Zita Maria Leme Britto

Análise do nível sangüíneo
ideal de ciclosporina
no pós-transplante renal precoce

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Elias David Neto

São Paulo

2004

Para Jorge, Maíra, Fernanda, Guilherme e Patrícia.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Elias David Neto, pela idéia original desse trabalho, e pelo incentivo em estudar e desenvolver pesquisa clínica;

Ao Prof. Dr. Estevan Ianhes, pela oportunidade de aperfeiçoar meus ensinamentos em transplante renal, pela contribuição na minha formação clínica e pela admiração profissional;

Ao Prof. Dr. Emil Sabaga, pelo exemplo de ética profissional, dedicação e pelos ensinamentos;

Aos médicos da Unidade de transplante renal do Hospital das clínicas da Universidade de São Paulo, pelo auxílio na realização deste trabalho;

À todos os professores da disciplina de Nefrologia, pela contribuição na minha formação;

À enfermeira Cristiane F. Alves e todos os funcionários da Unidade de transplante renal do Hospital das clínicas da Universidade de São Paulo, pelo auxílio na execução deste estudo;

Aos meus amigos, Rosa, Soraia, Celso e Lilian pelo apoio incondicional em todos os momentos, incentivo e companheirismo;

Aos meus amigos, Marcos, Luci, João, Estela, Celso, Cristina e Cristina Jordão pelo convívio e apoio;

Aos meus irmãos, Maria Ester, Fernando (in memoriun), Pedro, Percival, Glória, Ricardo, e André, pela amizade e pelo apoio específico de seus conhecimentos;

Às minhas cunhadas, Mara, Beatris, Cristina, Carla, Bernadete e Andréia pela amizade e apoio;

Aos meus sogros, Braz e Nair pelo apoio e compreensão.

Aos meus pais, pela razão da existência da vida;

Ao Jorge, pelo companheirismo e cumplicidade;

Aos meus filhos, pelo incentivo e paciência;

Aos pacientes, amigos e colegas de trabalho que de algum modo se dispuseram a participar deste trabalho.

Lista de abreviaturas

AUC	Área sob a curva
CSA	Ciclosporina A
C ₀	Concentração máxima da ciclosporina no sangue
C ₁	Concentração da ciclosporina no sangue na primeira hora pós a ingestão de ciclosporina
C ₂	Concentração da ciclosporina no sangue na segunda hora pós a ingestão de ciclosporina
C ₄	Concentração da ciclosporina no sangue na quarta hora após a ingestão de ciclosporina
C _{max}	Concentração máxima da ciclosporina no sangue
CyP	Ciclofilina citoplasmática
Ca ⁺²	Cálcio citosólico
CMV	Citomegalovírus
IL –2	Interleucina 2
NTX	Nefrotoxicidade
NTA	Necrose tubular aguda
NFAT	Fator nuclear de ativação das células T
MMF	Micofenolatomofetil
MPA	Ácido micofenólico
PK	Farmacocinética
RCA	Rejeição celular aguda
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
Tx	Transplante
T _{max}	Tempo onde é encontrada a concentração máxima

Resumo

Britto-Z.M.L. Análise do nível sangüíneo ideal de ciclosporina no pós-transplante renal precoce.

São Paulo, 2003. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Níveis sangüíneos de ciclosporina A (CSA) que minimizam a rejeição celular aguda (RCA) no transplante renal com o menor efeito tóxico vêm sendo o alvo de recentes pesquisas. A escolha de terapia imunossupressora com várias drogas permite o uso de doses mais baixas e com menores efeitos colaterais. Níveis de CSA necessários para evitar RCA podem variar com diferentes esquemas terapêuticos. Este estudo prospectivo realizado em um único centro avaliou a eficácia e segurança de dois diferentes níveis sangüíneos de CSA através da área sob a curva de doze horas (AUC_{0-12}). Cinquenta e oito receptores de transplante renal foram randomizados para dois grupos, 25 para o grupo AUC_{0-12} alta (9000-11000 ng.h/mL) e 33 para o grupo AUC_{0-12} baixa (5000-7000 ng.h/mL). Após a introdução da CSA, a AUC foi avaliada nos dias 4, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84 e 90. Os grupos foram comparáveis em idade, sexo, cor, tipo de doador, uso de indução e outras drogas imunossupressoras. Não houve diferença estatística na incidência de RCA. Foi realizada análise dos pacientes que apresentaram RCA em comparação com os pacientes livres de RCA. A análise de regressão logística mostrou que é necessária uma $AUC_{0-12} \geq 9500$ ng.h/mL com especificidade de 84% e sensibilidade de 76%, $AUC_{0-4} \geq 4000$ ng.h/mL com especificidade de 91% e sensibilidade de 84% e C2 (concentração sangüínea na segunda hora pós-

