

# Transplante de órgãos sólidos para profissionais da saúde



---

**DOUGLAS NUERNBERG DE MATOS**

1ª EDIÇÃO  
2024

# Transplante de órgãos sólidos para profissionais da saúde



---

**DOUGLAS NUERNBERG DE MATOS**

1ª EDIÇÃO  
2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Matos, Douglas Nuernberg de

Transplante de órgãos sólidos para profissionais da saúde [livro eletrônico] / Douglas Nuernberg de Matos. -- 1. ed. -- Porto Alegre, RS : Ed. do Autor, 2024.

PDF

Bibliografia.

ISBN 978-65-01-03530-7

1. Imunologia 2. Profissionais da saúde  
3. Transplantes de órgãos, tecidos etc  
4. Transplantes de órgãos, tecidos etc -  
Complicações 5. Transplantes de órgãos, tecidos  
etc - Fatores de risco I. Título.

24-208606

CDD-362.1979540981

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Transplantes de órgãos, tecidos etc : Problemas sociais 362.1979540981

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

## O AUTOR

### **Douglas Nuernberg de Matos**

Farmacêutico clínico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Atua junto ao serviço de nefrologia do HCPA desde 2013, com experiência em segurança do paciente, nefrologia geral, internação de doentes renais crônicos, transplante renal e diálise.



Docente dos cursos de pós-graduação em farmácia clínica da Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc), do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Propósito/CCIH cursos.

Atuou na equipe de insuficiência cardíaca e transplante cardíaco.

Mestre em ciências farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Especialista em farmácia hospitalar e em farmácia clínica pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar.

Especialista em qualidade em saúde e segurança do paciente pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

## APRESENTAÇÃO DO LIVRO

O livro "Transplante de Órgãos Sólidos para Profissionais da Saúde" é uma obra indispensável para profissionais da área da saúde que buscam compreender os fundamentos dos transplantes de órgãos e a imunologia envolvida, especialmente aqueles que não possuem formação médica.

Com o aumento da demanda por transplantes de órgãos e a constante evolução das técnicas e tratamentos, é crucial que todos os profissionais de saúde, incluindo enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, e técnicos de laboratório, tenham uma compreensão básica dos processos envolvidos. Este livro aborda desde os conceitos básicos de imunologia dos transplantes, até etapas para alocação de órgãos para transplante, incluindo a seleção de doadores e os critérios de compatibilidade.

O conteúdo está estruturado de maneira didática, com capítulos organizados para facilitar o aprendizado progressivo. São explorados temas como a indicação para transplante dos órgãos mais comumente transplantados (rim, fígado, coração e pulmão), as complicações possíveis e as estratégias para prevenção e manejo dessas complicações.

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>LISTA DE TABELAS.....</b>                                    | <b>7</b>  |
| <b>1. TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS.....</b>                   | <b>8</b>  |
| <b>2. TRANSPLANTE RENAL.....</b>                                | <b>9</b>  |
| <b>3. TRANSPLANTE CARDÍACO.....</b>                             | <b>11</b> |
| <b>4. TRANSPLANTE PULMONAR.....</b>                             | <b>13</b> |
| <b>5. TRANSPLANTE HEPÁTICO.....</b>                             | <b>15</b> |
| <b>6. ALOCAÇÃO DE ÓRGÃOS SÓLIDOS.....</b>                       | <b>17</b> |
| 6.1. Logística da Captação de Múltiplos Órgãos.....             | 17        |
| 6.2. Ordenamento de receptores de órgãos sólidos..              | 19        |
| 6.2.1. Rim.....   | 19        |
| 6.2.2. Fígado.....  | 22        |
| 6.2.2.1. Critérios de gravidade MELD/PELD...                    | 22        |
| 6.2.3. Coração.....   | 24        |
| 6.2.4. Pulmão.....  | 27        |
| <b>7. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA REJEIÇÃO DO ALOENXERTO.....</b> | <b>28</b> |
| 7.1. Histocompatibilidade.....                                  | 28        |
| 7.2. Reconhecimento aloantigênico direto.....                   | 31        |
| 7.3. Reconhecimento aloantigênico indireto.....                 | 32        |
| <b>8. IMUNOSSUPRESSÃO.....</b>                                  | <b>33</b> |
| 8.1. Protocolo de imunossupressão.....                          | 34        |
| 8.1.1. Imunossupressão de indução.....                          | 34        |
| 8.1.2. Imunossupressão de manutenção.....                       | 35        |
| 8.1.3. Rejeição.....  | 37        |
| <b>9. PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA</b>                            |           |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>IMUNOSSUPRESSÃO.....</b>  | <b>37</b> |
| 9.1. Infecções.....  | 37        |
| 9.2. Tumores.....  | 39        |
| <b>10. PREVENÇÃO E DETECÇÃO DA NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO PÓS-TRANSPLANTE.....</b> | <b>40</b> |
| 10.1. Fatores de risco.....  | 43        |
| 10.2. Estratégias para aumentar adesão ao tratamento medicamentoso.....          | 46        |
| <b>11. REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>50</b> |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Principais indicações e contraindicações para o transplante renal.....    | 10 |
| Tabela 2 - Principais indicações e contraindicações para o transplante cardíaco..... | 12 |
| Tabela 3 - Principais indicações e contraindicações para o transplante pulmonar..... | 14 |
| Tabela 4 - Principais indicações e contraindicações para o transplante hepático..... | 16 |
| Tabela 5 - Tempo de isquemia fria máximos, por órgão..                               | 18 |
| Tabela 6 - Intervenções destinadas a melhorar a adesão à terapia medicamentosa.....  | 48 |



## 1. TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

O transplante de órgãos ocorre quando há doação gratuita de órgãos, tecidos ou partes do corpo humano por pessoas vivas ou falecidas. Se o doador estiver vivo, ele beneficia diretamente um familiar. No caso de um doador falecido, a remoção dos órgãos requer autorização dos familiares após a morte (Garcia; Garcia, 2017; Ministério da Saúde, 2017).

