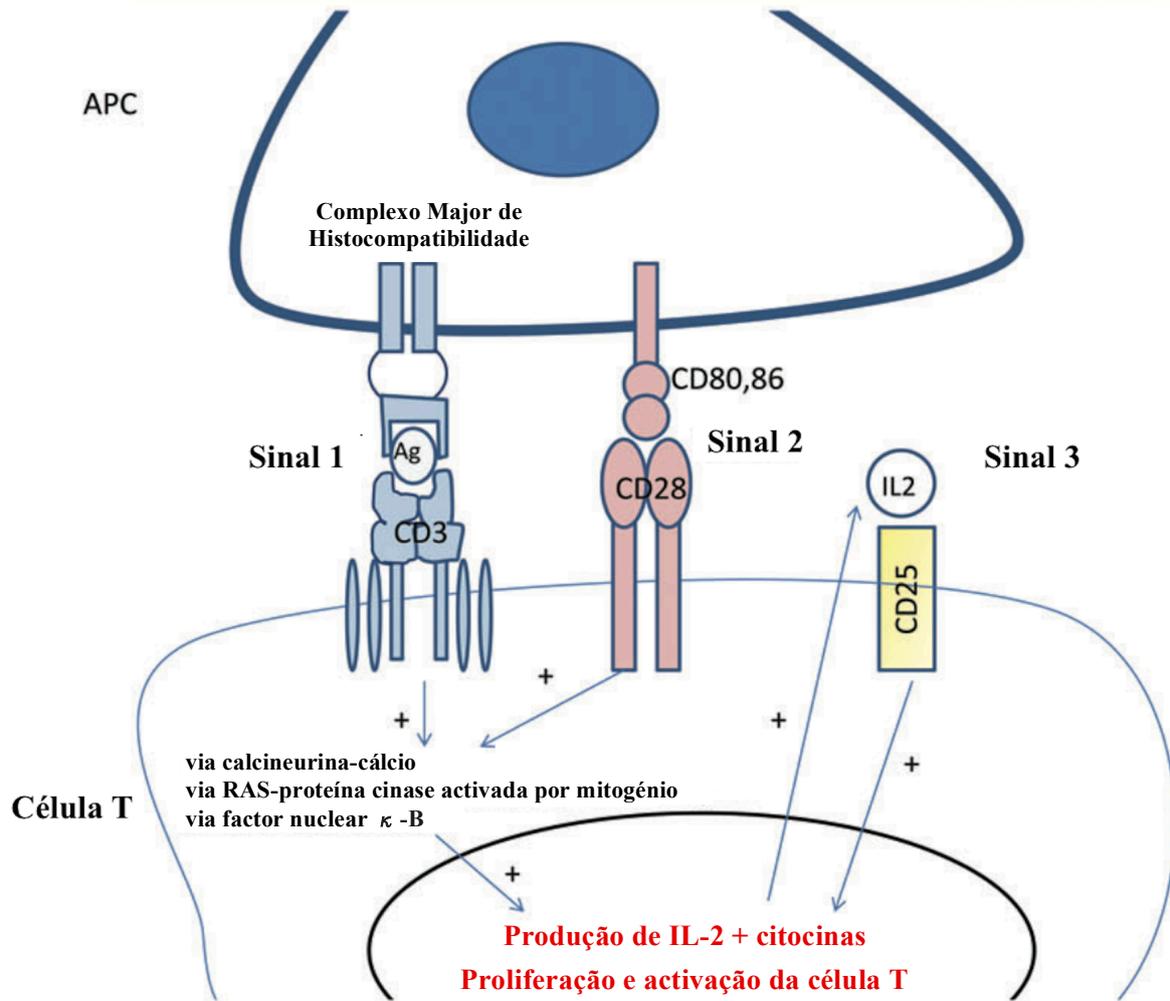


Figura 1. Modelo dos três sinais de activação da célula T. (Adaptado de Cortazar *et al.* [10])

Actualmente, o objectivo geral primário da imunossupressão é maximizar a sobrevivência do enxerto e do paciente, enquanto que a prevenção da rejeição aguda é considerada como objectivo secundário substituto e insuficiente [6]. As directrizes da prática clínica sugerem que o regime imunossupressor de primeira linha deve incluir a indução com basixilimab em doentes de baixo risco imunológico ou rATG para os pacientes com elevado risco imunológico, em associação com regime de manutenção contendo Tac e MMF [12].

4.1. Terapêutica de Manutenção

Os agentes de manutenção mais comuns são divididos em cinco categorias: inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus); anti-proliferativos (azatioprina e derivados de

ácido micofenólico); inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (sirolimus e everolimus); corticosteróides; e bloqueadores da co-estimulação (belatacept). Novos agentes promissores em fase de estudo incluem a voclosporina (análoga da CsA), e o anticorpo anti-CD40 [7]. Habitualmente, a terapêutica de manutenção consiste na combinação tripla de diferentes classes.

Estes fármacos são usados para prevenir a rejeição aguda mediada por células T. Actuam através da inibição do ciclo celular linfocitário que é composto por cinco fases distintas [11]. O período G0 corresponde à fase de repouso, os linfócitos T encontram-se neste estágio durante a maior parte da sua vida. Para proliferarem devem entrar na fase G1, na qual diversas proteínas são sintetizadas para permitir a síntese de DNA. Na fase S, a replicação do DNA resulta na formação de dois cromatídeos-homólogos. A fase G2 permite a reorganização citoplasmática necessária para que ocorra a divisão celular. A fase M envolve a condensação cromossómica, ruptura da membrana nuclear, separação dos cromatídeos-homólogos, formação de dois núcleos e divisão do citoplasma. Cada ciclo demora cerca de 12 a 16 horas a completar [11].

A escolha do tratamento mais adequado é bastante complexa e os regimes de tratamento utilizados variam entre diferentes países, centros de transplante e pacientes. Idealmente, a selecção da terapêutica deve ser personalizada para cada doente, tendo em conta as propriedades farmacológicas dos medicamentos, o perfil de efeitos adversos, as potenciais interacções medicamentosas, as doenças pré-existentes e o risco de rejeição [12]. Um número crescente de questões adicionais deve ser considerado, nomeadamente, a prevenção da CAN, NODAT, a nefropatia associada ao poliomavírus (PVAN), a hipertensão arterial e a hiperlipidemia [6]. A selecção rigorosa dos fármacos e o ajuste da dose são fundamentais para equilibrar o risco de rejeição e o risco de toxicidade.

4.1.1. Inibidores da Calcineurina

Mecanismo de acção. CsA e Tac, embora estruturalmente diferentes, actuam ao bloquear a síntese de citocinas pró-inflamatórias. São ambos pró-fármacos que formam um complexo com proteínas citoplasmáticas, a CsA com a ciclofilina e o Tac com a proteína de ligação FK-12 (FKBP-12) [11]. Estes complexos ligam-se à fosfatase da calcineurina, formando uma associação inibitória que reduz a desfosforilação, translocação e libertação do factor nuclear das células T activadas (NFAT), o que dificulta a expressão de genes tradutores de citocinas, incluindo IL-2, que promovem a activação e proliferação das células T, ficando retidas na fase G0 ou G1 [4,7]. A actividade *in-vitro* do Tac é 10 a 100 vezes superior à da CsA. Além deste mecanismo, ambos os agentes aumentam a expressão do factor de crescimento transformador β (TGF- β), um potente inibidor da proliferação de células T com actividade fibrinogénica e pró-angiogénica, responsável pela fibrose do tecido renal e facilitação da invasão tumoral [8].

Dosagem e via de administração. CsA está disponível em formulação oral e injectável. A forma original, um pequeno polipéptido cíclico isolado a partir do fungo *Tolytlocladium inflatum* aprovado em 1983, era absorvida em dependência da biliar, resultando em biodisponibilidade errática [8]. Uma microemulsão modificada tornou-se disponível, em 1994, e permitiu melhorar o perfil farmacocinético. A dose oral inicial indicada para adultos varia entre 6 a 18 mg/kg por dia, no entanto, a dose mais alta raramente é utilizada e recomenda-se a administração de 6 a 10 mg/kg divididos em duas doses. A via de eliminação primária é a biliar [7].

Tac, um macrólido aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1994, também pode ser administrado por via oral ou injectável. A dose oral recomendada para adultos é de 0,15 a 0,30 mg/kg por dia, administrada em duas doses. A maioria dos

metabolitos são eliminados por via biliar. A formulação intravenosa geralmente só é utilizada caso a via oral não esteja disponível, uma vez que pode provocar anafilaxia, provavelmente devido ao veículo de distribuição, o óleo de rícino hidrogenado polioxiethylado, e aumento do risco de nefrotoxicidade e neurotoxicidade devido à sobreposição do veículo [4]. A formulação de liberação prolongada de Tac foi aprovada, em 2013, em vários países Europeus, Canadá e Estados Unidos, com a perspectiva de que a toma única diária melhore a adesão terapêutica [13].

A conversão da administração oral para intravenosa implica a redução de um terço e um quinto da dose diária total de CsA e Tac, respectivamente, e a infusão contínua durante 24 horas. Quando a via intravenosa é convertida a oral a primeira dose deve ser administrada dentro de 8 a 12 horas após a descontinuação da terapia intravenosa [4].

Os CNIs devem ser iniciados precocemente após o transplante, não existindo evidência de que retardar o seu início beneficie a função renal. Quanto mais cedo for atingida a concentração sérica alvo, mais eficaz será a prevenção da rejeição aguda [4]. Formulações genéricas de CsA e Tac foram consideradas como bioequivalentes.

Monitorização terapêutica (TDM). A monitorização regular da concentração de CsA e Tac na sangue é fundamental, particularmente no período imediatamente após o transplante, dada a variabilidade farmacocinética atribuída à heterogeneidade metabólica do citocromo P450 3A (CYP3A), enzima hepática responsável pelo metabolismo da calcineurina [7]. A concentração recomendada de CsA é de 100-400 ng/mL e a de Tac 5-20 ng/mL, embora valores de Tac ≤ 12 ng/mL sejam melhor tolerados e tenham excelente eficácia. No entanto, a concentração sérica de CsA não fornece uma correlação óptima com a eficácia ou toxicidade. A exposição à CsA determinada pela área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) prevê melhor a concentração duas horas após a toma e o alvo desejável é 800-1500

ng/mL. A monitorização permite melhorar a função renal e a hipertensão arterial induzida por CsA [4].

Interações. É importante reconhecer e vigiar quaisquer interações medicamentosas quando se adiciona ou ajusta a dose de qualquer fármaco que possa afectar os níveis de CNI, geralmente por induzir ou inibir o CYP3A, diminuindo e aumentando os níveis de CNI, respectivamente [7].

Efeitos adversos. O vasto perfil de efeitos secundários é o principal inconveniente dos CNIs, a maioria dos quais dose-dependente, nomeadamente a nefrotoxicidade crónica, a neurotoxicidade, a hipertensão arterial, a hiperlipidémia e NODAT. A nefrotoxicidade resulta da vasoconstrição da artéria aferente e pode culminar em necrose tubular. A hipertensão arterial resulta do aumento da actividade simpática do sistema nervoso autónomo, da vasoconstrição renal e da retenção de sódio e água, e está associada a diminuição da sobrevivência do enxerto, devendo ser tratada agressivamente [14]. Ligeiras diferenças entre CsA e Tac influenciam o uso de um em detrimento de outro mas, de um modo geral, o Tac está associado a menor lesão renal e a efeitos secundários mais favoráveis que contribuem para índices de qualidade de vida superiores [2].