dose) com especificidade de 92% e sensibilidade de 84% ≥ 1450 ng/ml, para prever ausência de RCA. Quando utilizada terapia de indução, níveis mais baixos de AUC_{0-12} , AUC_{0-4} e C_2 (8160 ± 3636 ng.h/ml, 3146 ± 262 ng.h/ml, 1043 ± 151 ng/mL, respectivamente) foram necessários para evitar RCA, em relação aos pacientes que não rejeitaram e não receberam indução (11072 ± 3809 ng.h/ml, 5403 ± 1782 ng.h/ml e 1816 ± 151 ng/mL, respectivamente). Esses dados confirmam a necessidade de altos níveis de CSA, na ausência de indução para prevenção de RCA nos três primeiros meses pós-transplante renal e, o emprego de indução permite que níveis sanguíneos mais baixos de CSA sejam empregados com o intuito de prevenir RCA nos primeiros 90 dias após transplante renal.

Summary

Britto Z.M.L. Identifying cyclosporin optimal blood levels in early renal transplantation.

São Paulo, 2003. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Multiple-drug therapy allows the use of lower doses with fewer side effects. Cyclosporin A (CSA) levels necessary to avoid rejection may vary with different drug combinations. To address this issue, fifty-eight kidney transplant recipients were randomized into two groups: 25 patients to the twelve-hour area under the curve (AUC_{0-12}) high arm (9000–11000 ng.h/mL) and 33 to the AUC_{0-12} low arm (5000-7000 ng.h/mL). After CSA introduction, AUC_{0-12} was measured at days 4, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84, and 90. The two groups were comparable regarding age, gender, race, donor type, induction therapy and other immunosuppressive drugs. There was no significant difference in the rate of acute cellular rejection episodes between the two groups. A retrospective analysis was carried out comparing rejectors to non-rejectors, related to induction therapy status. Logistic regression analysis revealed that an $AUC_{0-12} \geq 9000$ ng.h/mL or $AUC_{0-4} \geq 4000$ ng.h/mL or two-hour post-dose cyclosporin level (C_2) of ≥ 1450 ng/mL predicted a rejection-free course. Lower levels of C_2 and AUC_{0-4} (1043 ± 151 ng/mL and 3146 ± 262 ng/mL, respectively) were required in non-rejecting patients when induction therapy was used.

Índice

1. Introdução.....	9
2. Objetivo.....	21
3. Pacientes e Métodos.....	22
4. Resultados.....	28
5. Discussão.....	54
6. Referências Bibliográficas.....	62
7. Anexos	70

INTRODUÇÃO

A possibilidade da substituição de um órgão insuficiente por outro suficiente, ou seja, que substitua e suprima as suas funções, sempre foi uma aspiração da terapêutica médica, e pode-se dizer que desde o início dos anos 50 o transplante renal deixou de ser uma experiência clínica e passou definitivamente a ser um método de terapêutica de grande sucesso na insuficiência renal crônica.

A sobrevida do paciente pós-transplante renal é descrita como sendo 98% no primeiro ano (1) e a sobrevida do enxerto em 10 anos aumentou de 60% na década de 70 para 86% entre os anos de 1988 e 1997. (2)

Nos EUA, no ano de 2001, foram realizados mais de 10.000 transplantes renais conforme o "Organ Procurement and Transplantation Network". No Estado de São Paulo, em 2002, foram realizados 807 transplantes renais, e o número de pacientes que necessitam de substituição da função renal eleva-se a cada ano. Somente no Estado de São Paulo, conforme a Secretaria de Estado da Saúde, constam na fila de espera para transplante renal, mais de 5000 pacientes.

A maior dificuldade encontrada no transplante é a não aceitação do órgão enxertado pelo organismo, sendo necessárias drogas que diminuam a resposta imunológica do receptor para evitar a rejeição.