O transplante de órgãos sólidos abrange rim, fígado, pâncreas, coração, pulmão e intestino. Quando o doador é vivo, só é permitida a doação de um dos órgãos duplos, como os rins, ou fragmentos do órgão, como nos casos da doação hepática e pulmonar (Garcia *et al.*, 2017).

Com o avanço das técnicas e a desmistificação ao longo dos anos, o transplante de órgãos é agora considerado um tratamento seguro e economicamente vantajoso. A doação e o transplante de órgãos são processos cruciais para a sociedade, permitindo a

reintegração do indivíduo em suas atividades diárias e proporcionando maior sobrevida (Garcia *et al.*, 2017).

## 2. TRANSPLANTE RENAL

A principal indicação para o transplante de rim é a doença renal crônica terminal e irreversível. Diversas condições que afetam os rins levam à perda progressiva e irreversível das funções renais (Garcia *et al.*, 2017).

À medida que os rins falham, a taxa de filtração glomerular diminui, chegando ao estágio V, o mais avançado da doença renal crônica, com uma taxa inferior a 15 mL/minuto (Garcia *et al.*, 2017).

**Tabela 1 - Principais indicações e contraindicações para o transplante renal**

| <b>PRINCIPAIS INDICAÇÕES</b>  | <b>PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES</b>             |
|-------------------------------|--|
| Hipertensão                   | Doença com expectativa de vida menor de um ano |
| Diabetes Mellitus             | Portadores de neoplasias malignas ativas       |
| Glomerulonefrite              | Doença cardíaca grave sem indicação à cirurgia |
| Uropatia obstrutiva           | Doença pulmonar crônica avançada               |
| Rins policísticos e outras    | Vasculopatia periférica grave                  |
| Doença renal crônica terminal | Infecção ativa                                 |
|                               | Psicose não controlada                         |
|                               | Cirrose  |
|                               | Má adesão ao tratamento                        |
|                               | Abuso de drogas                                |

(Garcia *et al.*, 2017)

### 3. TRANSPLANTE CARDÍACO

As principais indicações para o transplante de coração são as doenças cardíacas terminais refratárias aos tratamentos conservadores e expectativa de vida inferior a 1 ano. A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) é a doença mais comum que leva ao transplante, afetando cerca de 8 milhões de pessoas, com 3,5 mil indicadas para o procedimento (Garcia *et al.*, 2017).

**Tabela 2 - Principais indicações e contraindicações para o transplante cardíaco**

| <b>PRINCIPAIS INDICAÇÕES</b>             | <b>PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES</b>                               |
|--|--|
| Cardiopatias valvares                    | Obesidade: Índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m <sup>2</sup> |
| Cardiopatias congênitas complexas        | Idade > 70 anos  |
| Cardiomiopatia chagásica                 | Abuso de álcool e drogas   |
| Arritmias ventriculares malignas         | Diabetes grave   |
| Disfunções graves do ventrículo esquerdo | Disfunção renal e hepática                                       |
| Regurgitação mitral                      | Complicações tromboembólicas                                     |
|  | Câncer tratado, com recidiva                                     |
|  | Infecção não controlada  |
|  | Hipertensão arterial pulmonar com resistência                    |

(Garcia *et al.*, 2017)

#### 4. TRANSPLANTE PULMONAR

O transplante de pulmão é realizado em pacientes com doenças graves e persistentes, visando aumentar a sobrevida e a qualidade de vida. Pode ser realizado de forma unilateral ou bilateral, dependendo da patologia que levou à indicação (Garcia *et al.*, 2017).

Atualmente, 40% dos transplantes estão relacionados à DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), embora o transplante unilateral ainda seja amplamente utilizado em cerca de 37,5% dos casos. No entanto, a indicação de transplante bilateral tem crescido, sendo obrigatória em doenças supurativas como fibrose cística, discinesia ciliar e bronquiectasias (Garcia *et al.*, 2017).

**Tabela 3 - Principais indicações e contraindicações para o transplante pulmonar**

| <b>PRINCIPAIS INDICAÇÕES</b>                               | <b>PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES</b>   |
|--|--|
| Alto comprometimento fisiológico pulmonar                  | História recente de neoplasia, menos de 2 anos, exceto câncer de pele não melanoma |
| Esgotamento de tratamentos medicamentosos                  | Disfunção grave em órgãos que serão afetados pelos imunossupressores               |
| Expectativa menor que dois anos sem transplante            | Instabilidade fisiológica  |
| Bom estado nutricional                                     | Ventilação mecânica  |
| Condição psicossocial que possibilite uma boa reabilitação | Infecção ativa por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                               |
| Menos de 60 anos para o transplante bilateral              | HIV positivo   |
| Menos de 65 anos para unilateral                           | Tabagismo ativo  |
|  | Ausência de estrutura familiar de suporte  |
|  | Doença coronariana intratável por cateterismo                                      |

(Garcia *et al.*, 2017)

## 5. TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático é indicado para doenças graves e irreversíveis que não podem mais ser tratadas com abordagem clínica ou cirúrgica. Ele é recomendado para pacientes com hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), cirrose alcoólica, carcinoma hepatocelular e, em mais de 50% dos casos pediátricos, para atresia de vias biliares (Garcia *et al.*, 2017).