Estudos que compararam os efeitos adversos de CsA e Tac foram analisados recentemente por meta-análise. Os resultados indicaram que o Tac está associado a risco aumentado de NODAT aos 12 meses (RR 1,72; $p = 0,006$), aos 36 meses (RR 2,71; $p = 0,0002$), mantendo-se ainda aos 10 anos de seguimento (RR 2,10; $p = 0,01$). O risco de dislipidémia foi menor com Tac aos 12 meses (RR 0,75; $p = 0,01$), 36 meses (RR 0,74; $p = 0,03$) e aos 60 meses (RR 0,62; $p = 0,03$) [15]. Os resultados combinados para outros efeitos adversos não apresentaram significância estatística, embora estudos de análise única sugiram que Tac esteja associado a maior risco de suspensão do tratamento aos 10 anos de seguimento

(RR 11,21; $p = 0,002$) e que CsA apresente maior risco de hipertensão arterial aos 36 meses (RR 0,67; $p = 0,02$), indicando que a conversão para Tac possa reduzir a hipertensão arterial [15]. Tac foi ainda associado a maior risco de neurotoxicidade (tremores, convulsões e alteração do estado mental), síndrome de encefalopatia posterior reversível, sintomas gastrointestinais (diarreia, dispepsia e vômito), toxicidade pancreática e alopecia. Por sua vez, a CsA apresenta mais efeitos adversos cosméticos (hirsutismo e a hiperplasia gengival), maior incidência de gota e obstipação [16]. De acordo com um estudo retrospectivo dos factores de risco para a NODAT, concentrações mais elevadas de Tac são um predictor independente do desenvolvimento de diabetes [17]. Não se verificou diferença significativa relativamente à incidência de infecção ou malignidade [8].

Dada a ausência de alterações cosméticas, o Tac é preferido em adolescentes e mulheres jovens, e em pacientes com risco imunológico elevado pela sua maior potência imunossupressora. O Tac é também preferido nos doentes com hipertensão arterial difícil de controlar ou com dislipidemia severa [18]. Nos pacientes com risco aumentado de NODAT, incluindo indivíduos de raça negra, hispânicos, de idade avançada, obesos, infectados com hepatite C e história familiar marcada de diabetes tipo 2, a CsA pode ser o agente indicado [18].

Eficácia. Os estudos iniciais demonstraram a superioridade da CsA em termos de sobrevivência do enxerto e do paciente e taxa de rejeição aguda, quando em comparação com AZA. Estes resultados foram confirmados por dois grandes estudos multi-centro randomizados, dando início à era dos regimes baseados em CNI [19].

Desde a introdução do Tac, o uso de CsA diminuiu significativamente. De acordo o relatório do *Scientific Registry of Transplant Recipients* (SRTR), o uso de CsA diminuiu de 66,3%, em 1998, para 5,7%, em 2009. Em contrapartida, o uso de Tac aumentou de 25,9%

para 87,8% em todos os transplantes renais no mesmo período [16]. Os primeiros estudos com Tac demonstraram menor frequência de rejeição aguda comprovada por biópsia (BPAR), menor rejeição resistente a esteróides e menores níveis de creatinina no sangue no prazo de um ano. No entanto, a longo prazo revelaram diferenças mínimas na função e sobrevivência do enxerto e do paciente [8]. Numa meta-análise posterior, Tac foi associado a redução significativa da taxa de perda de enxerto aos 6 meses após o transplante, independentemente da formulação de CsA utilizada. Este benefício persistiu 3 anos após o transplante, mas diminuiu nos pacientes com concentrações alvo mais elevadas de Tac [8]. Estudos posteriores confirmaram a superioridade da função renal com Tac, embora não tenha havido diferença significativa na sobrevivência do paciente a longo prazo e na incidência de infecções ou malignidade.

Como resultado destes estudos, as *guidelines* da prática clínica sugerem o Tac como CNI de primeira linha no transplante renal (nível de recomendação 2A) [12].

Um estudo randomizado fase III analisou a eficácia e segurança do Tac com liberação prolongada em comparação com CsA e Tac. Excelentes índices de sobrevivência do enxerto e paciente foram alcançados em todos os grupos (>93%). A falência do tratamento (definida por morte, perda de função ou rejeição aguda) ocorreu em 14%, 15,1% e 17% nos grupos de liberação prolongada, Tac e CsA, respectivamente. No entanto, 10,3% do pacientes com Tac de liberação prolongada apresentaram BPAR, contra 7,5% com Tac e 13,7% com CsA [20]. Noutro estudo fase III, Kramer *et al.* obtiveram resultados semelhantes na sobrevivência do paciente (97,5% vs 96,9%) e do enxerto (92,8% vs 91,5%) entre a formulação de liberação prolongada de Tac e Tac duas vezes por dia [21]. Vários estudos sugeriram que os níveis de Tac obtidos com formulação de liberação prolongada foram ligeiramente inferiores, apesar da creatinina sérica, *clearance* de creatinina e TFG terem sido semelhantes ao fim de 1, 6 e 12 meses, apontando para um perfil de nefrotoxicidade não inferior [7]. Os diferentes estudos

concluem que o Tac de libertação prolongada apresenta um perfil de eficácia semelhante, com o benefício da toma única diária poder aumentar a adesão do paciente. Dado o ligeiro aumento de BPAR recomenda-se a monitorização atenta dos doentes [21]. O custo deste fármaco pode influenciar a sua utilização generalizada, uma vez que formulações genéricas de Tac já se encontram disponíveis.

Um estudo retrospectivo recente comparou a monoterapia com Tac (mTac) com o regime de associação Tac/MMF. A monoterapia foi iniciada aos 6 meses, após a suspensão de MMF aos 4 meses e de prednisolona aos 6 meses, e mantida sem interrupção até ao final do estudo, em metade dos pacientes. Aos 8 anos, a sobrevivência do enxerto e do paciente no grupo mTac foi 86,6% e 91,3%, respectivamente, não sendo significativamente diferente da encontrada no grupo Tac/MMF. A incidência de rejeição aguda e de CAN foi de 11,9% e 16,6%, respectivamente, sendo que a CAN ocorreu em 35,7% dos pacientes que sofreram rejeição aguda. Aos 6 anos, o grupo mTac obteve menor incidência de rejeição aguda e não houve diferença significativa na função renal e na incidência de CAN, malignidade, NODAT e eventos cardiovasculares. Os resultados sugerem que a utilização de mTAC é segura e eficaz a longo prazo em pacientes com baixo risco imunológico e deve ser considerada como estratégia alternativa em pacientes com intolerância ao MMF [22].

4.1.2. Anti-proliferativos

Os agentes anti-proliferativos são considerados adjuvantes no regime imunossupressor triplo, produzindo efeitos aditivos mas menos essenciais que os CNIs e os corticoesteróides. Os principais fármacos deste grupo são a AZA e os derivados do ácido micofenólico (MPA) [7].

AZA foi aprovada pela FDA, em 1968, e durante quase 20 anos a combinação AZA e corticoesteróides foi o regime imunossupressor padrão. De acordo com os dados da Associação Europeia de Transplante e Diálise, durante a década de 70 a sobrevida a um ano era de 67-81% para pacientes transplantados com menos de 55 anos [5]. Nas últimas décadas o uso de AZA diminuiu acentuadamente, em grande parte devido ao sucesso dos derivados do MPA, que são inibidores mais específicos da proliferação de células T [12].

Mecanismo de acção. AZA é um pró-fármaco análogo de 6-mercaptopurina (6-MP). 6-MP actua como um anti-metabolito após a sua incorporação no DNA celular, no qual altera a síntese e função, reduzindo a proliferação de células T e B [7]. Este inibe a síntese *de novo* de purina e bloqueia a via Rac 1 de sinalização co-estimuladora de CD28 [8]. Tem também efeito mielossupressor e podendo reduzir o número de monócitos circulantes [4].

MMF é um pró-fármaco rapidamente hidrolizado a MPA após absorção oral, predominantemente a nível hepático. A entidade mofetil aumenta significativamente a biodisponibilidade do MPA. O MPA é um anti-metabolito que actua na fase S do ciclo celular pela interferência na via de síntese *de novo* de purina, pelo bloqueio da conversão de inosina monofosfato em xantina monofosfato [7]. Este bloqueio ocorre pela inibição selectiva, não competitiva e reversível da desidrogenase monofosfato de inosina (IMPDH), enzima que limita a taxa de síntese *de novo* de nucleotídeos de guanina. Esta inibição resulta na depleção intracelular de guanina, interrompendo assim a proliferação de células T e B activadas durante a fase S [11]. Enquanto que os linfócitos T e B são dependentes desta via *de novo* para proliferarem, outras linhagens celulares com divisão rápida são capazes de utilizar vias de recurso de síntese de purina, que não são afectadas pelo MPA, garantindo o efeito citostático selectivo nos linfócitos [4]. Como o MPA é mais específico para a isoforma IMPDH tipo 2, expressa em linfócitos activados, garante maior especificidade imunossupressora do que a AZA.

Dosagem e via de administração. AZA está disponível para via oral e intravenosa. Quando usada como imunossupressor primário em transplante renal, a dose oral recomendada é de 3 a 5 mg/kg uma vez por dia. Quando usada em conjunto com CNIs, doses de 1 a 2,5 mg/kg uma vez por dia são suficientes. A redução da dose é necessária em doentes com compromisso grave da função renal, uma vez que a 6-MP e os seus metabolitos são eliminados pelos rins, e em caso de associação com alopurinol, agente que inibe a xantina oxidase, enzima responsável pelo metabolismo da AZA [7].

O MMF, introduzido em 1995, existe em formulação oral e injectável. A dose oral recomendada é de 500 a 1500 mg duas vezes por dia [7]. A biodisponibilidade oral excede os 90%, assim, o ratio de conversão via oral-intravenosa é 1:1. A solução injectável deve ser diluída numa concentração de 6 mg/mL utilizando apenas solução dextrose a 5%. A infusão deve ser lenta, não inferior a duas horas, e a administração rápida ou bólus devem ser evitados. A metabolização hepática e intestinal do MPA dá origem ao MPAG, um metabolito inactivo que é excretado na biliar e urina. Uma vez excretado na biliar este metabolito pode ser reconvertido a MPA por glucoronidasas bacterianas, originando um segundo pico na concentração do fármaco 6 a 12 horas após a administração. A CsA bloqueia os transportadores envolvidos na excreção biliar de MPAG, inibindo o segundo pico de concentração e justificando a necessidade de doses mais altas de MMF quando em associação com CsA. A terapia antibiótica tem um impacto semelhante ao diminuir a recirculação entero-hepática [16]. O ajuste da dose não é necessário em caso de insuficiência renal e a associação com fármacos que alteram a função do CYP3A é segura. Produtos contendo magnésio e zinco não devem ser administrados em simultâneo com o MPA [4].

O micofenolato de sódio com revestimento entérico (EC-MPS) dissolve-se com níveis de pH ≥ 5 , com o objectivo de retardar a absorção da fracção activa até ao intestino delgado para diminuir os efeitos adversos gastrointestinais associados ao MMF [7]. A dose inicial

recomendada de EC-MPS é de 720 mg duas vezes ao dia e este fármaco foi aprovado pela FDA em 2004 [4].

TDM. A monitorização por rotina de AZA e MMF não é recomendada e embora o perfil farmacocinético do MPA seja complexo e dificulte a interpretação da sua concentração sérica, a eficácia e segurança da aplicação da monitorização terapêutica tem sido alvo de estudo com resultados contraditórios.

No estudo *APOMYGRE* os pacientes foram randomizados a dose fixa (2 g/dia) ou dose concentração-controlada (AUC alvo de MPA 40 mg • hr / L) de MMF oral em conjunto com basiliximab, CsA e corticosteróides. A falência do tratamento foi significativamente mais baixa no grupo dose controlada (47,7% vs 29,2%; $p = 0,03$). A frequência de efeitos adversos foi semelhante em ambos os grupos e não houve diferença na frequência ou gravidade de complicações infecciosas [4].

Em contraste, no estudo *Fixed Dose versus Concentration Control*, que comparou a mesma dose fixa oral de MMF com regime concentração-controlada (AUC alvo de MPA 30-60 mg • hr / L) em associação com CsA ou Tac, não houve diferença significativa na sobrevivência global, BPAR, efeitos adversos, infecção ou malignidade. No entanto, o risco de desenvolver BPAR no primeiro ano após transplante foi de 18,8% nos pacientes com AUC < 30 mg • hr/L, salientando a importância de obter concentrações ótimas o mais precocemente possível. A exposição ao MPA foi menor no subgrupo de CsA, onde apenas 51,2% dos pacientes atingiu níveis AUC > 30 mg • hr/L, em comparação com 76,2% no grupo Tac [23].