A CSA foi introduzida como imunossupressor no início dos anos 80, mudando o curso dos transplantes de órgãos sólidos. Tornou-se a pedra angular na terapêutica imunossupressora nestes últimos 20 anos, elevando a sobrevida do enxerto renal no primeiro ano para acima de 90%, contra 60% em 1980, anteriormente à sua introdução (3,4). Entretanto, a sobrevida do enxerto além do primeiro ano não demonstrou a mesma melhora. A terapia com CSA, pelos

seus efeitos colaterais, limita e dificulta sua utilidade clínica e pode contribuir para a perda do enxerto após o primeiro ano (3).

A estrutura da CSA, um potente endecapeptídeo derivado do fungo *Tolypocladium inflatum gams*, foi descrita por Ruegger et al (5). É um peptídeo lipofílico. Portanto, sua molécula é extremamente hidrofóbica, característica responsável pelo seu grande volume de distribuição e por suas concentrações teciduais elevadas.

A primeira formulação disponível comercialmente possuía uma aparência oleosa, amarelo-claro. Continha CSA (100mg/ml) e, como veículo, óleo de oliva e oleato de cinco peglicol (Labrafil M 1944CS) em 12,5% de álcool. Posteriormente, a apresentação em cápsulas gelatinosas de 25 e 100 mg de CSA foi disponibilizada no mercado (Sandimmune®) e, mais recentemente, a formulação microemulsão Neoral®. A CSA na apresentação Sandimmune® é absorvida no delgado e intensamente influenciada pelo trânsito intestinal, doenças gastrointestinais e a presença ou ausência de bile e alimentos. Portanto, a absorção da CSA nesta apresentação é muito variável na quantidade e no tempo. Isto resulta em uma grande variabilidade intra e interindividual. Procurando diminuir esta variabilidade na absorção da CSA, foi desenvolvida a formulação Neoral®, com uma absorção maior e mais rápida proporcionando uma concentração sangüínea máxima elevada e precoce (8). Além disso, sua absorção independe de alterações intestinais e dos alimentos, apresentando uma relação mais linear entre a dose administrada e a absorção (8-9).

A metabolização da CSA é hepática através do sistema enzimático citocromo P-450(CYP3A4) e a sua excreção utiliza o sistema biliar. Vários fármacos podem interferir na metabolização da CSA, uma vez que o sistema do citocromo P-450 (CYP3A4) é largamente utilizado pelo organismo na metabolização de diversas drogas.(10-11). Na circulação sangüínea, a maior parte da CSA encontra-se ligada às hemácias e lipoproteínas, restando

apenas 5 a 10% como droga livre no plasma (12). A CSA e seus metabólitos são excretados, principalmente, através da bile, pelas fezes e aproximadamente 6% são excretados pela urina. Na presença de disfunção hepática, é necessário realizar ajuste da dose.

Seu efeito imunossupressor, descrito em 1976 por Borel et al. (13), ocorre através da interferência na produção da interleucina 2 e nos mecanismos dependentes do linfócito T.

Na célula, a droga liga-se à ciclofilina, proteína citoplasmática responsável pela translocação proteica (14). A principal ciclofilina citoplasmática (CyP), denominada CyPA está expressa em grande quantidade em todas as células de mamíferos, e em menor quantidade em eucariontes, bactérias e plantas. Nos mamíferos, mais três ciclofilinas (B,C e D) que possuem similar seqüência com a CyPA foram descritas, mas apresentam diferente localização sub-celular. As ciclofilinas são denominadas de imunofilinas por apresentarem afinidade com imunossupressores. A formação do complexo CSA-CyPA é responsável pela inibição do sinal de transcrição. Normalmente a ativação do receptor do linfócito-T na superfície da célula causa um aumento do cálcio citosólico (Ca^{+2}), o qual leva uma ativação da calcineurina pela via Ca^{+2} -calmodulina. A calcineurina leva à defosforilação de vários substratos dentro da célula. Depois de defosforilados, estes substratos entram no núcleo e regulam a transcrição de vários genes. Um importante substrato da calcineurina é o fator nuclear de ativação das células T (NFAT), o qual regula a transcrição da interleucina-2, fator de necrose tumoral- α , fator de estimulação de colônias de macrófagos, e vários outros genes (14-16). Evidências recentes sugerem que a calcineurina acompanha o NFAT para dentro do núcleo e participa da transcrição do gene inibindo a saída do NFAT (17). Os genes nos quais a transcrição é alterada pela calcineurina (tanto via NFAT ou por outros substratos) incluem várias interleucinas, receptor de interleucina-2, óxido nítrico sintase (NOS), fator- β de crescimento (TGF- β), endotelina-1, colágeno I e IV e bcl-2 (gene que protege as células da

apoptose). Portanto, a ligação CSA-ciclofilina inibe a calcineurina, enzima cálcio-dependente responsável pela translocação intracelular de fatores específicos necessários para a transcrição dos genes da interleucina 2 (16).