Além disso, o transplante também é realizado em outras condições, como falência hepática fulminante, tumores, esteatose hepática não alcoólica e doença hepática colestática, metabólica e vascular (Garcia *et al.*, 2017).

As contraindicações para o transplante são poucas, incluindo doença cardiovascular ou pulmonar avançadas não relacionadas à doença hepática de base e tumores avançados (Garcia *et al.*, 2017).



**Tabela 4 - Principais indicações e contraindicações para o transplante hepático**

| <b>PRINCIPAIS INDICAÇÕES</b>              | <b>PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES</b> |  |
|---|------------------------------------|--|
|   | <b>RELATIVAS</b>                   | <b>ABSOLUTAS</b>   |
| Hepatite crônica pelo vírus da hepatite C | Idade                              | Neoplasia maligna extra-hepática e/ou hepática com invasão |
| Cirrose alcoólica                         | Colangiocarcinoma                  | Infecção ativa extra-hepática                              |
| Atresia de vias biliares                  | Trombose da veia porta             | Abuso ativo de álcool e outras drogas                      |
| Falência hepática fulminante              | Infecções crônicas ou refratárias  | Comorbidades graves (principalmente cardiovasculares)      |
| Tumores                                   | Infecção pelo HIV                  |  |
| Esteatose hepática não alcoólica          | Neoplasia maligna prévia           |  |
| Doença hepatocelular ou                   | Doença psiquiátrica ativa          |  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| hepática<br>colestática,<br>metabólica<br>vascular | e |  |
|--|---|--|

(Garcia *et al.*, 2017)

## 6. ALOCAÇÃO DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

### 6.1. Logística da Captação de Múltiplos Órgãos

O Sistema Nacional de Transplante (SNT) adotado no Brasil estabelece uma fila única de transplante com o objetivo de garantir o acesso universal, justo e gratuito aos órgãos disponíveis. Ele lida com questões legais, éticas e técnicas para assegurar que os órgãos doados sejam transplantados para receptores previamente listados de acordo com as regulamentações legais (SBCCV, 2006).

Do ponto de vista logístico, o processo de transplante inclui o acondicionamento, armazenamento e transporte dos órgãos dentro de prazos determinados pelo tempo de isquemia fria de cada órgão, considerando

as distâncias entre o centro de captação e o de implantação. Também são considerados aspectos específicos, como o agendamento de salas cirúrgicas e a disponibilidade de material e equipamentos especializados (SBCCV, 2006).

Esse processo se inicia após a identificação da morte encefálica do potencial doador e sua notificação à Central de Transplante. A eficácia desse processo depende da rapidez e precisão com que ele é conduzido (SBCCV, 2006).

**Tabela 5 - Tempo de isquemia fria máximos, por órgão**

| <b>ÓRGÃO</b>   | <b>TEMPO DE ISQUEMIA FRIA</b> |
|----------------|-------------------------------|
| <b>Rim</b>     | 36 horas                      |
| <b>Fígado</b>  | 12 horas                      |
| <b>Coração</b> | 4 horas                       |
| <b>Pulmão</b>  | 4 a 6 horas                   |

(Pacheco, 2021)

## 6.2. Ordenamento de receptores de órgãos sólidos

### 6.2.1. Rim

A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante de rim é processada mediante identidade no sistema ABO e por exame de histocompatibilidade, avaliadas as incompatibilidades no sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) entre doador e receptor (Ministério da Saúde, 2017).

São atribuídos pontos para um receptor, baseando-se no número de incompatibilidades nos *loci* HLA A, B e DR entre doador e receptor (Ministério da Saúde, 2017).

Para fins de classificação pelo número de incompatibilidades no sistema HLA, é atribuída a seguinte pontuação (Ministério da Saúde, 2017):

I - no locus DR:

- a) 0 incompatibilidade = 10 pontos;
- b) 1 incompatibilidade = 5 pontos;
- c) 2 incompatibilidades = 0 ponto;

II - no locus B:

- a) 0 incompatibilidade = 4 pontos;
- b) 1 incompatibilidade = 2 pontos; e
- c) 2 incompatibilidades = 0 ponto.

III - no locus A:

- a) 0 incompatibilidade = 1 ponto;
- b) 1 incompatibilidade = 0,5 ponto; e
- c) 2 incompatibilidades = 0 ponto.

Caso ocorra empate na pontuação HLA entre 2 (dois) ou mais potenciais receptores, estes serão reclassificados de acordo com os critérios do tempo de espera para o transplante e da data de início da diálise (Ministério da Saúde, 2017).

Para efeito de pontuação considera-se:

I - tempo de espera:

- a) ponto até o primeiro ano de espera;
- b) 1 ponto para o primeiro ano completo de espera;

c) 0,5 ponto para cada ano subsequente de espera até 5 pontos.