O ensaio *Opticept* avaliou a segurança e eficácia da monitorização do MPA 12 horas antes da administração do MMF. Neste estudo com duração de 2 anos os pacientes foram randomizados a receber dose controlada de MMF com redução de CsA ou Tac (grupo A),

dose controlada de MMF com dose padrão de CNI (grupo B), ou dose fixa de MMF (1g *bid*) com dose padrão de CNI (grupo C). A dose de MMF foi ajustada nos grupos A e B para níveis $\geq 1,3 \mu\text{g/mL}$ quando em associação com CsA e $\geq 1,9 \mu\text{g/mL}$ se Tac. Não houve diferença significativa entre os grupos B e C, no entanto, o grupo A teve menos casos de falha de tratamento (22,6% vs 28-29%; $p = 0,18$), sugerindo que a TDM pode ser adequada em regimes com minimização de CNI. No entanto, foi difícil estabelecer se o resultado positivo foi obtido pela baixa dose de CNI ou pelo controlo da concentração de MMF [4].

Embora a relação entre exposição ao MPA e risco de rejeição aguda esteja confirmada, a meta-análise destes três estudos e do estudo *OPERA* concluiu que a administração de doses controladas de MMF não pode ser recomendada como prática de rotina uma vez que não foi registado qualquer benefício significativo na eficácia do tratamento, na função renal, nos efeitos adversos gastrointestinais, hematológicos ou malignidade. Pelo contrário, o risco total de infecções foi maior no grupo com controlo da dose. No entanto, em pacientes de alto risco é necessária maior exposição ao MPA. Indicações consensuais actuais para TDM incluem o atraso na função do enxerto, protocolos de imunossupressão com exclusão de terapia de indução, CNIs ou corticoesteróides, e minimização de CNIs. Outras potenciais indicações incluem peso corporal inferior a 50 kg ou superior a 100 kg, transplante pediátrico, repetição de transplante, raça negra e painel de reactividade de anticorpos superior a 15% [24].

Directrizes da *Transplantation Society* recomendam que para reduzir o risco de rejeição aguda a $\text{AUC}_{0-12 \text{ horas}}$ alvo de MPA encontra-se entre 30-60 mg • hr/L. No entanto, cerca de 25% dos pacientes apresentam sub-exposição e 10% sobre-exposição ao MPA. Quando se associa MMF e CsA a concentração sérica alvo é $\geq 1,3 \text{ mg/L}$ e $\geq 1,9 \text{ mg/L}$ se em associação com Tac. Estas recomendações baseiam-se no pressuposto de que a obtenção destes níveis garante que, pelo menos, 80% dos doentes atingem AUC de MPA $> 30 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ [25].

Efeitos adversos. AZA está associada com frequência a mielossupressão (>50%). Esta complicação é dose-dependente e está recomendada a realização de leucograma e contagem plaquetária a cada 2 semanas no início do tratamento. Em função da gravidade da leucopenia a dose deve ser reduzida ou descontinuada [16]. Pancreatite e elevação dos testes de função hepática ocorrem em menos de 1% dos pacientes após tratamento crônico [15].

Os derivados de MPA têm excelente tolerabilidade em comparação com AZA [4,7]. No entanto, o MMF está associado com frequência a efeitos gastrointestinais superiores e inferiores relacionados com a dose. Mais de 33% dos pacientes desenvolvem diarreia e alguns pacientes apresentam intolerância inespecífica sob a forma de dispepsia, náuseas e vômitos. A supressão da medula óssea pode também ocorrer, manifestada principalmente por leucopenia, mas também por anemia e trombocitopenia [7,16]. A sua utilização durante a gravidez está contra-indicada pela associação a malformações congénitas, devendo ser interrompido pelo menos 6 semanas antes da tentativa de concepção em ambos os sexos [18].

Quatro estudos clínicos randomizados com 12 meses de seguimento compararam ambos os agentes. MMF foi associado a aumento do risco total de infecções, a dor abdominal, a diarreia, a vômito e ainda a maior taxa de suspensão do tratamento. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao risco de infecção por CMV, anemia, leucopenia e malignidade [15].

A meta-análise de dois estudos que compararam o regime de associação Tac/AZA com regime Tac, revelou que aos 12 meses a combinação Tac/AZA estava associada a maior risco de leucopenia (RR 8,41; $p < 0,01$), anemia e suspensão do tratamento (RR 10,39; $p < 0,01$). O mesmo resultado foi encontrado aos 36 meses [15].

O número de estudos comparativos entre anti-proliferativos e CNIs com seguimento idêntico foi insuficiente para realizar meta-análise. Estudos singulares revelaram maior risco

de dislipidemia e diarreia, e menor risco de suspensão de tratamento com MMF em comparação com Tac. Em relação à CsA, houve um risco aumentado de infecção pulmonar e leucopenia com a AZA e menor risco de hipertensão [15].

Eficácia. Face à superioridade demonstrada em ensaios clínicos, os derivados do MPA substituíram a AZA como agente anti-proliferativo de primeira-linha na maioria dos centros de transplante renal. De acordo com o SRTR, em 2009, o MMF fazia parte do esquema inicial de manutenção em 89,9% dos casos, enquanto que apenas 0,6% dos receptores de transplante foram medicados com AZA [16]. Os estudos iniciais comparativos entre MMF e AZA revelaram melhores taxas de rejeição aguda e melhor função renal a curto prazo nos regimes MMF/CsA, embora nenhum benefício na sobrevivência do enxerto ou do paciente tenha sido observado [18,26].

Uma revisão sistemática incluindo 19 estudos, revelou que o uso de MMF reduziu significativamente o risco de rejeição aguda em combinação com qualquer CNI, em comparação com AZA (RR 0,62; $p < 0,00001$). A perda do enxerto foi também significativamente reduzida no grupo MMF (RR 0,76; $p = 0,037$). A frequência de diarreia foi maior no grupo de MMF (RR 1,57; $p < 0,0001$), no entanto, não houve diferença significativa em termos de sobrevida do paciente, função do enxerto, infecção pelo CMV, toxicidade hematológica ou malignidade [27].

Recentemente, o seguimento a 10 anos consolidou as evidências de que a incidência reduzida de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante no grupo MMF não se traduziu na melhoria a longo prazo da função renal ou da sobrevivência global em comparação com AZA [26].

De acordo com as evidências as *guidelines* clínicas sugerem que o MMF seja o agente anti-proliferativo de primeira linha (nível de recomendação 2B), exceptuando doentes que

planeiem engravidar ou com intolerância gastrointestinal extrema. O benefício apresentado justifica o seu maior custo económico [12].

A intolerância gastrointestinal ao MMF pode ocorrer em até 45% dos pacientes e está associada a redução da dose ou descontinuação do fármaco, colocando em causa o sucesso do tratamento. O EC-MPS foi estudado em ensaios comparativos com MMF em doentes transplantados estáveis e em transplantes *de novo*. Dois grandes estudos demonstraram que as duas formulações são equivalentes terapêuticos e não houve diferença estatisticamente significativa na incidência e gravidade dos efeitos adversos, inclusive a nível gastrointestinal [4,15]. Pelo contrário, nos estudos *Progris*, *myTIME* e, mais recentemente, *myGAIN*, os pacientes referiram melhoria na percepção dos efeitos secundários após a conversão das formulações [28].

Análises retrospectivas demonstraram menor incidência de BPAR, redução da dose e suspensão do tratamento com EC-MPS, indicando maior eficácia em comparação com MMF. Outra vantagem foi a ausência de interação entre EC-MPS e inibidores da bomba de prótons, sendo possível manter níveis terapêuticos de MPA sem ajuste da dose. Mais estudos são necessários para garantir o mesmo efeito com a co-administração de antibióticos. O aumento da tolerabilidade ao EC-MPS pode facilitar a adesão a novas estratégias imunossupressoras como a minimização ou eliminação de CNIs [29].

A meta-análise de dois estudos com dose intensificada de EC-MPS confirmou a menor incidência de BPAR (13,8% vs 19,3%, $p = 0,034$), em comparação com dose padrão de EC-MPS. Estes dados iniciais sugerem que a obtenção mais precoce de níveis terapêuticos de MPA pode melhorar a eficácia do tratamento com impacto mínimo na tolerância gastrointestinal, principalmente em doentes com risco imunológico elevado [30].

Com base nos diferentes resultados foi possível concluir que os efeitos gastrointestinais

são multi-factoriais. Se um paciente não adere ao MMF devido aos seus efeitos secundários, poderá beneficiar com a conversão. Do mesmo modo, num doente predisposto a distúrbios gastrointestinais, o EC-MPS pode ser a melhor opção inicial. A conversão após um ano de MMF ou EC-MPS para mTac é também uma alternativa interessante e segura em doentes de baixo risco imunológico e independentemente da terapia de indução.

4.1.3. Inibidores mTOR

Mecanismo de acção. SRL é um pró-fármaco que à semelhança do Tac se liga à FKBP-12 mas, num local de ligação diferente, afectando um via distinta [8]. Este complexo formado a nível intracelular, liga-se e modula a actividade do mTOR, cinase serina-treonina fundamental na regulação da síntese proteica e progressão do ciclo celular da fase G1 tardia para a fase S. A inibição do mTOR resulta na paragem do ciclo na fase G1, bloqueando a resposta ao IL-2 e a proliferação de células T dependente de citocinas. Como o mTOR é expresso ubiquamente os efeitos anti-proliferativos não são limitados aos linfócitos [11]. O efeito anti-neoplásico é mediado pela inibição da via PI3K-Akt, fundamental para a proliferação celular, sobrevivência, migração e angiogénese [8]. Adicionalmente, inibe a angiogénese e proliferação tumoral por interferência na síntese do factor de crescimento do endotélio vascular [16].

EVL é um derivado hidroxietil do SRL com o mesmo mecanismo de acção mas semi-vida mais curta e perfil farmacocinético mais previsível [31].

Dosagem e via de administração. SRL é uma lactona macroclicada descoberta em 1975 na ilha de Rapa Nui a partir de *Streptomyces hygroscopicus*. Foi aprovado, em 1999, pela FDA para profilaxia da rejeição renal. Actualmente é utilizado em menos de 10% dos regimes iniciais de manutenção e está disponível apenas por via oral com toma única diária [7,18].

Nos pacientes com risco imunológico baixo a moderado, a dose de carga de 6 mg deve ser seguida de uma dose de manutenção de 2 mg diários. Doses mais altas foram estudadas mas sem vantagens demonstradas. Para receptores com risco imunológico elevado, a dose de carga de 15 mg deve ser seguida de uma dose de manutenção de 5 mg diários. Apesar destas recomendações, a dose de carga raramente é utilizada e as doses de manutenção tendem a ser mais baixas, variando de acordo com os protocolos específicos de cada centro [4]. A dose deve ser ajustada em caso de doença hepática ou administração concomitante de fármacos que alterem a actividade do CYP3A, enzima responsável pelo metabolismo do SRL. A associação com CNIs, principalmente CsA, pode aumentar a exposição ao SRL em 2 a 3 vezes, sendo recomendada a toma com 4 horas de intervalo [16].

O EVL foi aprovado, em 2010, pela FDA para transplante renal em doentes com risco imunológico baixo a moderado. Foi inicialmente aprovado, em 2009, para o tratamento do carcinoma de células renais em pacientes cujo tratamento com sunitinib ou sofrafenib foi ineficaz, e está também aprovado para tratamento de astrocitoma de células gigantes subependimal e tumores neuroendócrinos pancreáticos irresseccáveis [7]. É geralmente administrado em conjunto com basiliximab, dose reduzida de CsA e corticoesteróides. A dose oral inicial recomendada é de 0,75 mg duas vezes por dia, sem necessidade de dose de carga [32].

TDM. A correlação entre as concentrações séricas de SRL e a AUC é excelente e a monitorização é recomendada, principalmente no período inicial após o transplante [18]. Em pacientes com risco baixo a moderado os ajustes na dose são baseados no alvo de 5-15 ng/mL e em caso de retirada de CsA, o nível alvo de SRL no primeiro ano deverá oscilar entre 16-24 ng/mL. Após o primeiro ano, o alvo baixa para 12-20 ng/mL. Em pacientes com elevado risco as doses devem ser ajustadas para obter níveis de 10-15 ng/mL, em combinação com CsA e corticosteróides [7]. Faixas terapêuticas mais altas não são recomendadas, face aos efeitos

secundários dose-dependentes. A semi-vida do SRL é de aproximadamente 62 horas, pelo que os níveis séricos deverão ser monitorizados cinco a sete dias após ajuste na dosagem. A dose de carga tem em vista alcançar um estado de equilíbrio dentro de 24 horas [4].

Para o EVL o alvo recomendado é de 3-8 ng/mL. Como a sua semi-vida é mais curta, atinge níveis estacionários em 90-150 horas [4].