A principal ação imunossupressora da CSA consiste na supressão da produção de linfocinas pelas células T, pela interferência com a ativação dos genes da linfocina e, indiretamente, pela redução da expressão de receptores para interleucina 2 (IL-2) nos linfócitos em processo de ativação (18). Através da inibição da calcineurina e a regulação da expressão do gene, ocorre interrupção da transição da fase G0 para G1 do ciclo celular do linfócito-T e, portanto, a CSA protege o tecido transplantado contra a rejeição imune mediada por células (19-20). Entretanto, a inibição da calcineurina que altera a expressão gênica pode iniciar uma série de eventos que acarretam em nefrotoxicidade.

Os estudos iniciais de CSA em macacos rhesus (21) e coelhos (22) não demonstraram efeitos colaterais sobre os rins. O efeito colateral de nefrotoxicidade da CSA tornou-se evidente nos primeiros estudos multicêntricos, (23-24) mas, como os resultados iniciais eram animadores do ponto de vista da prevenção de rejeições, as evidências iniciais de nefrotoxicidade foram deixadas em segundo plano (25)

As conseqüências dos efeitos crônicos da CSA somente ficaram evidentes após estudos multicêntricos europeus de 10 anos de seguimento. Apesar da melhora substancial na sobrevida produzida pela CSA nos primeiros anos pós-transplante renal, os resultados obtidos com a CSA e os obtidos com o tratamento convencional eram, ao final de dez anos, indistintos (25).

A nefrotoxicidade da CSA ocorre em pacientes recebendo a droga por qualquer razão e está mais bem estudada em receptores de transplantes de outros órgãos que não o rim, pela facilidade da diferenciação entre toxicidade e rejeição(26).

A CSA causa duas formas de nefrotoxicidade: funcional ou aguda e estrutural ou crônica.

A nefrotoxicidade funcional está relacionada com a dose de CSA e é reversível com a diminuição ou suspensão da mesma. Este efeito colateral está relacionado com alterações na hemodinâmica renal, com diminuição do fluxo plasmático renal efetivo e da taxa de filtração glomerular. Inicia-se precocemente após a instituição do tratamento, sendo mediado provavelmente pela endotelina (27). A diminuição da filtração glomerular pode chegar até a 50% dos níveis basais, ocorre após o pico de concentração da CSA no sangue (C_{max}) e dura por 2 a 6 horas. Embora a queda da filtração glomerular seja mais intensa com níveis mais elevados ela continua a ocorrer com níveis sangüíneos de manutenção em longo prazo. A esta diminuição da filtração Perico et al. denominaram hipoperfusão renal diária (28).

A nefrotoxicidade crônica ou estrutural não é reversível e freqüentemente é progressiva, envolvendo as arteríolas renais e túbulos. Nefrotoxicidade estrutural é caracterizada por arteriopatía aferente, atrofia tubular, fibrose intersticial e glomeruloesclerose (29-30). Estas alterações estruturais e fibrose intersticial existem sem relação com a dose em uso (31). Nefrotoxicidade estrutural e funcional devem ser consideradas como processos interrelacionados que influenciam um no outro e não como entidades distintas (32).

Após o início dos estudos clínicos em Houston, em 1980, Kahan observou que a estratégia de dose dependente do peso resultava em diferentes evoluções sob o mesmo regime. Alguns pacientes apresentavam rejeição refratária, e outros, graves efeitos tóxicos (33). Portanto, o regime de administração de CSA calculada pelo peso não se mostrou seguro e tampouco eficaz.

Mensurar a concentração da droga em fluidos biológicos é uma arma essencial para a sua individualização (34). Duas observações fundamentais suportam esse conceito: a definição da concentração plasmática ideal para obter o efeito farmacológico desejado; e se essa concentração apresenta melhor efeito terapêutico. O objetivo da monitoração da terapêutica dos pacientes em uso de CSA é avaliar a variação interindividual na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, de modo que pode ser mais bem avaliado pelas concentrações sangüíneas e não pela dose prescrita (35).