II - hipersensibilização: serão atribuídos 4 (quatro) pontos adicionais a potenciais receptores com avaliação da reatividade contra painel igual ou superior a 80% e 2 (dois) pontos adicionais a potenciais receptores com avaliação da reatividade contra painel entre 50% e 79% (Ministério da Saúde, 2017);

III - idade: serão atribuídos às crianças e adolescentes: 4 (quatro) pontos para potenciais receptores com idade inferior a 18 (dezoito) anos (Ministério da Saúde, 2017);

IV - diabetes (tipo I ou tipo II): serão atribuídos 3 (três) pontos (Ministério da Saúde, 2017); e

V - nefrectomia por doação de rim para transplante inter- vivos: serão atribuídos 10 (dez) pontos (Ministério da Saúde, 2017).

## 6.2.2. Fígado

A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante hepático será processada mediante regionalização (nos casos em que se aplique), identidade ou compatibilidade ABO, compatibilidade anatômica do doador, faixa etária, critérios de gravidade e tempo de espera (Ministério da Saúde, 2017).

Por critério de gravidade clínica, os receptores são classificados de acordo com os critérios de gravidade MELD/PELD priorizando-se o de maior pontuação e considerando o tempo em lista (Ministério da Saúde, 2017).

### **6.2.2.1. Critérios de gravidade MELD/PELD**

No dia 29 de maio de 2006, o Ministério da Saúde publicou a Portaria 1.160, que modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado

clínico do paciente, desenvolvido na Clínica Mayo e modificado pela *United Network for Organ Sharing* – UNOS, um modelo matemático que estima o risco de mortalidade de uma pessoa com doença hepática terminal com base em exames laboratoriais de rotina (ADOTE, 2021).

MELD – *Model for End-stage Liver Disease* – é um valor numérico, variando de 6 (menor gravidade) a 40 (maior gravidade), usado para quantificar a urgência de transplante de fígado em candidatos com idade igual a 12 anos ou mais. É uma estimativa do risco de óbito se o transplante não for feito dentro dos três meses seguintes (ADOTE, 2021).

O valor MELD é calculado por uma fórmula a partir do resultado de três exames laboratoriais de rotina: Bilirrubina, que mede a eficiência do fígado para excretar bile; Creatinina, uma medida da função renal; e RNI – Relação Normalizada Internacional – uma medida da atividade da protombina, que mede a função do fígado com respeito à produção de fatores de coagulação (ADOTE, 2021).



PELD – *Pediatric End-stage Liver Disease* – é um valor numérico similar ao MELD, mas aplicado para crianças com menos de 12 anos, que leva em conta o resultado laboratorial dos exames: Bilirrubina, que mede a eficiência do fígado excretar bile; Albumina, uma medida da habilidade do fígado em manter a nutrição; e RNI – Relação Normalizada Internacional – uma medida da atividade da protombina, que mede a função do fígado com respeito à produção de fatores de coagulação (ADOTE, 2021).

### 6.2.3. Coração

A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante será processada mediante compatibilidade ABO doador *versus* receptor, peso doador *versus* receptor, priorização, características do doador e tempo de espera (Ministério da Saúde, 2017).

A lista para o transplante cardíaco está dividida entre pacientes priorizados e não priorizados. Para potenciais

receptores não priorizados, a seleção é feita de acordo com a sequência abaixo (Ministério da Saúde, 2017):

I - peso do doador entre o peso mínimo e máximo informado pela equipe, na ficha de inscrição;

II - igualdade ABO e tempo de espera, e posteriormente; e compatibilidade ABO e tempo de espera.

Para potenciais receptores priorizados a seleção é feita de acordo com a sequência abaixo:

I - peso do doador entre o peso mínimo e o máximo informado pela equipe, na ficha de inscrição;

II - entre os potenciais receptores priorizados, por assistência circulatória/retransplante, com compatibilidade ABO e ordenados por tempo de priorização;

III - entre os potenciais receptores priorizados, por choque cardiogênico, com compatibilidade ABO e ordenados por tempo de priorização.

Para candidatos que estejam em condições clínicas idênticas aguardando transplante, o critério de desempate é o tempo de espera em lista.

São consideradas condições de urgência para o transplante cardíaco:

I - priorização por assistência circulatória/retransplante:

a) ventrículo artificial;

b) assistência ventricular direita e/ou esquerda;

c) balão intra-aórtico;

d) ventilação artificial por insuficiência cardíaca;

e) retransplante agudo;e

II - priorização por choque cardiogênico:

a) o paciente deve estar obrigatoriamente hospitalizado e em uso de droga(s) vasopressora(s);

b) deve ser informada a data da internação hospitalar, número do leito, princípio ativo e dose do vasopressor; e

c) para priorização, a dose de dopamina ou dobutamina deverá ser maior ou igual a 5 µg/kg/min, ou outra droga vasopressora em dose equivalente.

#### 6.2.4. Pulmão

A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante é processada mediante os seguintes critérios eletivos (Ministério da Saúde, 2017):

I - identidade ABO x tempo de espera;

II - compatibilidade de tamanho da caixa torácica (distância entre ápice pulmonar e diafragma - linha hemi-clavicular - tolerância de 10%);

III - prova de reatividade contra painel de linfócitos atualizada; e

IV - compatibilidade ABO x tempo de espera.

## 7. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA REJEIÇÃO DO ALOENXERTO

Depois que o desafio técnico de transplantar órgãos cirurgicamente foi superado, logo ficou claro que a resposta imunológica contra os tecidos enxertados é a principal barreira para a sobrevivência dos tecidos ou órgãos transplantados. Controlar essa resposta imunológica é fundamental para o sucesso do transplante (Abbas *et al.*, 2022).