Efeitos adversos. O SRL é menos nefrotóxico que os CNIs, no entanto está associado a complicações precoces, nomeadamente o potencial de prolongar o atraso da função do enxerto, formação de linfocelo ($\geq 3\%$), pneumonite intersticial ($\geq 3\%$) e mucosite, limitando o seu uso em transplantes *de novo* [7]. A sua utilização imediatamente após cirurgia não é recomendada pela inibição da proliferação dos fibroblastos que prejudica a cicatrização de feridas ($\geq 3\%$), devendo ainda ser interrompido antes de qualquer cirurgia electiva [16].

Outros efeitos adversos comuns incluem a leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e úlceras orais. A contagem celular sanguínea deve ser por isso monitorizada cuidadosamente, especialmente quando em combinação com MMF, e a profilaxia com sulfametoxazol mais trimetoprim está indicada durante um ano, dado o risco de pneumocistose fatal. A disfunção hepática, microangiopatia trombótica e a síndrome hemolítica urémica, embora raras, são complicações importantes [4]. Apesar do perfil semelhante de efeitos secundários, o EVL pode ser utilizado em transplantes *de novo* [7].

A meta-análise de seis estudos clínicos randomizados que compararam os efeitos adversos do SRL com Tac e/ou CsA revelou que o SRL está associado a maior risco de anemia, dislipidemia, linfocelo e taxa de suspensão da medicação aos 12 meses (até 30% em alguns estudos). Em comparação com CsA, o risco de diabetes foi maior para SRL e o risco de infecção por CMV menor [15]. Aos 24 meses, os resultados obtidos foram semelhantes e não foi verificada diferença significativa para malignidade, infecção, leucopenia ou

hipertensão arterial [33]. Johnston *et al.* compararam o SRL com Tac e CsA e a sua análise demonstrou que a incidência de diabetes foi mais baixa com CsA (15,6%), seguida de SRL (17,8%) e Tac (19%) [15]. No entanto, o seguimento a 5 anos de um estudo recente randomizado não mostrou diferenças significativas em termos de infecção do tracto urinário, neoplasia, úlceras orais, diabetes e suspensão devida a efeitos adversos entre SRL e CsA [34].

A combinação de SRL com CNIs pode agravar a dislipidemia, particularmente a hipertrigliceridemia, e a nefrotoxicidade relacionada com CNI. Além disso, a associação com Tac pode aumentar o risco de diabetes [15,18].

Uma meta-análise analisou quatro estudos comparando EVL com MMF, em subgrupos de 12 e 36 meses de seguimento e divididos com base na baixa ou alta dose de EVL, e três estudos comparando SRL com MMF aos 12 e 24 meses de seguimento. Os resultados apontam que, independentemente da dose, o EVL está associado a maior risco de dislipidemia e suspensão do tratamento, e o MMF está associado a maior risco de infecção por CMV, sem outras diferenças observadas em termos de mielossupressão, hipertensão arterial, linfocelos e outras infecções. O SRL apresentou maior risco de suspensão, sem outras diferenças significativas [15]. Outro estudo com seguimento de 24 meses mostrou resultados semelhantes, e ambas as doses de EVL foram associadas a maior risco de suspensão e menor risco de infecção por CMV. Neste mesmo estudo, a dose alta de EVL foi associada a maior risco de diabetes [35]. Os vários estudos apontam para um pior perfil de efeitos adversos com os inibidores da mTOR em comparação com MMF.

Eficácia. A eficácia do SRL como tratamento de manutenção adjuvante está bem documentada. De acordo com os dados do SRTR, o uso de SRL como parte do regime inicial atingiu o pico em 2001, diminuindo gradualmente para apenas 3% em 2009. A sua utilização um ano após o transplante foi de 6,5% em 2009 [36]. A sua associação com CNI bloqueia os

sinais 1 e 3 da activação celular, resultando num efeito sinérgico potente na prevenção de rejeição aguda. No entanto, verifica-se pior perfil cardiovascular e metabólico, nefrotoxicidade sinérgica e interacção farmacocinética [36].

As directrizes clínicas actuais recomendam precaução com o uso destes fármacos devido aos poucos dados existentes entre risco e benefício a longo prazo. Nos pacientes com risco imunológico baixo o SRL pode ser usado em regimes com minimização de CNI ou protocolos de retirada de corticoesteróides. Nos pacientes com intolerância gastrointestinal ao MMF, SRL foi usado como adjuvante em combinação com CNI [18]. O seu uso deve ser evitado em pacientes com excreção proteica urinária persistentemente superior a 500-1000 mg/dia e em pacientes com dislipidémia significativa [12].

É sabido que a incidência da maioria das neoplasias aumenta substancialmente após o transplante renal. Além da morbidade para o paciente, representam 10 a 30% do número total de mortes dos pacientes transplantados. As neoplasias cutâneas não-melanoma (carcinoma basal e carcinoma de células escamosas) são as mais comuns e podem ser bastante agressivas, com elevada taxa de recorrência, metastização e morte [37]. Existe evidência da inibição da angiogénese e do factor de crescimento do endotélio vascular com os inibidores mTOR, podendo assim prevenir a fibrose renal e a proliferação de células cancerígenas, principalmente em neoplasias cutâneas, linfoma e carcinoma de células renais. O estudo *Tumorapa* mostrou que ao fim de dois anos a conversão de CNI para SRL conferiu um efeito protector contra neoplasias cutâneas recorrentes em doentes com carcinoma de células escamosas após transplante [38].

Na meta-análise mais recente sobre o efeito do SRL, este foi associado a redução de 40% no risco de malignidade global e de 56% no risco de neoplasias cutâneas não-melanoma. O benefício foi mais pronunciado nos pacientes que sofreram conversão para SRL a partir de

CNIs, no sexo feminino e nos pacientes que não receberam terapia de indução. No entanto, dado o aumento do risco de mortalidade (43%), o uso deste agente não é recomendado como opção de primeira linha para a maioria dos pacientes [39].

Deste modo, SRL e EVL devem ser considerados em pacientes com risco elevado ou neoplasia *de novo* após transplante, embora sejam necessário mais estudos para determinar quais as populações de risco [39]. Os estudos mais recentes focam-se na utilização clínica destes fármacos em transplantes *de novo* com regimes de minimização ou protocolos de conversão de CNI.

4.1.4. Corticoesteróides

Mecanismo de acção. Estes fármacos exercem várias acções e o seu mecanismo exacto não é totalmente compreendido. Os efeitos mais importantes para a transplantação incluem a disfunção das APCs e o bloqueio da expressão genética de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-2 [4,8]. O bloqueio das células T resulta da ligação destes agentes lipofílicos a proteínas *heat-shock* que se translocam para o núcleo e se ligam receptores corticóides. O complexo formado inibe a expressão de genes pró-inflamatórios dependentes do NF- κ B e NFAT. Também provocam linfopenia profunda mas transitória, particularmente na população de células T. Este efeito deve-se à redistribuição das células para fora do compartimento intracelular e para dentro do compartimento linfóide extravascular, tipicamente observado com a administração em altas doses usadas no tratamento da rejeição aguda, não sendo esperado com doses de manutenção [40].

Dosagem e via de administração. Os corticoesteróides mais frequentemente utilizados em transplantação renal são a metilprednisolona e a prednisolona. A dose varia de acordo com os protocolos específicos de cada centro, risco imunológico do paciente, doenças pré-

existentes e história de complicações comuns relacionadas com o transplante. Uma dose típica inclui um bólus I.V. de metilprednisolona de 100-500 mg no momento de transplante, com diminuição subsequente nas semanas seguintes até ser obtida a dose de manutenção de 2,5-5 mg por dia [4].

Efeitos adversos. Estes agentes estão associados a uma variedade de efeitos secundários agudos e crónicos (hiperglicémia, osteoporose, hipertensão arterial, cataratas, atraso na cicatrização, hiperlipidémia, aumento ponderal, delírio, amnésia, alterações de humor, psicose, retenção de líquidos, distúrbios electrolíticos, hipocaliémia, dor abdominal, anemia, neutropenia, aumento do apetite, artralgia, úlceras pépticas, fraqueza muscular, necrose avascular e alterações estéticas) [4]. Um número significativo de doentes pede a suspensão do tratamento e muitos centros adoptaram protocolos padrão de retirada para pacientes de baixo risco imunológico [18].

Estratégias de retirada e minimização. Uma análise conduzida entre 1988 e 1997, revelou que a morte do paciente com enxerto funcionante representou 40% da perda total do enxerto e a principal causa foi a DCV. Por esse motivo, protocolos que visam obter regimes com minimização ou eliminação de corticoesteróides têm vindo a ser desenvolvidos para reduzir os efeitos adversos sem comprometer a sobrevivência do enxerto a longo prazo [4].

Várias abordagens têm sido estudadas, incluindo a retirada precoce, retirada tardia e evicção completa. Estudos iniciais, na década de 90, mostraram resultados inaceitáveis na taxa de rejeição aguda e falência do enxerto após retirada tardia aos 3 meses, embora a sobrevivência do enxerto no prazo de um ano tenha sido semelhante e os valores do colesterol e da tensão arterial tenham diminuído. As estratégias actuais favorecem uma retirada mais precoce [18].

Após indução com rATG, a incidência cumulativa de rejeição renal aguda em regime de

retirada precoce foi de 12% num período de 5 anos e a sobrevivência do enxerto (com exclusão dos casos de morte do paciente com enxerto funcionante) foi 96,2%, 91,9% e 87,6% no prazo de 1, 3 e 5 anos, respectivamente [8]. De acordo com o estudo *FREEDOM* a retirada dos corticoesteróides aos 7 dias em regime CsA foi associada a redução das complicações metabólicas, não mostrou nenhuma diferença na função renal e sobrevivência do paciente mas a incidência de rejeição aguda foi significativamente maior [41]. Outro estudo usou Tac como agente de manutenção e, no prazo de 5 anos, a retirada de corticoesteróides foi associada a melhoria modesta dos factores de risco cardiovasculares e da doença óssea, sem alterar a função ou sobrevida do enxerto [42].

Uma revisão sistemática de 30 ensaios randomizados controlados mostrou que os regimes com minimização de corticoesteróides não alteraram a mortalidade do paciente ou perda do enxerto e houve ainda benefício na redução da hipertensão arterial, dislipidémia, NODAT, eventos cardiovasculares e infecção. No entanto, o risco de rejeição aguda foi maior em comparação com regimes convencionais [43].

Uma meta-análise mais recente de 54 estudos confirmou que apesar destes regimes conduzirem a resultados variáveis em relação à incidência de rejeição aguda, a função renal e a sobrevivência global a longo prazo não pareceram sofrer alteração. O perfil metabólico e o risco cardiovascular melhoraram significativamente [44].

De salientar que os pacientes com regimes de minimização apresentaram melhor função social, emocional e saúde mental. O impacto positivo nos factores de risco de DCV e outros efeitos secundários justifica a utilização destes regimes [2]. No entanto, o momento mais benéfico e eficaz para retirada dos corticóides não é claro e, embora o seguimento a prazo intermédio tenha mostrado segurança com estes regimes, o acompanhamento a longo prazo ainda é necessário [44]. A aplicação destas estratégias em doentes com elevado risco

imunológico deve ser feita com cuidado. Nos últimos anos um terço dos pacientes suspendeu os corticóides do seu regime de manutenção.

Estratégias de evicção. A disponibilidade de novos agentes de indução levou ao estudo de regimes com eliminação de corticoesteróides no transplante *de novo*. Pacientes transplantados com regime manutenção Tac, MMF e indução com daclizumab apresentaram aos 6 meses taxas de rejeição aguda, perda do enxerto e mortalidade semelhantes ao regime padrão com corticoesteróides. A incidência de NODAT e os níveis de colesterol foram significativamente diminuídos [10].

Na população pediátrica o atraso de crescimento é uma consequência adicional da utilização crónica de corticoesteróides. Um estudo multi-centro demonstrou que aos 3 anos não houve diferença na mortalidade, rejeição aguda e perda do enxerto com evicção de corticóides e, no grupo etário com idade inferior a 5 anos, o crescimento estatural foi significativamente superior. Melhorias semelhantes aos estudos anteriores foram observadas para a tensão arterial e perfil lipídico [45].