Estudos retrospectivos sugerem que a dosagem da concentração da CSA (medida por radioimunoensaio através de anticorpo policlonal de coelhos) imediatamente antes da primeira dose (C_0) correlacionava-se com a evolução clínica (36) : concentrações plasmáticas de C_0 abaixo de 100 ng/ml estavam associadas a rejeição aguda, e concentrações acima de 250 ng/ml, a toxicidade relacionada à droga.

Vários estudos de farmacocinética mostraram haver concentração mais alta no sangue total do que no plasma e uma melhor relação com C_0 (eficácia e toxicidade). Apesar desta estratégia para individualizar o tratamento ter melhorado a evolução clínica, o número de pacientes que apresentavam episódios de rejeição e/ou nefrotoxicidade era elevado. Isto ocorria mesmo quando os níveis sangüíneos permaneciam dentro da estreita janela terapêutica da CSA (37).

Esforços têm sido feitos para se identificar uma janela terapêutica confiável para CSA, onde ocorra uma imunossupressão satisfatória, associada a menores efeitos colaterais. Entretanto, há grande variabilidade intra e interindividual na farmacocinética desta droga, dificultando a definição de níveis terapêuticos ideais. Lindholm encontrou que menos de 50% dos pacientes que recebem CSA alcançam estabilidade dos níveis sangüíneos e concluiu que há fraca relação entre os níveis de CSA e os eventos clínicos (38).

Rotineiramente, o C_0 é utilizado para controle da terapêutica efetiva e do risco de nefrotoxicidade. Entretanto, está claro que os níveis de C_0 não refletem adequadamente a exposição à CSA e a variação individual. Deste modo, limita-se a possibilidade de encontrar concentrações adequadas (39-42).

Três fatores podem explicar esta imperfeita correlação entre C_0 e eventos clínicos: farmacocinética variável (41); dificuldade para se obter amostras sanguíneas de C_0 reais, levando a alterações modestas mas significativas; e uma pobre correlação entre uma única dosagem (C_0) e a verdadeira exposição à droga (38).

A farmacocinética da CSA pode ser afetada pelo tempo de transplante, fluxo de bile, condições do trato gastrointestinal, co-administração com alimento, origem étnica, idade, perfil lipoproteico, hematócrito, função hepática, medicações concomitantes (10-11). A CSA em formulação de microemulsão Neoral® tornou a farmacocinética da CSA mais previsível e reduziu os efeitos da bile e da alimentação sobre a absorção (43-46). Apesar desta melhora na formulação, há ainda variação inter e intra-individuais na farmacocinética da CSA, dificultando sua monitoração. Pelas dificuldades do controle da terapia com CSA pelo C_0 , os estudos foram direcionados para outro método de monitoração.

Uma outra forma de avaliação seria através da área sob a curva (AUC), que fornece uma informação extensa sobre a exposição à droga (47,48).

AUC fornece estimativa mais confiável da exposição à CSA (49-53), sendo considerada o melhor parâmetro para monitoração individual da exposição à CSA e prevenção de rejeição no pós transplante renal precoce (54). Apesar disso, é um método de alto custo e que consome muito tempo, uma vez que necessita de várias dosagens, levando desconforto para o paciente e tornando-se uma prática difícil na rotina do acompanhamento clínico (55). Por este motivo é que o uso de curvas abreviadas vem sendo proposto. Nestas

curvas abreviadas procuram-se duas, três ou quatro dosagens, que demonstrem a melhor correlação com a AUC₀₋₁₂ (56).

Keown et al. demonstraram em estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico de pacientes com transplante renal estável (seis meses após cirurgia) e em uso de Neoral que a AUC₀₋₄ (t_0, t_1, t_2, t_4) apresenta excelente correlação com a AUC₀₋₁₂ ($r^2 = 0.94$) (58). AUC baseada em outras combinações, mesmo com menor número de dosagens, também tem mostrado boa correlação com AUC₀₋₁₂ (55,58-59). Dois estudos realizados na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da FMUSP, um em população adulta, e outro, pediátrica, encontraram que C_2 pode ser empregado com segurança para se estimar a exposição à CSA medida através da AUC 0-4 calculada (60-61).