As moléculas responsáveis por reações de rejeição forte e rápida são as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex* - MHC), que se ligam e apresentam peptídeos às células T (Abbas *et al.*, 2022).

### 7.1. Histocompatibilidade

Transplantes de tecidos entre a maioria dos indivíduos não relacionados serão rejeitados porque os genes que codificam as moléculas de MHC são tão

polimórficos que é extremamente improvável que dois indivíduos não relacionados herdem os mesmos alelos (Abbas *et al.*, 2022).

Em qualquer transplante entre doador e receptor geneticamente não idênticos, haverá antígenos polimórficos além das moléculas de MHC contra os quais o receptor pode montar uma resposta imunológica. Esses antígenos geralmente induzem reações de rejeição fracas ou mais lentas (mais graduais) do que as moléculas de MHC e, portanto, são chamados de antígenos de histocompatibilidade menor. A relevância dos antígenos de histocompatibilidade menor no transplante clínico de órgãos sólidos é incerta, principalmente porque tem havido pouco sucesso na identificação dos antígenos relevantes (Abbas *et al.*, 2022).

O papel das moléculas de MHC como os antígenos que causam a rejeição do enxerto é uma consequência da natureza do reconhecimento de antígenos pelas células T. Lembre-se de que as moléculas de MHC humanas são chamadas antígenos leucocitários humanos (HLA), e no contexto do transplante humano, os termos

MHC e HLA são usados de forma intercambiável (Abbas *et al.*, 2022).

No transplante humano, a principal estratégia para reduzir a imunogenicidade do enxerto tem sido minimizar as diferenças aloantigênicas entre o doador e o receptor (Abbas *et al.*, 2022).

Para evitar a rejeição hiperaguda, os antígenos do grupo sanguíneo ABO do doador do enxerto são selecionados para serem compatíveis com o receptor (Abbas *et al.*, 2022).

A correspondência de HLA teve uma influência mais profunda na sobrevivência do enxerto antes que os medicamentos imunossupressores modernos fossem rotineiramente utilizados, mas dados atuais ainda mostram uma sobrevivência significativamente maior dos enxertos quando doador e receptor têm menos incompatibilidades de alelos de HLA (Abbas *et al.*, 2022).

Pacientes que necessitam de aloenxertos também são testados quanto à presença de anticorpos pré-formados contra moléculas de MHC do doador ou

outros antígenos de superfície celular. No teste de painel de reatividade de anticorpos (PRA), pacientes aguardando transplantes de órgãos são triados quanto à presença de anticorpos pré-formados reativos com moléculas de HLA alogênicas prevalentes na população (Abbas *et al.*, 2022).

O teste de prova cruzada (*cross-match*) determinará se o paciente possui anticorpos que reagem especificamente com as células desse doador ou DSA (*donor specific antibody*) (Abbas *et al.*, 2022).

## 7.2. Reconhecimento aloantigênico direto

O reconhecimento aloantigênico direto ocorre quando uma célula dendrítica ou outra célula apresentadora de antígeno (APC) que contém um peptídeo do enxerto (doador) se liga diretamente a uma molécula intacta de MHC células T alorreativas, dentro dos linfonodos (Abbas *et al.*, 2022).



As células T CD4+ ou CD8+ do receptor podem reconhecer diretamente as moléculas de MHC de classe II ou classe I do doador, respectivamente, e diferenciar-se em células T auxiliares ou linfócitos T citotóxicos (CTLs). Os CTLs reconhecerão diretamente o mesmo complexo peptídeo-MHC do doador exibido nas células do tecido do enxerto e matarão essas células (Abbas *et al.*, 2022).

### 7.3. Reconhecimento aloantigênico indireto

O reconhecimento aloantigênico indireto ocorre quando moléculas de MHC alo-heterólogas das células do enxerto são captadas e processadas por APCs do receptor e fragmentos peptídicos das moléculas de MHC alo-heterólogas contendo resíduos de aminoácidos polimórficos são ligados e apresentados por moléculas de MHC do receptor (self) (Abbas *et al.*, 2022).

As células T auxiliares específicas para MHC do doador que são geradas dessa forma podem ajudar as células B a produzir anticorpos específicos para MHC do doador que podem danificar as células do enxerto. As

células T auxiliares também podem ser ativadas no enxerto por macrófagos do receptor apresentando os mesmos peptídeos derivados do MHC do doador, levando a danos inflamatórios ao enxerto (Abbas *et al.*, 2022).

## 8. IMUNOSSUPRESSÃO

Se o receptor de um aloenxerto tem um sistema imunológico totalmente funcional, o transplante quase invariavelmente resulta em alguma forma de rejeição. As estratégias utilizadas na prática clínica para evitar ou retardar a rejeição são a imunossupressão geral e minimização da intensidade da reação alógena específica (Abbas *et al.*, 2022).

O manejo imunossupressivo tem sido associado a melhorias importantes nos resultados de curto prazo de transplantes de órgãos devido à redução das taxas de rejeição mediada por células T. No entanto, como mencionado anteriormente, a sobrevivência de longo prazo do enxerto continua sendo um desafio (Abbas *et al.*, 2022).

## 8.1. Protocolo de imunossupressão

A terapia imunossupressora tem como alvo as respostas imunes mediadas por células T. O paradigma de tratamento consiste em terapia de indução, seguida por terapia de manutenção.

Medicamentos imunossupressores que inibem ou matam linfócitos T são os principais agentes usados para tratar ou prevenir a rejeição do enxerto. Vários medicamentos são comumente utilizados (Abbas *et al.*, 2022).