4.1.5. Bloqueadores da co-estimulação

Em 2005, o abatacept foi aprovado para tratamento da artrite reumatóide e artrite idiopática juvenil e considerado como agente potencial para transplante de órgãos sólidos. No entanto, mostrou pouca eficácia nos estudos pré-clínicos em modelos primatas. Esse resultado foi atribuído ao bloqueio incompleto da via de co-estimulação devido ao antagonismo desequilibrado de CD80 e CD86 (aproximadamente 5:1) nas APCs [46]. O belatacept, bloqueador da co-estimulação de segunda geração, foi desenvolvido a partir da alteração de dois aminoácidos na porção de ligação do ligando B7 da molécula de abatacept, resultando no aumento de cerca de 4 vezes do antagonismo CD86 e de 2 vezes no antagonismo de CD80,

tornando-o 10 vezes mais eficaz no bloqueio da via de co-estimulação [31].

Mecanismo de acção. Belatacept é o mais recente fármaco biológico aprovado, em combinação com MMF e corticoesteróides, para profilaxia da rejeição aguda em receptores adultos de transplante renal pela *European Medicines Agency* e FDA, em Junho de 2011. Tem para como objectivos preservar a função renal e diminuir a toxicidade [47]. Difere dos imunossuppressores tradicionais por ser uma proteína criada pela fusão da porção Fc da imunoglobulina humana IgG1 com o domínio extracelular do antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), molécula crucial à co-estimulação da célula T. Através da ligação aos receptores CD80/CD86 (ligando B7) nas APCs, impede a co-estimulação mediada pela interacção CD28 com o ligando B7, permite o bloqueio selectivo da activação da célula T e promove a sua apoptose (Fig. 2). Este mecanismo provou ser mais eficaz que o bloqueio directo do alvo CD28 na célula T [11,31].

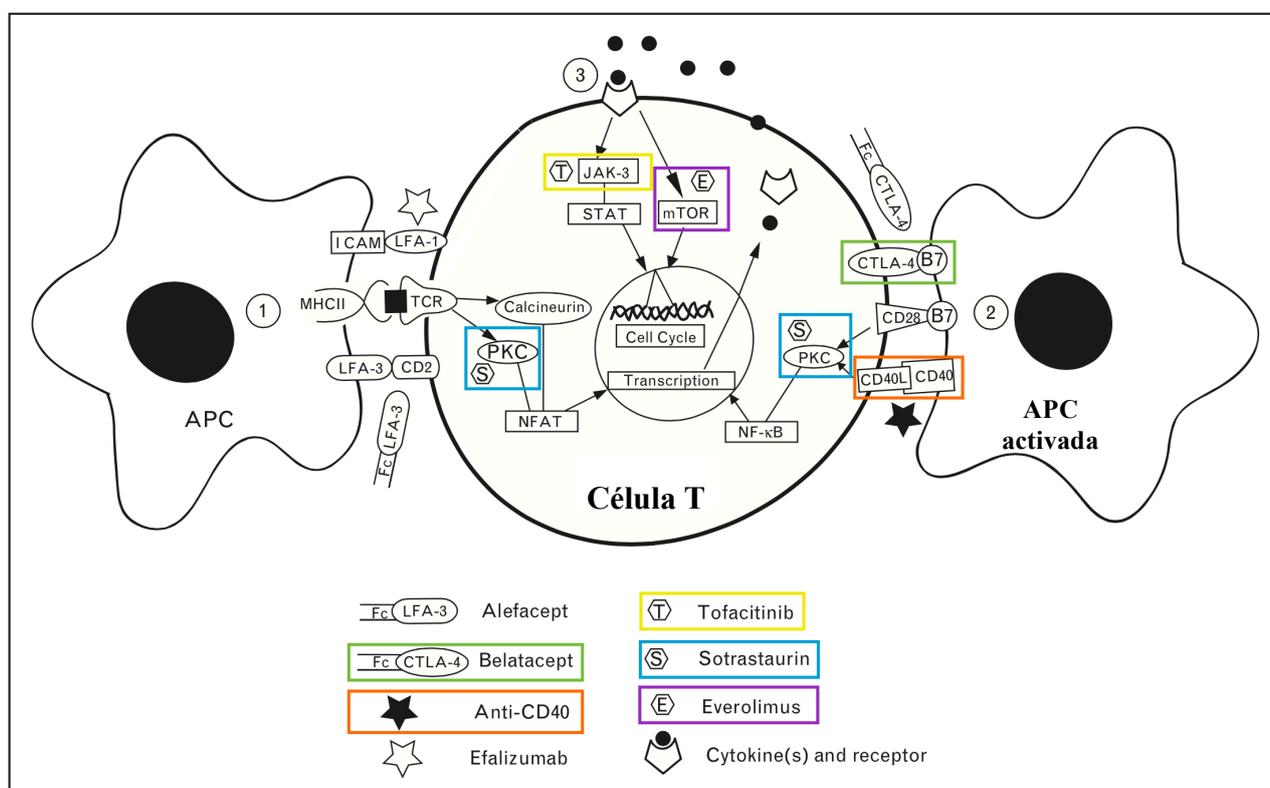


Figura 2. Modelo simplificado dos três sinais da activação e proliferação da célula T e alvos terapêuticos do everolimus, belatacept, anti-CD40, sotrastaurina e tofacitinib. (Adaptado de Heeger & Dinavahi [40])

Dosagem e via de administração. Belatacept está apenas disponível em formulação intravenosa. É administrado em duas fases. Na fase inicial, a dose recomendada é de 10 mg/kg administrados após o transplante, no dia 5, e no final das semanas 2, 4, 8 e 12. A fase de manutenção começa no final da semana 16, sendo a dose de 5 mg/kg administrada a cada 4 semanas (com mais ou menos 3 dias de diferença) [7]. Cada dose deve ser infundida durante 30 minutos e é geralmente bem tolerada [8]. De acordo com a recomendação do fabricante, a dose deve ser calculada de acordo com o peso do paciente no momento do transplante e não deve ser alterada durante o curso do tratamento, excepto perante uma alteração do peso corporal superior a 10% [4]. O risco de interacção com outros fármacos é muito baixo uma vez que o belatacept não é metabolizado pelo CYP3A ou pela UDP-glucuronosiltransferase [9]. Uma formulação subcutânea está a ser desenvolvida [14].

TDM. Uma vez que este fármaco não tem um alvo terapêutico estreito a monitorização da concentração não é necessária. A *clearance* não é afectada pela idade, sexo, raça, função renal ou hepática, ou presença ou ausência de diabetes e a concentração mínima de belatacept manteve-se estável durante o seguimento a 5 anos [48].

Eventos adversos. O perfil de segurança do belatacept é semelhante ou superior aos CNIs [49-50]. A maior preocupação deste fármaco é a elevada incidência de doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD), predominantemente a nível do sistema nervoso central, e o desenvolvimento de sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais deve levantar suspeita. Como o risco é particularmente elevado em receptores que não foram expostos ao vírus Epstein-Barr (EBV), a sua utilização é actualmente contra-indicada em doentes EBV sero-negativos [49-51]. Aos 24 meses os efeitos adversos mais comuns foram a anemia, diarreia, infecção do tracto urinário, edema periférico, obstipação, hipertensão arterial e náusea. Reacções relacionadas com a infusão ocorrem com pouca frequência e em geral são bem toleradas, não sendo necessária qualquer medicação antes da infusão [52].

Eficácia. O estudo randomizado fase III, *BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-Line Immunoprotection Trial)*, comparou dois regimes de belatacept, um mais intenso (MI) de 10 mg/kg durante 6 meses, seguido de 5 mg/kg durante 6 meses, e outro menos intenso (LI) de 10 mg/kg durante 3 meses, seguido de 5 mg/kg durante 9 meses, com regimes CsA ao longo de três anos em mais de 100 centros mundiais. Todos os pacientes receberam indução com basiliximab e o tratamento de manutenção incluiu MMF e corticoesteróides [49]. Apesar da maior frequência de rejeição aguda nos grupos belatacept (22% grupo MI e 17% grupo LI vs 7% grupo CsA), no final do primeiro ano a função renal foi estatisticamente superior (TFG: MI 65 mL/min/1,73m², LI 63 mL/min/1,73m² e CsA 50 mL/min/1,73m²). Menos doentes no grupo belatacept apresentaram critérios de disfunção renal (TFG < 60 mL/min/1,73m² ou diminuição da TFG ≥ 10 mL/min/1,73m² entre o terceiro e décimo segundo mês) e a incidência de CAN foi também menor [49]. O seguimento aos dois anos não mostrou inferioridade na sobrevivência com ambos os regimes belatacept e evidenciou melhoria contínua da função renal [52].

O estudo *BENEFIT-EXT (Extended Criteria Donor)*, realizado em 79 centros de vários países, foi projectado de modo idêntico, utilizando os mesmo grupos mas com a inclusão de receptores de alto risco com critérios de transplante alargados. A sobrevivência global e a incidência de rejeição aguda foram semelhantes entre os três grupos. A função renal foi estatisticamente superior no grupo MI (TFG: 52,1 mL/min/1,73m²), mas não no grupo LI (TFG: 45,2 mL/min/1,73m²), e à semelhança do estudo anterior, menos pacientes atingiram os critérios de disfunção renal [50].

Em ambos os estudos, o belatacept foi associado a menor incidência de NODAT, níveis mais baixos de triglicérides, de colesterol não-HDL e de tensão arterial, contribuindo para um melhor impacto a nível cardiovascular [53]. A frequência de neoplasia, infecções bacterianas, virais e fúngicas, e outros efeitos adversos comuns foi semelhante entre os três

grupos [49].

No seguimento aos 3 anos verificou-se persistência na melhoria da função renal em ambos os estudos (no estudo *BENEFIT* a TFG aumentou em média 21 mL/min/1,73m² e no *BENEFIT-EXT* aumentou 10 mL/min/1,73m²) e a sobrevivência do enxerto e do paciente foi semelhante à do grupo CsA. A PTLD continuou a ser a maior preocupação mas verificou-se que o risco diminuiu após os 18 meses [51]. No estudo *BENEFIT-EXT* 44% dos pacientes do grupo CsA desenvolveram insuficiência renal (TFG < 30 mL/min/1,73m²), em comparação com 27 e 30% nos grupos MI e LI, respectivamente. No estudo *BENEFIT* a insuficiência renal ocorreu em 20% do grupo CsA, 9% no grupo MI e 10% no grupo LI [54]. No entanto, os resultados de ambos os estudos foram limitados pela utilização de CsA como CNI de comparação.

Mais recentemente, um estudo randomizado fase II incorporou um regime de manutenção mais corrente. Grupos belatacept/MMF, belatacept/SRL e Tac/MMF, em combinação rATG e todos sem corticoterapia, foram analisados. A frequência de rejeição aguda aos 6 meses foi de 12% no grupo belatacept/MMF, 4% no grupo belatacept/SRL e 3% no grupo Tac/MMF, no entanto a sobrevivência global foi semelhante entre os três grupos. A TFG foi maior no grupo belatacept/MMF (64 ± 27 mL/min/1,73m²) e menor no grupo Tac/MMF (54 ± 15 mL/min/1,73m²). A eliminação de CNI e corticóides foi bem sucedida em 73% dos pacientes com belatacept/MMF e em 77% no grupo belatacept/SRL. A eliminação apenas de corticóides foi conseguida em 93% dos pacientes no grupo Tac/MMF [55].

Como alternativa à utilização de belatacept em transplantes *de novo*, a conversão de CNI por belatacept pode poupar o paciente de efeitos nefrotóxicos e cardiovasculares, como demonstrado num estudo randomizado fase II. Pacientes entre 6 e 36 meses após transplante, com função renal estável (TFG ≥ 35 mL/min/1,73m² e ≤ 75 mL/min/1,73m²) foram

randomizados a continuar o tratamento de manutenção com CNI ou a converter para belatacept. Aos 12 meses, a conversão resultou em melhoria da TFG ($7,0 \text{ mL/min/1,73m}^2$ vs $2,1 \text{ mL/min/1,73m}^2$, $p = 0,0058$). Aos 24 meses, a TFG média foi de $62,0 \text{ mL/min/1,73m}^2$ no grupo belatacept e $55,5 \text{ mL/min/1,73m}^2$ no grupo CNI. O benefício, tanto nos pacientes com regime inicial de CsA ou Tac, foi observado independentemente da função renal basal. A sobrevivência do paciente e do enxerto e perfil de segurança geral foi semelhante [56]

Alguns investigadores sugerem que o aumento consistente da incidência de BPAR no grupo belatacept pode estar relacionado com o bloqueio de células T reguladoras, afectando a homeostasia. Além disso, as células T de memória mostraram resistência ao bloqueio da co-estimulação e a Ig-CTLA4 pode favorecer a diferenciação celular Th17 (pró-inflamatória) [56].