Uma outra vantagem da AUC pôde ser demonstrada em outro estudo, que comparou tolerabilidade e segurança entre as duas formulações da CSA, Sandimmune® (SIM) e Neoral®, em receptores de transplantes renais. Encontrou-se diminuição mais rápida na dose de CSA no grupo Neoral®, chegando a apresentar significância estatística na quarta semana ($p = 0,0026$), o que reflete superior absorção desta formulação. Na avaliação da farmacocinética, C_0 não apresentou diferença significativa entre as duas formulações; em contraste, a AUC₀₋₁₂ foi significativamente maior no grupo Neoral® que no grupo SIM e a incidência de rejeição celular aguda (RCA) mostrou-se significativamente menor no grupo Neoral® (44.2% vs 60.5%), sem aumento na incidência de efeitos colaterais e com resultados similares em relação à perda do enxerto e sobrevida (62). Portanto, a AUC foi mais sensível e eficaz para prever rejeição e, ou nefrotoxicidade do que a dosagem isolada de C_0 .

Diante destes achados, nos últimos anos, vários estudos têm procurado encontrar uma forma de monitoração de CSA que associe segurança, eficácia e praticidade.

Burke, em estudo com 1663 transplantados renais recebendo CSA Sandimmune®, mostrou que aqueles cuja média de C_0 se mantivesse alta (isto é, $> 250\text{ng/mL}$ em sangue total) apresentavam níveis mais baixos de creatinina no primeiro e terceiro anos após o transplante (64).

Lindholm recomenda C_0 mínimo de 150 ng/mL (sangue total) no primeiro mês após o transplante (52). Remuzzi encontrou baixos índices de RCA (22% e 12%) com níveis de C_0 (sangue total – RIA) de 330 a 430 ng/mL no período de zero a nove dias após o transplante e de 260 a 390 ng/mL para os dias 10 a 30, respectivamente (64).

Altos níveis de CSA no primeiro mês pós-transplante marcadamente diminuem a incidência de RCA e podem melhor preservar a função renal em longo prazo (65).

Nesta mesma tendência, Mahalati, em estudo retrospectivo, avaliou pacientes que tiveram suas doses de CSA Neoral® monitorizadas exclusivamente pelo C_0 . Ele observou que aqueles indivíduos cujos níveis de AUC_{0-4} ficaram entre 4400 a 5500 ng.h/mL na primeira semana tiveram menor incidência de RCA sem aumento da nefrotoxicidade (NTX) (66). Posteriormente, o mesmo grupo publicou um estudo prospectivo que avaliou a eficácia e segurança das dosagens de CSA Neoral® através da monitoração pela AUC_{0-4} nos três primeiros meses após o transplante renal. Embora a proposta inicial tenha sido deixar todos os pacientes com valores de AUC_{0-4} acima de 4400 ng.h/mL , apenas 60% deles conseguiram estes níveis, enquanto o restante ficou com valores menores. Os autores observaram que o grupo que não conseguiu cumprir o objetivo teve maior número de episódios de rejeição e perda de

função renal. Nestes dois estudos nenhum paciente recebeu terapia de indução (67).

Em outro estudo, em que os pacientes receberam como esquema imunossupressor CSA, prednisona e basiliximab, houve achados semelhantes (68). Portanto, de acordo com os trabalhos anteriores, níveis de AUC mais elevados são mais seguros para se evitar episódios de rejeição no período pós-transplante precoce.

Entretanto, há evidências de que não são necessárias altas concentrações sanguíneas de CSA para obter o efeito imunossupressor máximo esperado pela droga. Pai et al, em estudo realizado em pacientes com transplante de medula óssea, estudou a inibição da atividade da calcineurina. Demonstraram que mesmo pacientes com baixos níveis de CSA (<200 ng/mL) exibiam baixa atividade da calcineurina. Além disso, indivíduos com maior nível sanguíneo de CSA não apresentavam concomitante aumento da inibição da atividade da calcineurina (70).

Em uma avaliação simultânea da inibição da calcineurina e de concentrações sanguíneas da CSA em receptores pediátricos de transplantes renais, Quien et al. demonstraram que a primeira correlacionou positivamente com a segunda. Observaram, portanto, que na concentração máxima de CSA (431 ± 186 µg/L no tempo 3,5 h) ocorreu a máxima inibição da atividade da calcineurina ($72 \pm 21\%$) e que, doze horas após, a concentração de CSA (125 ± 50 µg/L) e a inibição da atividade ($45 \pm 28\%$) encontravam-se em níveis pré-dose. Observação relatada pelos autores, mas não comentada, é o fato de que, em concentrações de CSA acima de uma 350-400 µg/L no T₂, a inibição máxima já havia sido alcançada ($69 \pm 29\%$), mostrando um platô na curva de inibição (74). Estes achados sugerem que, aumentando os níveis de CSA acima do necessário, estar-se-ia apenas contribuindo para o aumento da toxicidade e efeitos colaterais, sem haver qualquer incremento na imunossupressão.