### 8.1.1. Imunossupressão de indução

A imunossupressão intensa geralmente é iniciada em receptores de aloenxertos no momento do transplante com uma combinação de medicamentos chamada terapia de indução. A indução pode ser depletora de linfócitos ou não, sendo a primeira bastante popular devido à eficácia dessa estratégia na redução do número de linfócitos T

(anticorpo monoclonal ou policlonal) no momento do implante do aloenxerto (Abbas *et al.*, 2022).

### 8.1.2. Imunossupressão de manutenção

Após alguns dias do transplante, os medicamentos são trocados para manutenção de longo prazo da imunossupressão. A terapia de manutenção é uma combinação de agentes que interferem nos processos de multiplicação celular e inclui corticosteroides, antimetabolito (tipicamente ácido micofenólico [MPA]) e inibidor da calcineurina (tipicamente tacrolimo) (Abbas *et al.*, 2022).

Por exemplo, no caso de transplante renal em adultos, um paciente pode ser inicialmente induzido com um anticorpo anti-receptor de IL-2 ou depleção de células T e um corticosteroide em alta dose e, em seguida, mantido com um inibidor de calcineurina, um antimetabólito e talvez corticosteroides em baixa dose (Abbas *et al.*, 2022).

Para minimizar os efeitos adversos dos inibidores de calcineurina, principalmente a nefrotoxicidade (creatinina sérica  $\geq 1,3$  mg/dL), são realizados os esquemas de imunossupressão com objetivo reduzir as doses de inibidores de calcineurina ao associar com outros agentes (Brasil/MS/SAS, 2017).

Para alcançar o nível adequado de imunossupressão, os médicos monitoram os níveis de 12 horas do inibidor da calcineurina e os níveis de MPA. Observa-se que certos transplantes de órgãos sólidos, como o fígado, normalmente não incluem terapia de indução, e a terapia de manutenção pode incluir apenas dois agentes. Em contraste, transplantes simultâneos de rim-pâncreas, que são altamente imunogênicos, utilizam "terapia quádrupla" com depleção de células T como indução (Mannon; Wood; Mannon, 2023).

Tipicamente, nos primeiros 3 a 6 meses, a terapia de manutenção é reduzida para níveis basais mais baixos à medida que o risco de rejeição mediada por células T é reduzido (Mannon; Wood; Mannon, 2023).

### 8.1.3. Rejeição

Quanto à rejeição do enxerto, a rejeição aguda, quando ocorre, é gerenciada pela intensificação rápida da terapia imunossupressora. No transplante moderno, a rejeição crônica tornou-se uma causa mais comum de falha do aloenxerto, especialmente no transplante cardíaco. A rejeição crônica é muito menos responsiva à imunossupressão do que a rejeição aguda (Abbas *et al.*, 2022).

## 9. PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA IMUNOSSUPRESSÃO

### 9.1. Infecções

O principal objetivo da imunossupressão no tratamento da rejeição de enxertos é reduzir a geração e função das células T auxiliares e linfócitos T citotóxicos, que mediam a rejeição celular aguda. Portanto, não é surpreendente que a defesa contra vírus e outros

patógenos intracelulares e tumores, a função fisiológica das células T, também seja comprometida em receptores de transplantes imunossuprimidos (Abbas *et al.*, 2022).

Um problema frequente em pacientes imunossuprimidos é a reativação de herpesvírus latentes, incluindo citomegalovírus, herpes simplex vírus, vírus varicela-zóster e vírus Epstein-Barr (EBV). Por esse motivo, os receptores de transplantes recebem terapia antiviral profilática para infecções por herpesvírus (Abbas *et al.*, 2022).

Os receptores de aloenxerto imunossuprimidos também correm maior risco de uma variedade de infecções oportunistas, que normalmente não ocorrem em pessoas imunocompetentes, incluindo infecções fúngicas (pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, histoplasmose, coccidioidomicose e microsporidiose) e infecções por protozoários (toxoplasmose e criptosporidiose) (Abbas *et al.*, 2022).

## 9.2. Tumores

Os receptores de aloenxerto imunossuprimidos têm um risco maior de desenvolver câncer em comparação com a população em geral, incluindo várias formas de câncer de pele (Abbas *et al.*, 2022).

Alguns dos tumores encontrados com mais frequência em receptores de aloenxerto são conhecidos por serem causados por vírus e, portanto, podem surgir devido a uma imunidade antiviral prejudicada. Estes incluem carcinoma do colo do útero, que está relacionado à infecção pelo papilomavírus humano, e linfomas causados pela infecção pelo EBV. Os linfomas encontrados em receptores de aloenxerto são chamados de distúrbios linfoproliferativos pós-transplante (DLPT), e a maioria é derivada de linfócitos B infectados pelo EBV (Abbas *et al.*, 2022).

Apesar do risco de infecções e neoplasias associado ao uso de medicamentos imunossupressores, a principal limitação da maioria desses medicamentos, incluindo inibidores de calcineurina, inibidores de mTOR,



antimetabólitos e corticosteroides, é a toxicidade direta às células não relacionadas à imunossupressão. Em alguns casos, as toxicidades afetam as mesmas células que a rejeição, como a toxicidade da ciclosporina às células epiteliais tubulares renais, o que pode complicar a interpretação da função renal declinante em receptores de aloenxerto renal (Abbas *et al.*, 2022).