O belatacept foi o primeiro agente a demonstrar eficácia semelhante aos CNIs na prevenção da rejeição aguda e foi associado a melhor função renal. O regime menos intenso é preferível por garantir uma eficácia semelhante e um melhor perfil de toxicidade. No entanto, a administração intravenosa crónica continua a ser controversa. É benéfica ao aumentar a adesão com a administração menos frequente, mensal em comparação com regimes diários ou bidiários. Por outro lado, pode ser uma barreira para os pacientes sem apoio social e que não podem aceder facilmente aos centros de infusão e, dada a sua semi-vida longa, não pode ser descontinuado em caso de infecção grave [7]. Mais estudos são necessários para explorar os resultados a longo prazo.

4.1.6. Novos agentes em investigação

4.1.6.1. Voclosporina (ISA 247, Isotechnika Pharma Inc.)

É um novo análogo da CsA, modificado pela adição de uma molécula de carbono ligada ao resíduo aminoácido 1 da CsA, resultando em maior afinidade, potência *in-vivo* e menor toxicidade em estudos animais [58]. Actualmente é usada em investigação no transplante de órgãos sólidos e no tratamento de uveíte e psoríase. Este fármaco deve ser administrado em jejum e a dose ajustada em caso de insuficiência renal grave ou insuficiência hepática, com concentrações alvo entre 35-60 ng/mL [13].

No estudo multicentro fase IIb, *PROMISE*, foram comparados regimes de dose baixa, média e alta de voclosporina com regime Tac, em combinação com MMF, corticoesteróides e indução com anticorpo anti-CD25. A incidência de rejeição aguda não foi inferior ao Tac e a função renal foi semelhante aos 6 meses. A incidência de NODAT foi significativamente menor no grupo de voclosporina com dose baixa (1,6% vs 16,4% Tac), mas não nos grupos com dose média e alta [59]. Concluiu-se que a dose baixa-média deste fármaco poderá ser eficaz na transplantação renal e a melhoria do perfil de segurança poderá garantir um lugar nos regimes imunossupressores futuros. Um grande estudo fase III teve início, em 2013, para avaliar essa possibilidade.

4.1.6.2 ASKP1240 (Astellas)

O novo anticorpo anti-CD40 monoclonal humano demonstrou potencial em estudos fase I como inibidor da co-estimulação na via CD154:CD40 (Fig. 2). Embora também eficaz, o bloqueio desta via por anticorpos anti-CD154 foi associado a complicações tromboembólicas devido à expressão de CD154 nas plaquetas, o que levou à interrupção do seu desenvolvimento [14]. No primeiro estudo humano, em indivíduos saudáveis, o anti-CD40 provou ser seguro e bem tolerado [60]. Subsequentemente, no estudo fase Ib, foi testado em

receptores de transplante *de novo* que receberam dose única intravenosa de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 500 mg ou placebo. Este agente apresentou um perfil farmacocinético não linear mas foi bem tolerado em todas as doses. A rejeição aguda ocorreu em 3 pacientes do grupo 50 mg, 3 pacientes do grupo 500 mg e em 1 paciente do grupo placebo. A incidência de infecções não foi dose dependente [61]. Encontra-se actualmente em desenvolvimento, em ensaios clínicos fase IIa que irão comparar a eficácia e segurança de ASKP1240 em regime de evicção de CNI (indução com basiliximab, ASKP1240, MMF e corticoesteróides) com regime imunossupressor padrão incluindo Tac e ainda, com o regime de minimização de CNI e evicção de MMF (indução com basiliximab, ASKP1240, Tac e corticoesteróides) [13]. O mecanismo de acção deste agente pode ser vantajoso em relação ao belatacept uma vez que a proliferação de células T reguladoras é independente da via CD154:CD40.

4.1.7. Novos agentes com investigação suspensa

4.1.7.1. Sotrastaurina (AEB-071, Novartis)

É um inibidor selectivo das várias isoformas (α , β , δ , ε , η e θ) da proteína cinase C, desenvolvido para prevenção da rejeição aguda após transplante renal e tratamento da psoríase. Actua ao impedir a activação das células T por uma via independente da inibição da calcineurina (Fig. 2). Apesar dos resultados promissores na função renal e perfil de toxicidade baixo, incluindo menor incidência de NODAT, o desenvolvimento deste fármaco foi interrompido devido à incidência de rejeição aguda (até 40%) no transplante *de novo*, em estudos iniciais randomizados fase II [9,62].

4.1.7.2 Tofacitinib (CP-690 550, Pfizer Inc.)

Este fármaco foi aprovado em Novembro de 2012 pela FDA para o tratamento da artrite

reumatóide e considerado promissor para profilaxia da rejeição aguda de órgãos sólidos. É uma pequena molécula que inibe selectivamente a Janus cinase (JAK), com maior especificidade para JAK-1 e JAK-3, cinases necessárias à tradução de sinais dos receptores de citocinas, inactivando a proliferação de células T induzida por IL-2, dependente da via JAK/STAT (Fig. 2) [7,13].

Num estudo clínico preliminar, Busque *et al.* compararam, em transplantes *de novo*, regimes de tofacitinib 15 mg *bid* (CP15) e 30 mg *bid* (CP30) com Tac. Aos 6 meses, a taxa de BPAR foi semelhante entre o grupo Tac e CP15. O grupo CP30 apresentou maior taxa de rejeição e elevada incidência de infecção por vírus BK e doença por CMV aos 6 meses [63].

Num ensaio fase II subsequente, regimes de tofacitinib 15 mg *bid* com conversão para 10 mg *bid* após 3 meses (menos intenso) ou 6 meses (mais intenso) foram comparados com CsA. O grupo menos intenso de tofacitinib apresentou incidência de BPAR inferior aos 6 meses e ambos os grupos tofacitinib obtiveram melhor TFG aos 12 meses (65 mL/min/1,73m² vs 54 mL/min/1,73m² CsA), menor incidência de CAN (24-25% vs 48% CsA) e menos casos de NODAT (9,3%-9,4% vs 20,8% CsA). À semelhança do estudo anterior, a taxa de infecções graves e de PTLD foi mais elevada nos grupos tofacitinib. Este agente foi ainda associado a efeitos adversos comuns que incluem a elevação do perfil lipídico, anemia, neutropenia, dor abdominal, diarreia, dispepsia e vômitos. A suspensão da medicação ao fim de 12 meses ocorreu em 43-45% dos casos (vs 28% grupo CsA) [64].

Os estudos fase II concluem que o tofacitinib foi eficaz na prevenção da rejeição aguda e CAN, no entanto esses resultados foram alcançados à custa de toxicidade hematológica e imunossupressão excessiva. A sua segurança poderá ser melhorada com a monitorização do nível de imunossupressão, através da análise do P-STAT5 [7], no entanto o desenvolvimento do tofacitinib foi descontinuado.

4.2. Estratégias poupadoras de CNI

Apesar da sua eficácia, os CNIs representam um obstáculo à melhoria da sobrevivência a longo prazo do enxerto. A nefrotoxicidade associada aos CNIs tornou-se evidente ainda na década de 80. Um estudo demonstrou que a nefropatia crónica associada aos CNIs é a principal causa de CAN e a perda tardia do enxerto estava presente em 96,8% dos rins transplantados no prazo de 10 anos, sendo a associação maior com CsA do que com Tac [19]. Esta nefrotoxicidade é caracterizada pelo declínio progressivo da função do enxerto com alterações histológicas de fibrose intersticial, atrofia tubular, glomerulopatia e hialiose arteriolar e de pequenas artérias [14].

Foi ainda demonstrado que a função renal, no prazo de um ano, após o transplante é um factor predictor chave da sobrevivência global. Cada aumento de 0,1 mg/dL na creatinina sérica foi associado a um risco relativo de 1,63 ($p < 0,0001$) de perda do enxerto, aumentando para 2,26 ($p < 0,0001$) se a variação da creatinina entre os 6 e os 12 meses após o transplante for superior a 0-5 mg/dL [14].

Com o objectivo de melhorar os resultados a longo prazo do transplante renal, preservar a função renal e diminuir os efeitos adversos cardiovasculares e metabólicos associados aos CNIs, diferentes protocolos têm sido estudados e publicados, nomeadamente a evicção, retirada e minimização de CNI.

4.2.1. Evicção de CNI

A evicção consiste na eliminação de CNIs no regime inicial em transplantes *de novo*. Estudos iniciais evidenciaram a melhoria da função renal a um, dois e cinco anos com regimes de manutenção contendo apenas MMF e prednisolona, mas estes foram insuficientes

para manter a taxa de rejeição aguda em níveis aceitáveis [18]. Regimes de associação MMF/SRL foram estudados mas os resultados não foram satisfatórios. A taxa de rejeição aguda aos seis meses foi maior com a associação MMF/SRL e a sobrevivência do enxerto no prazo de cinco anos foi menor, em comparação com regimes que combinaram CNI com MMF ou SRL [4].

O estudo *Symphony* comparou estratégias de evicção e minimização de CNI com o regime de dose completa de CsA e MMF. O regime de evicção com baixa dose de SRL resultou numa maior taxa de rejeição aguda e pior sobrevivência e função do enxerto [65].

Mais recentemente, o estudo multicêntrico *ORION (Optimizing Renal Transplant Imunosuppression to Overcome Nephrotoxicity)*, randomizou os pacientes a receber SRL e Tac com subsequente retirada de Tac na semana 13 de pós-operatório (grupo 1), SRL e MMF (grupo 2), ou regime padrão Tac e MMF (grupo 3). A elevada frequência de rejeição aguda no grupo 2 (25,7% vs 6,5% no grupo 3; $p < 0,001$) levou à interrupção do estudo nesse grupo. A sobrevivência global no prazo de um e dois anos foi semelhante, não tendo havido benefício nos regimes com evicção ou retirada de CNI [33].

Num estudo observacional recente, o uso *de novo* de inibidores mTOR foi associado a aumento da perda do enxerto e mortalidade ao longo de 8 anos de seguimento. No entanto a mortalidade não foi directamente relacionada com a rejeição aguda, sugerindo um mecanismo independente, possivelmente devido aos efeitos pleiotrópicos, incluindo a propensão para hiperlipidémia [66].

Os vários estudos consolidaram a limitação da evicção por completo dos CNIs com uso de SRL em transplantes *de novo* por estar associada a aumento do risco de rejeição aguda, problemas na cicatrização de feridas e perfil de efeitos secundários que provocaram uma elevada taxa de suspensão da medicação.

4.2.2. Retirada de CNI

Esta abordagem consiste na eliminação dos CNIs, em doentes com regimes de manutenção que incluem CsA ou Tac, e pode ser dividida em precoce (três a seis meses após transplante) ou tardia (mais de seis meses após transplante). Tem como objectivos garantir uma eficácia inicial com CNI e evitar a nefrotoxicidade associada aos CNIs.

4.2.2.1. Conversão tardia para SRL

A retirada tardia foi investigada em vários ensaios mas o mais importante foi o estudo multicêntrico *CONVERT* que randomizou pacientes com regime inicial CsA ou Tac, entre os 6 e os 120 meses após o transplante, a continuar o CNI ou a converter para SRL. Os receptores convertidos, cujo nível de TFG era superior a 40 mL/min/1,73m² e cujo ratio de excreção urinária proteína:creatinina era inferior ou igual a 0,11, no momento de conversão, apresentaram uma TFG ligeiramente superior (62,6 mL/min/1,73m² vs 59,9 mL/min/1,73m², $p = 0,009$). O grupo SRL apresentou ainda maior sobrevivência global e menor incidência de malignidade, enquanto que a taxa de rejeição aguda foi semelhante e a incidência de proteinúria, infecções e dislipidemia foi superior. A inscrição de pacientes com TFG de 20-40 mL/min/1,73m² foi suspensa devido ao aumento da frequência de eventos adversos e morte [67].

Este estudo permitiu concluir que a proteinúria é o principal factor preditivo do sucesso da conversão, sendo esta mais benéfica antes da deterioração da função renal. No entanto, a conversão tardia foi associada a impacto mínimo na função renal com aumento substancial dos efeitos adversos [68].