Batiuk et al. demonstraram que, *in vitro*, a inibição máxima da calcineurina pela CSA é rapidamente alcançada e é vagarosamente reversível, ainda que em baixas concentrações. *In vivo*, a inibição da calcineurina também não alcança 100%, mas é rapidamente reversível (72). A redução parcial na atividade da calcineurina explica a eficácia e segurança da ação imunossupressora da CSA, porque reduz a resposta imune com fraco estímulo e ajuda a estabilizar respostas excessivas enquanto preserva adequada resposta a potentes estímulos de agentes infecciosos (73).

Assim, embora existam dados farmacocinéticos demonstrando que, no pós-transplante imediato, níveis elevados de CSA possam ser necessários, outros dados farmacodinâmicos sobre a inibição de calcineurina em relação às concentrações sanguíneas de CSA demonstram que níveis baixos desta droga já promovem inibição máxima da calcineurina, indefinindo, portanto, qual a melhor janela terapêutica no pós-transplante precoce.

A terapêutica de indução tem como objetivo, levar o paciente a níveis altos de imunossupressão no pós-transplante imediato, período em que é o maior risco de rejeição do enxerto. Na maioria dos pacientes a imunossupressão consiste em altas doses dos agentes utilizados na terapia de manutenção. A indução, entretanto, envolve a administração adicional de potentes preparações de anticorpos contra célula T. As drogas mais utilizadas são globulina antitimocítica (ATG), globulina antilinfocítica (ALG), anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3), daclizumab que é um anticorpo monoclonal humanizado bloqueador da cadeia alfa do receptor de interleucina II (CD25), e basiliximab um anticorpo monoclonal quimérico que atua bloqueando os receptores de interleucina II. Este procedimento é considerado principalmente para indivíduos de alto risco de RCA, e em pacientes que apresentam função retardada do enxerto permitindo o uso de doses menores e, portanto, menos nefrotóxicas de inibidores de calcineurina, sem aumentar o risco de RCA (69).

Neste estudo, propomos a avaliação de dois diferentes níveis de AUC_{0-12} de CSA: um nível mais baixo, que corresponde a uma AUC_{0-12} entre 5000 ng.h/mL e 7000ng.h/mL, e um nível alto que corresponde a uma AUC_{0-12} entre 9000 ng.h/mL e 11000 ng.h/ml, ambos nos três primeiros meses pós transplante renal.

OBJETIVO

I. Primário:

Determinar um nível sanguíneo dentre os parâmetros de AUC_{0-12} na prevenção de rejeição celular aguda nos três primeiros meses pós-transplante renal.

II. Secundários:

1. Determinar se este nível de CSA difere em pacientes sob terapia de indução.
2. A creatinina sérica nos três primeiros meses, e após um ano de transplante renal.
3. A incidência de outros eventos mórbidos durante os três primeiros meses pós-transplante renal.
4. Prevalência de hipertensão nos três primeiros meses pós-transplante renal.
5. Avaliação de rejeições e nefrotoxicidade de CSA subclínicas, diagnosticadas por biópsia renal.

PACIENTES E MÉTODOS

A população estudada compreende pacientes submetidos a transplante renal na Unidade de Transplante Renal da Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1º de outubro de 1999 a 30 de setembro de 2000.

Todos os pacientes submetidos a transplante renal nesse período foram randomizados para manutenção de área sob a curva de ciclosporina A (CSA) alta ou baixa, doador vivo versus. cadáver, desde que não apresentassem motivo para exclusão.

Os critérios de exclusão compreenderam: 1) pacientes que tivessem idade inferior a 18 ou superior a 60 anos; 2) receptores de rim de doador HLA idêntico; 3) receptores de múltiplos órgãos; 4) pacientes que não receberam CSA no esquema de imunossupressão; 5) pacientes que não assinaram o consentimento pós-informação; 6) pacientes que apresentaram dificuldade para coleta de sangue e 7) pacientes que apresentaram RCA antes da introdução de CSA.

Os pacientes incluídos no estudo foram randomizados de acordo com dois critérios: doador cadáver ou doador vivo e “AUC de CSA alta versus AUC de CSA baixa” imediatamente antes de iniciarem a primeira dose de CSA Neoral® (*Novartis, Basel, Switzerland*).