## 10. PREVENÇÃO E DETECÇÃO DA NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO PÓS-TRANSPLANTE

Adesão é "a extensão com que o comportamento do paciente corresponde às recomendações acordadas com o prescritor". Assim, se entende como não adesão o "desvio do regime medicamentoso prescrito suficiente para influenciar adversamente o efeito pretendido do regime". A não adesão abrange a não adesão primária (na iniciação) e secundária (subsequente), parcial e/ou total, bem como o momento do uso do medicamento (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

A não adesão está associada a um alto risco de rejeição aguda e perda do enxerto (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009):

- A não adesão pode ocorrer precocemente e/ou tardiamente após o transplante.
- A transição do cuidado pediátrico para o adulto pode ser um período em que a não adesão é particularmente comum.
- Medidas podem ser tomadas para reduzir a não adesão e, assim, melhorar os resultados.

No transplante renal, a falta de adesão é comum nos primeiros meses e aumenta com a duração do acompanhamento. O nível de adesão afeta os resultados clínicos e está associado à rejeição precoce e tardia do enxerto, o que reduz a função e a sobrevivência do enxerto. A perda do enxerto é sete vezes mais provável em indivíduos não aderentes em comparação com os aderentes. A não adesão (faltas a consultas, flutuações na concentração de medicamentos) representou mais da metade das perdas de enxertos renais (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

É uma situação multidimensional, embora tenhamos focado principalmente na adesão ao uso de medicamentos imunossupressores. Outras áreas de não adesão incluem dieta prescrita; exercícios; uso de tabaco, álcool e drogas; automonitoramento de sinais vitais, como pressão arterial, peso corporal e consultas clínicas (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

A adesão satisfatória ao uso de medicamentos é alcançada quando as lacunas entre a história de uso de medicamentos e o regime prescrito não têm efeito no resultado terapêutico. Essa definição de farmacoadesão enfatiza o resultado terapêutico em contraste com a ingestão específica de medicamentos ou nível de droga (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

A medição do resultado e dos níveis de droga é comumente usada na população transplantada. Parâmetros mensuráveis de farmacoadesão são aceitação (se o paciente aceita o tratamento recomendado), execução (quão bem o paciente executa o regime recomendado) e descontinuação (quando o

paciente para de tomar o medicamento) (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

A medição da adesão pode ser por observação direta de que o medicamento foi consumido, medidas indiretas de que o medicamento foi consumido ou auto-relato. Medidas indiretas incluem níveis séricos de drogas, marcadores biológicos, monitoramento eletrônico, contagem de comprimidos e registros de retiradas/prescrição. Como não há medida perfeita de adesão, deve-se considerar o uso de mais de uma abordagem para medir a adesão (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

### 10.1. Fatores de risco

Os fatores de risco para não adesão incluem longa duração do tratamento (com queda nas taxas de adesão ao longo do tempo), má comunicação e falta de apoio social (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

Os fatores de risco para não adesão podem ser categorizados em quatro áreas interrelacionadas: paciente/ambiente, cuidador, doença e medicamento. O paciente/ambiente é central e se relaciona com as outras três categorias. Os principais fatores paciente-medicação são efeitos colaterais, complexidade do regime, custos e acesso inadequado. Crenças negativas sobre os medicamentos e falta de conhecimento sobre eles têm um impacto moderado (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

Fatores paciente-cuidador incluem má comunicação e planejamento inadequado do pós-tratamento/alta hospitalar (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

Os fatores paciente-doença são principalmente conhecimento e compreensão insuficientes sobre a doença, duração da doença e comorbidade psiquiátrica (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

Uma abordagem em equipe, que consiste em educação, monitoramento, reconhecimento e intervenção, é essencial para garantir os benefícios do transplante.

Uma combinação de intervenções educativas, comportamentais e de apoio social proporciona os melhores resultados (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

Regimes de medicamentos simplificados, caixas de comprimidos para organizar os medicamentos, instruções individualizadas (particularmente para viajantes e trabalhadores de turno noturno), combinar a administração de medicamentos com atividades diárias e dispositivos eletrônicos podem contribuir para melhorar a adesão (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

Esquecer de tomar os comprimidos é uma das razões mais comuns que os pacientes dão para perder doses de seus medicamentos. Os pacientes devem ser orientados sobre várias possibilidades para integrar a administração de seus medicamentos na rotina diária (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

## 10.2. Estratégias para aumentar adesão ao tratamento medicamentoso

Caixas organizadoras de comprimidos podem ser úteis para regimes complexos que consistem em múltiplos medicamentos com horários de administração diários variados. Dispositivos eletrônicos com alarme também estão disponíveis para melhorar a adesão aos medicamentos (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

O número de medicamentos prescritos e a frequência de dosagem têm um efeito nas taxas de adesão. Quando um regime é extremamente complexo, o esquecimento se torna um fator contribuinte para a não adesão (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

A complexidade de um regime de medicação é inversamente proporcional à taxa de adesão, com um número crescente de medicamentos prescritos favorecendo a não adesão. Medicamentos que exigem administração duas vezes ao dia resultam em maior adesão do que aqueles administrados mais de duas vezes ao dia. A simplificação das estratégias de terapia

inclui medicamentos imunossupressores e não imunossupressores (por exemplo, anti-hipertensivos) (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

Além disso, protocolos de redução de esteroides ou inibidores da calcineurina devem ser considerados para o benefício de reduzir o número de medicamentos e os eventos adversos (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).