4.2.2.2. Conversão precoce para SRL

O estudo *CONCEPT* analisou pacientes de baixo risco imunológico com conversão de CNI para SRL 3 meses após o transplante. No prazo de um ano a TFG foi superior no grupo convertido, no entanto, a descontinuação do tratamento foi também maior [69].

O estudo *SMART* investigou o efeito na função renal da conversão de CsA para SRL, entre 2 a 3 semanas após o transplante, em regime de manutenção com MMF e corticoesteróides. Imediatamente após a conversão houve melhoria significativa da função renal que persistiu até aos 36 meses (TFG: 60,88 vs 53,72 mL/min/1,73m², $p = 0,031$) e a sobrevivência global foi excelente em ambos os grupos. O aumento da taxa de rejeição aguda no grupo SRL só se verificou no primeiro ano após o transplante. O pior perfil lipídico associado ao SRL e a maior incidência de malignidade com CsA foram as únicas diferenças evidenciadas em termos de efeitos secundários. Apesar de apenas 40,6% dos pacientes do grupo SRL ter mantido o tratamento até aos 36 meses, a maioria das desistências ocorreu no primeiro ano e pouco depois da conversão. A conversão demasiado precoce, ainda na fase mais vulnerável de rejeição aguda, de infecções oportunistas e de problemas cirúrgicos tardios, foi a explicação sugerida pelos autores do estudo. A análise multivariada identificou como factores preditivos importantes do compromisso da função renal a concentração de creatinina sérica no momento da conversão ≥ 2 mg/dL, idade do dador superior a 60 anos e seronegatividade para CMV [70].

No estudo multicêntrico *Spare-the-Nephron* os pacientes foram randomizados, entre 30 a 180 dias pós-transplante, a manterem o regime de imunossupressão com CNI (Tac foi usado em 80% dos casos) e MMF ou a converterem para MMF e SRL. Um ano após a conversão, o aumento da TFG foi significativamente superior no grupo MMF/SRL, no entanto aos dois anos não se verificou a mesma diferença. A taxa de rejeição aguda foi semelhante [71].

A conversão aos 3 meses de Tac para SRL, em regimes com MMF e prednisolona, foi associada a maior incidência de rejeição aguda, sem qualquer melhoria na função ou estrutura renal aos 24 meses, bem como na sobrevivência global e incidência de CAN, infecções, hipertensão arterial ou tolerância ao tratamento. O grupo SRL apresentou ainda maior incidência de anemia e proteinúria, níveis mais altos de colesterol total e triglicérides, e aumento do risco cardiovascular [68].

Estes resultados estão em concordância com o estudo *Spare-the-Nephron* mas não com os resultados obtidos no estudo *SMART* e nos estudos com belatacept e tofacitinib que demonstraram melhoria significativa na TFG e menor lesão renal [54,64]. A utilização de Tac, em vez de CsA, mantido em concentrações alvo mais baixas pode ter influenciado o resultado deste estudo, uma vez que ensaios anteriores já tinham demonstrado a superioridade na função renal com doses padrão Tac em comparação com CsA e, mais recentemente, doses reduzidas de Tac foram associadas à melhoria da função renal [65].

Os resultados pouco convincentes destes estudos em conjunto com o perfil de efeitos adversos do SRL limitaram a sua utilização, como evidenciado pela fraca aceitação na prática clínica e pelas taxas de suspensão do tratamento. No entanto, o conhecido efeito protector do SRL contra o CMV e a prevenção da deterioração renal associada aos CNIs justificam a conversão precoce como alternativa em pacientes com boa função renal e risco de infecção por CMV, no entanto deve ser realizada com precaução para diminuir o risco de rejeição aguda [67-68].

4.2.2.3. Conversão para EVL

Vários estudos fase II e III demonstraram a eficácia e segurança do EVL quando utilizado em regimes sem CsA. A associação de baixa dose de CsA com EVL preservou a função renal sem perda de eficácia, comparando com dose completa de CsA [32].

No estudo randomizado, multicêntrico, *ZEUS*, o EVL substituiu a CsA 4 a 5 meses após o transplante em pacientes que receberam terapia de indução com basiliximab e tratamento de manutenção com EC-MPS e corticoesteróides. Aos 12 e aos 24 meses, o regime EVL foi associado a melhoria significativa da TFG (+9,8 e +7,8 mL/min/1,73m², respectivamente). A incidência de BPAR foi maior no grupo EVL após a randomização (10% vs 3%; $p = 0,04$), mas foi semelhante no final do período de estudo. Este regime apresentou ainda aumento ligeiro da proteinúria e maior frequência de anemia, hiperlipidemia, trombocitopenia, diarreia e estomatite aftosa [72]. Este estudo demonstrou que a conversão para EVL é possível em doentes com função renal normal e risco imunológico baixo a moderado.

Mais recentemente, no estudo multicêntrico *SOCRATES (Steroid or Cyclosporin Removal After Transplant using Everolimus)* doentes transplantados *de novo* com regime CsA, MMF e corticoesteróides nos primeiros 14 dias foram randomizados a conversão para EVL e retirada de CNI e MMF (CNI-WD), conversão para EVL e retirada de MMF e corticoesteróides (*Steroid-WD*), ou manutenção do tratamento (controle). O grupo *Steroid-WD* foi suspenso devido a falha excessiva do tratamento. Aos 12 meses a TFG foi semelhante ($p = 0,007$), no entanto a eficácia do tratamento foi inferior no grupo CNI-WD, sendo a BPAR a principal causa de insucesso (30,6% vs 12,8% controle; $p = 0,048$). A incidência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos. A frequência de infecção por CMV foi menor no grupo CNI-WD e não foi verificada alteração na cicatrização de feridas, sugerindo a segurança da introdução do EVL às duas semanas após o transplante [73].

Com estes estudos conclui-se que a melhor evidência para conversão de CNI para inibidores mTOR é em doentes selecionados. Recomenda-se a determinação do ratio de excreção urinária proteína:creatinina e do perfil lipídico para determinar a segurança da conversão. A monitorização cuidadosa da concentração sérica e dos efeitos adversos é também recomendada. Estes agentes têm um papel potencial em caso de toxicidade por CNI

histologicamente comprovada ou no contexto de malignidade em remissão ou em tratamento activo [12]. A eficácia a longo prazo destes regimes permanece desconhecida, assim como o momento ideal para conversão e o melhor regime para associação.

4.2.2.4. Retirada precoce com MMF

O ensaio *CAESAR* (*Cyclosporine Avoidance Eliminates Serious Renal Toxicity*) estudou regimes com dose padrão de CsA, dose reduzida de CsA e dose reduzida de CsA com retirada precoce, todos em associação com MMF. A TFG aos 12 meses foi semelhante entre os três grupos, no entanto, a retirada de CsA aos 3 meses foi associada a aumento da incidência de BPAR [74], concluindo que embora a retirada de CNI em regimes com MMF seja possível nos pacientes com baixo risco o benefício não é significativo.

4.2.3. Minimização de CNI

Regimes de minimização utilizam doses reduzidas de CNI para limitar a sua toxicidade.

No ensaio *CAESAR*, o grupo com dose baixa de CsA não apresentou diferença aos 12 meses em termos de função renal e BPAR [74]. O estudo *Symphony* demonstrou melhor função renal, incidência de BPAR e sobrevivência do enxerto no grupo com dose reduzida de Tac. Aos 3 anos, o mesmo grupo manteve os resultados, no entanto as diferenças diminuíram com o tempo [65].

Uma meta-análise de 19 estudos analisou os resultados do regime com dose padrão de CNI em comparação com diferentes regimes poupadores de CNI em associação com MMF: minimização de CNI *de novo*; minimização electiva de CNI; retirada electiva de CNI; minimização de CNI perante disfunção renal; retirada de CNI perante disfunção renal. Os

investigadores concluíram que a minimização da dose, ao invés da evicção completa de CNI, foi o melhor esquema para melhorar a função renal e manter uma taxa de rejeição aguda aceitável [75]. Outra meta-análise mais recente concluiu que a minimização de CNI está associada a diminuição das taxas de falência de enxerto, da incidência de função retardada do enxerto e NODAT, evitando o aumento do risco de rejeição aguda verificado com a evicção completa ou retirada de CNIs [76].

A combinação de dose reduzida de EVL com dose reduzida de CsA obteve resultados semelhantes, em termos de função renal, BPAR, perda do enxerto e morte, à combinação de dose padrão CsA e MMF, levando à sua aprovação em pacientes com risco imunológico baixo a moderado [77].

Dado os problemas associados à evicção e retirada de CNI, os regimes de minimização são a estratégia clínica mais utilizada para lidar com os efeitos secundários dos CNI [10].

5. Discussão

A terapêutica imunossupressora de manutenção é administrada a receptores de transplante renal para prevenir a rejeição aguda e a perda do enxerto renal. Embora um nível adequado de imunossupressão seja necessário para atenuar a resposta imunológica ao enxerto, o nível de imunossupressão crónico deve ser progressivamente diminuído para reduzir o risco global de infecção e malignidade, complicações que estão directamente relacionadas com o grau geral de imunossupressão [3].

Os principais agentes actualmente usados são os corticoesteróides, Tac, MMF, CsA, belatacept, AZA, SRL, EVL e EC-MPS. Dado que cada agente é quase invariavelmente administrado em combinação com outros, as características individuais, incluindo a eficácia e efeitos adversos, devem ser discutidas no contexto de uma combinação específica. Um grande número de associações imunossupressoras foram estudadas em ensaios clínicos, incluindo a regimes triplos, duplos e individuais, estes últimos geralmente com CNI. A decisão sobre o protocolo mais apropriado para cada doente deve considerar o tempo pós-transplante, factores específicos do doente e o risco imunológico [4].

A maioria dos centros de transplante opta pela administração de um regime de manutenção triplo com CNI, um anti-proliferativo e um corticoesteróide. Entre os CNIs disponíveis o Tac é o mais utilizado por apresentar taxas de rejeição mais baixas e melhor função renal que a CsA [12]. A dose oral de Tac varia entre 0,05 a 0,075 mg/kg duas vezes por dia, com ajuste da dose para atingir concentrações séricas de 7 a 12 ng/mL nos primeiros três meses e de 3 a 7 ng/mL após esse período. Quando a CsA é utilizada a dose oral varia entre 4-5 mg/kg duas vezes por dia. A dose deve ser ajustada para atingir níveis de concentração duas horas após a administração de 800 a 1500 ng/mL nos primeiros três meses e 400 a 600 ng/mL nos meses subsequentes [4,7].

O MMF é o agente anti-proliferativo de primeira linha. A dose inicial recomendada é de 1000 mg duas vezes por dia durante o internamento. Após a alta hospitalar a dose varia entre 500 mg duas vezes por dias e 1000 mg duas vezes por dia, caso seja administrado em associação com CsA ou o risco de rejeição seja elevado. Em pacientes medicados com inibidor da bomba de prótons ou com antecedentes de sintomas gastrointestinais marcados deve ser considerada a administração de EC-MPS com dose molecular de MPA equivalente (500 mg de MMF são equivalentes a 360 mg de EC-MPS). Nos pacientes que desenvolvem efeitos secundários gastrointestinais intoleráveis é recomendada a conversão para EC-MPS, diminuição da dose de MMF ou conversão para AZA. Um vez que o MMF é contra-indicado na gravidez pelos seus efeitos teratogénicos, a AZA deve ser utilizada em homens e mulheres que planeiam engravidar. A dose oral administrada varia entre 1 a 2,5 mg/kg por dia [7,18,24,29].

A prednisolona é administrada na dose de 1 mg/kg por dia durante os primeiros três dias após o transplante, sendo reduzida para 20 mg/kg por dia na primeira semana. Na ausência de rejeição aguda a dose deve ser lentamente reduzida a cada semana para atingir doses entre 2,5 a 5 mg/kg por dia um mês após o transplante [4,7].

Outros regimes podem ser tentados em caso de episódios de rejeição aguda recorrentes. No entanto, a associação de SRL e CNI deve ser evitada porque ambos os CNIs são sinergicamente nefrotóxicos quando combinados com SRL [15].

No transplante entre indivíduos HLA idênticos o tratamento imunossupressor é administrado apenas nos três primeiros meses, e consiste na associação de prednisolona com um agente anti-proliferativo. Nos indivíduos com dois haplótipos HLA idênticos o regime imunossupressor consiste na associação de um agente antiproliferativo ou prednisolona com CNI.