A inclusão de um farmacêutico clínico pode ser útil para fornecer educação abrangente ao paciente sobre os benefícios e os efeitos da adesão aos seus medicamentos. Uma proporção significativamente maior de pacientes foi aderente aos seus medicamentos imunossupressores um ano após o transplante quando um farmacêutico estava envolvido (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009).



**Tabela 6 - Intervenções destinadas a melhorar a adesão à terapia medicamentosa**

| Educação e intervenção médica   |
|---|
| Assegure que os pacientes conheçam seus medicamentos pelo nome, dosagem e motivo da prescrição; reforce esses pontos durante cada visita à clínica.                     |
| Informe os pacientes sobre os efeitos adversos dos medicamentos.  |
| Forneça instruções por escrito para cada mudança na dose ou frequência do medicamento.  |
| Reduza o número e a frequência dos medicamentos. Quando possível, os medicamentos devem ser administrados uma ou, no máximo, duas vezes ao dia.                         |
| Assegure que os pacientes entendam que precisam continuar tomando agentes imunossupressores mesmo que o órgão transplantado esteja funcionando bem.                     |
| Ensine os pacientes que a rejeição crônica é insidiosa no início, difícil de diagnosticar em seus estágios iniciais e muitas vezes não reversível uma vez estabelecida. |
| Tente tratar os efeitos adversos por meios diferentes da redução da dose.   |
| Pergunte sobre problemas durante cada visita à clínica e aborde preocupações específicas dos pacientes.   |
| Monitore a adesão com exames laboratoriais, visitas à clínica e reabastecimento de prescrições.   |

## Abordagens comportamentais e psicossociais

Proporcione apoio positivo para incentivar comportamentos aderentes durante a preparação para o transplante.

Incentive o paciente a demonstrar um histórico de adesão à medicação e conhecimento.

Incentive os membros individuais da equipe a desenvolverem um relacionamento com o paciente.

Identifique e envolva um sistema de apoio backup (família ou amigos).

Trate depressão, ansiedade ou outras questões psicológicas.

Solicite uma promessa pessoal de adesão (por exemplo, um contrato escrito).

Use uma abordagem não julgadora na discussão sobre adesão.

Aborde problemas sociais, como mudanças no seguro ou dificuldades na escola ou no trabalho.

Adapte as intervenções para a não adesão à sua causa raiz.

Integre a tomada de medicação na rotina diária.

Considere lembretes como alarmes digitais ou alertas.

Forneça educação contínua, discussões e aconselhamento facilmente acessível.

## 11. REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K. *et al.* Transplantation immunology. *In*: CELLULAR AND MOLECULAR IMMUNOLOGY. Tenth editioned. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2022.

ADOTE. **Calculadora de meld/peld.** [S. l.], 2021.

Disponível em:

<https://www.adote.org.br/calculadora-meld-peld#:~:text=O%20que%20%C3%A9%20MELD,a%2012%20anos%20o%20u%20mais>. Acesso em: 25 fev. 2024.

ECKARDT, Kai-Uwe; KASISKE, Bertram L.; ZEIER, Martin G. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, [s. l.], v. 9, p. S1–S155, 2009.

GARCIA, Clotilde Druck *et al.* TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS E TECIDOS. *In*: MANUAL DE DOAÇÃO E TRANSPLANTES: INFORMAÇÕES PRÁTICAS SOBRE TODAS AS ETAPAS DO PROCESSO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TRANSPLANTE. [S. l.]: Libretos, 2017.

Disponível em:

[https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Manual-dos-transplantesebook-versao-2022\\_compressed-1.pdf](https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Manual-dos-transplantesebook-versao-2022_compressed-1.pdf). Acesso em: 5 mar. 2024.

GARCIA, Clotilde Druck; GARCIA, Valter Duro. EDUCAÇÃO EM DOAÇÃO E TRANSPLANTE. *In*: MANUAL DE DOAÇÃO E TRANSPLANTES: INFORMAÇÕES PRÁTICAS SOBRE TODAS AS ETAPAS DO PROCESSO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E

TRANSPLANTE. [S. l.]: Libretos, 2017. Disponível em: [https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Manual-dos-transplantesebook-versao-2022\\_compressed-1.pdf](https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Manual-dos-transplantesebook-versao-2022_compressed-1.pdf). Acesso em: 5 mar. 2024.

MANNON, Elinor C.; WOOD, Kathryn J.; MANNON, Roslyn B. Solid Organ Transplantation: Rejection, Immunosuppression, and Tolerance. *In*: RICH, Robert R. **et al. Clinical immunology: principles and practice**. Sixth editioned. St. Louis, MO: Elsevier, 2023. p. 1128.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 4, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017.**

Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. 28 set. 2017. Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html#ANEXOICAPVISECI](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html#ANEXOICAPVISECI). Acesso em: 25 fev. 2024.

PACHECO, Nayra. Você sabe o que é tempo de isquemia? *In*: 11 maio 2021. Disponível em: <http://www.transplante.rj.gov.br/Site/Conteudo/Noticia.aspx?C=tOw5YCYnwxo%3D>. Acesso em: 25 fev. 2024.

SBCCV. **Logística da Captação de Múltiplos Órgãos.**

[S. l.: s. n.], 2006. Disponível em:

[https://www.sbccv.org.br/residentes/downloads/area\\_cientifica/logistica\\_captacao\\_multiplos\\_orgaos.pdf](https://www.sbccv.org.br/residentes/downloads/area_cientifica/logistica_captacao_multiplos_orgaos.pdf). Acesso em: 25 fev. 2024.