6. Conclusão

O transplante renal é reconhecido como o maior avanço na medicina moderna no tratamento dos pacientes com DRET e é hoje uma prática clínica de rotina em mais de 80 países. Estados Unidos, China, Brasil e Índia lideram no maior número de transplantes realizado por ano, enquanto que Portugal está incluído no grupo de países com maior acesso da população a este tratamento, tal como a Áustria, Estados Unidos, Croácia, Noruega e Espanha. As barreiras para o uso universal do transplante como tratamento da DRET incluem limitações económicas, dificuldades técnicas da cirurgia, número limitado de elementos da equipa médica com experiência necessária e a escassez de órgãos.

Os avanços na imunossupressão resultaram na redução significativa da rejeição aguda aguda do enxerto e no aumento modesto da sobrevivência a longo prazo do enxerto e do paciente. Uma vez que o tratamento imunossupressor ideal não é conhecido, os regimes utilizados devem ter em conta as recomendações actuais baseadas nos resultados de inúmeros estudos e as preferências de cada centro, sendo adaptados para o risco imunológico do paciente e perfil de efeitos secundários dos fármacos.

Os CNIs continuam a ser o tratamento padrão na imunossupressão moderna. Na última década cresceu o interesse em identificar regimes que permitem a minimização de CNIs e corticosteróides de modo a diminuir a nefrotoxicidade e efeitos adversos associados. Estes têm sido utilizados com maior frequência e com bons resultados.

Novos agentes como o belatacept, que em estudos fase III provou ser tão eficaz enquanto evitava a toxicidade associada aos CNIs, e outros fármacos em fase de investigação, como a voclosporina e o anti-CD40, são promissores e têm o potencial de alcançar regimes livres de CNIs, podendo revolucionar a utilização dos CNIs como agentes de primeira linha.

A principal limitação dos novos agentes é a ausência de estudos a longo prazo, portanto, os CNIs provavelmente irão continuar a ser o tratamento de escolha na próxima década.

A revisão deste tema não deixa dúvida de que a imunossupressão de manutenção no transplante renal continuará a ser uma abordagem múltipla devido à complexidade da resposta imunológica e cada vez mais individualizada.

Bibliografia

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl.* 2013;3:1–150.
2. Perlman RL, Rao PS. Quality of life of older patients undergoing renal transplantation: finding the right immunosuppressive treatment. *Drugs Aging.* 2014;31:103-9.
3. Garcia GG, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:e1-5.
4. Lee R-A, Gabardi S. Current trends in immunosuppressive therapies for renal transplant recipients. *Am J Health-Syst Pharm.* 2012;69:1961-76.
5. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation, impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs.* 2009;69(16): 2227-43.
6. Sprangers B, Kuypers DR, Vanrenterghem Y. Immunosuppression: does one regimen fit all? *Transplantation.* 2011;92:251-61.
7. Kalluri HV, Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: present and future. *World J Transplant.* 2012;24(4):51-68.
8. Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Immunosuppressive drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a015587.
9. Bestard O, Campistol JM, Morales JM, Sanchez-Frutoso A, Cabello M, Cabello V, et al. Advances in immunosuppression for kidney transplantation: new strategies for preserving kidney function and reducing cardiovascular risk. *Revista Nefrologia.* 2012;32(3):374-84.
10. Cortazar F, Diaz-Wong R, Roth D, Isakova T. Corticosteroid and calcineurin inhibitor sparing regimens in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2708-16.
11. Gaber LW, Knight RJ, Patel SJ. A surgeon's guide to renal transplant immunopathology, immunology, and immunosuppression. *Surg Clin N Am.* 2013;93:1293-307.

12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant, Suppl.* 2009;9:S1-155.
13. Hardinger KL, Brennan DC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. *World J Transplant.* 2013;3(4):68-77.
14. Heemann U, Viklicky O. The role of belataceptin transplantation: results and implications of clinical trials in the context of other new biological immunosuppressant agents. *Clin Transplant.* 2013;27:E3-11.
15. Almeida CC, Silveira MR, Araújo VE, Lemos LLP, Costa JO, Reis CAL, et al. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals.* 2013;6:1179-94.
16. Gantha M, Dreier J, Jacob R, Lee I. Overview of immunosuppression in renal transplantation. In: Rath T, editor. Current issues and future direction in kidney transplantation. Rijeka, Croatia: InTech; 2013. p. 205-231.
17. Cotovio P, Neves M, Rodrigues L, Alves R, Bastos M, Baptista C, et al. New-onset diabetes after transplantation: Assessment of risk factors and clinical outcomes. *Transplant Proc.* 2013;45:1079-83.
18. Yabu JM, Vincenti F. Kidney transplantation: the ideal immunosuppression regimen. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(4):226-33.
19. Casey MJ, Meier-Kriesche H-U. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20:610-5.
20. Silva HT, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7: 595-608.

21. Krämer BK, Charpentier B, Bäckman L, Silva HT, Mon-dragon-Ramirez G, Cassuto-Viguier E, et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Am J Transplant.* 2010;10:2632-43.
22. Augusto J-F, Subra J-F, Onno C, Villemain F, Croue A, Dussaussoy C, et al. Long-term maintenance immunospressive regimen with tacrolimus monotherapy. *Ann Transplant.* 2013;18:368-77.
23. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed dose concentration-controlled trial. *Transplantation.* 2008;86:1043-51.
24. Wang X, Qin X, Wang Y, Huang Z, Li X, Zeng Q, et al. Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation.* 2013;96:361-7.
25. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:341-58.
26. Kwon O, Cho J-H, Choi J-Y, Park S-H, Kim Y-L, Kim H-K, et al. Long-term outcome of azathioprine versus mycophenolate mofetil in cyclosporine-based immunosuppression in kidney transplantation: 10 years of experience at a single center. *Transplantation Proceedings.* 2013;45:1487-90.
27. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation.* 2009;87:785-94.
28. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal

- intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation*. 2011;91:470-8.
29. Cooper M, Salvadori M, Budde K, Oppenheimer F, Sollinger H, Zeier M. Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing. *Transplantation Reviews*. 2012;26:233-40.
 30. Budde K, Tedesco-Silva H, Arns W, Shoker A, Zeier M, Klinger M, et al. Improved rejection prophylaxis with an initially intensified dosing regimen of enteric coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92:321-7.
 31. Safa K, Riella LV, Chandraker A. Beyond calcineurin inhibitors: emerging agents in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:689-97.
 32. Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. *Pharmacotherapy*. 2010;30:1044-56.
 33. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre C, Russ G, et al. The ORION study: Comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2011;11:1633-44.
 34. Lebranchu Y, Snanoudj R, Toupance O, Weestel PF, Hurault de Ligny B, Buchler M, et al. Five-year results of a randomized trial comparing *de novo* sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: The SPIESSER study. *Am J Transplant*. 2012;12:1801-10.
 35. Cibrik D, Silva HT, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013;95:933-42.
 36. Campistol JM. Long-term maintenance therapy with calcineurin inhibitors: an update. *Transplantation Proceedings*. 2010;42:S21-24.

37. Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21:106-13.
38. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367:329-39.
39. 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; 349:g6679.
40. Heeger PS, Dinavahi R. Transplant immunology for non-immunologist. *Mt Sinai J Med*. 2012;79(3):376-87.
41. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyó J, et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:307-16.
42. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008;248(4):564-77.
43. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD005632.
44. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010;89:1-14.
45. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a

- multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant.* 2012;12:2719-29.
46. Latek R, Fleener C, Lamian V, Kulbokas E, Davis PM, Suchard SJ, et al. Assessment of belatacept-mediated costimulation blockade through evaluation of CD80/86-receptor saturation. *Transplantation.* 2009;87:926-33.
47. Martin ST, Tichy EM, Gabardi S. Belatacept: a novel biologic for maintenance immunosuppression after renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 2011;31:394-407.
48. Vincenti F, Blanco G, Durrbach A, Friend P, Grinyó J, Halloran PF, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(9):1587-96.
49. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* 2010;10:535-46.
50. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant.* 2010; 10:547-57.
51. Florman S, Becker T, Bresnahan B, Chevaile-Ramos A, De-Carvalho D, Muehlbacher F, et al. Three-year outcomes by donor type in phase III studies of belatacept vs cyclosporine in kidney transplantation (BENEFIT & BENEFIT-EXT). *Am J Transplant.* 2011; 21(Suppl s2):28-559. Abstract 229.
52. Larsen CP, Grinyó J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B, et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation.* 2010;90:1528-35.

53. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation*. 2011;91:976-83.
54. Durrbach A, Citterio F, Mulloy L, David-Neto E, Russ G, Vitko S, et al. Renal Function in Patients Treated with Belatacept or Cyclosporine-Based Regimens at Year 3 in the BENEFIT and BENEFIT-EXT Studies. *Am J Transplant*. 2011;21(Suppl s2):28-559. Abstract 230.
55. Ferguson R, Grinyó J, Vincenti F, Kaufman DB, Woodle ES, Marder BA, et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11:66-76.
56. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, del Carmen Rial M, et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6: 430-9.
57. Riella LV, Liu T, Yang J, Chock S, Shimizu T, Mfarrej B, et al. Deleterious effect of CTLA4-Ig on a Treg-dependent transplant model. *Am J Transplant*. 2012;12:846-55.
58. Kuglstatter A, Mueller F, Kusznir E, Gsell B, Stihle M, Thoma R, et al. Structural basis for the cyclophilin A binding affinity and immunosuppressive potency of E-ISA247 (voclosporin). *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2011;67:119-23.
59. Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, Gaston R, Gaber AO, Mayo PR, et al. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11:2675-84.

60. Goldwater R, Keirns J, Blahunka P, First R, Sawamoto T, Zhang W, et al. A phase 1, randomized ascending single-dose study of antagonist anti- human CD40 ASKP1240 in healthy subjects. *Am J Transplant.* 2013;13:1040-6.
61. Vincenti F, Yang H, Klintmalm G, Steinberg S, Wang L, Zhang W, et al. Clinical Outcomes in a Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled, Single-Dose Study of ASKP1240 in De Novo Kidney Transplantation. *Am J Transpl.* 2013; 13 (Suppl 5): abstr 181.
62. Tedesco-Silva H, Kho MM, Hartmann A, Vitko S, Russ G, Rostaing L, et al. Sotrastaurin in calcineurin inhibitor-free regimen using everolimus in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13:1757-68.
63. Busque S, Leventhal J, Brennan DC, Steinberg S, Klintmalm G, Shah T, et al. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550: a pilot study in de novo kidney allograft recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:1936-45.
64. Vincenti F, Tedesco-Silva H, Busque S, O'Connell P, Friedewald J, Cibrik D, et al. Randomized phase 2b trial of tofacitinib (CP-690,550) in de novo kidney transplant patients: efficacy, renal function and safety at 1 year. *Am J Transplant.* 2012;12:2446-56.
65. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in SYMPHONY study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009;8:1876-85.
66. Isakova T, Xie H, Messinger S, Cortazar F, Scialla JJ, Guerra G, et al. Inhibitors of mTOR and risks of allograft failure and mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:100-10.
67. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal

- allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87:233-42.
68. Tedesco-Silva H, Felipe CR, Garcia VD, Neto ED, Filho MA, Contieri FLC, et al. Planned randomized conversion from tacrolimus to sirolimus-based immunosuppressive regimen in *de novo* kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13:3155-63.
69. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant*. 2009;9:1115-23.
70. Guba M, Pratschke J, Hugo C, Krämer BK, Pascher A, Pressmar K, et al. Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin-inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36 months after transplantation. *Transplant Int*. 2012;25:416-23.
71. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int*. 2011;79:897-907.
72. 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;377:837-47.
73. Chadban SJ, Eris JM, Kanellis J, Pilmore H, Lee PC, Lim SK, et al. A randomized, controlled trial of everolimus-based dual immunosuppression versus standard of care in *de novo* kidney transplant recipients. *Transplant Int*. 2014;27:302-11.
74. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vicenti F, Voulgari A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study. *Am J Transplant*. 2007;7:560-70.

75. Moore J, Middleton L, Cockwell P, Adu D, Ball S, Little MA, et al. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2009;87:591-605.
76. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:2107-118.
77. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1401-13.