Nos pacientes submetidos a transplante de rim com doador vivo, a administração de CSA foi iniciada três dias antes do transplante e, nos pacientes submetidos a transplante renal com doador cadáver, foi iniciada após queda de 30% da creatinina sérica em relação ao pré-transplante. A dose inicial era de 10 mg/kg/d na AUC “alta” e de 5 mg/kg/d na AUC “baixa”, dividida em duas doses diárias (8h e 20h).

Para a realização das farmacocinéticas (PK), uma veia do braço foi puncionada e mantida com catéter heparinizado, 1 ml de sangue foi desprezado para retirada da solução com heparina e posteriormente 3 ml de sangue foram coletados em tubos específicos com EDTA e armazenados em temperatura ambiente, até envio para o laboratório. Os pacientes mantiveram suas atividades regulares (alimentação, locomoção etc).

O sangue foi coletado imediatamente antes da primeira dose de CSA da manhã (C_0), e, posteriormente, uma hora (C_1), duas horas (C_2), e quatro horas após (C_4). A concentração sanguínea total foi medida por imunofluorescência polarizada (*TDx Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA*).

As AUC_{0-12} e AUC_{0-4} foram calculadas de acordo com a fórmula trapezoidal, com os tempos 0, 1, 2, 4 e 12=0. C_{max} foi definido como a maior concentração encontrada, e T_{max} corresponde ao tempo em que se encontrou a concentração máxima.

A AUC_{0-12} e AUC_{0-4} foram mensuradas no primeiro mês, nos dias 4, 7, 14, 21 e 28 após o início da administração de CSA. No segundo e terceiro meses, foram mensuradas a cada 15 dias.

A cada resultado, a dose da medicação foi corrigida com aumento ou diminuição de 50 ou 100 mg para manter o paciente o mais dentro possível da curva para a qual foi randomizado, conforme resultados obtidos da farmacocinética.

A administração de qualquer droga imunossupressora em conjunto com CSA (independente da curva randomizada) seguiu os critérios da prática da Unidade de Transplante e suas dosagens não foram controladas neste estudo.

Antes do transplante, todos os pacientes receberam metilprednisolona na dose de 500mg intravenosa e, após o transplante, prednisona oral na dose de

1 mg/kg/dia, posteriormente diminuída em 10 mg a cada semana de maneira que, no terceiro mês, estivesse entre 0,1 a 0,15 mg/kg/dia. Azatioprina, quando utilizada, foi administrada por via oral na dose de 5 mg/kg/dia nos dois primeiros dias e, posteriormente, em 2 mg/kg/dia, com ajuste da dose para manutenção dos leucócitos $\geq 3500/\text{mm}^3$. Quando empregado micofenolato mofetil (MMF, Cellcept, Hoffman La Roche, Suíça), inicialmente administrou-se um grama a cada doze horas, via oral, sendo a dose corrigida de acordo com efeitos colaterais gastrointestinais ou hematológicos.

Os pacientes que não apresentaram queda da creatinina nas primeiras 24 horas pós-transplante renal e os pacientes considerados de risco (negros, hipersensibilizados, retransplante) receberam indução com globulina anti-timocítica (*Thymoglobulin*, Pasteur-Merieux, França) na dose de 1,5 mg/kg/dia, via intravenosa, por 10 dias ou OKT3 (*Ortho-Orthoclone*, NJ, EUA) na dose de 5 mg/dia, via intravenosa, por 10 dias, ou foram empregados para indução os anticorpos monoclonais contra receptor de interleucina-2 (basiliximab, *Simulect*, Novartis, Suíça) na dose de 20 mg via intravenosa no dia do transplante e quatro dias após a cirurgia.

Neste estudo, analisamos a eficácia e segurança da CSA nos dois grupos. A eficácia foi avaliada através de incidência de RCA nos três primeiros meses. A segurança foi observada pela presença de nefrotoxicidade, efeitos colaterais da CSA e outros eventos mórbidos durante os três primeiros meses pós-transplante renal.

Episódios de RCA foram diagnosticados clinicamente e biópsias realizadas até 48 horas após o início do tratamento, sendo classificadas conforme os critérios de Banff (75).

Função retardada do enxerto foi considerada quando houve necessidade de qualquer tipo de diálise na primeira semana pós-transplante.

Nefrotoxicidade da CSA foi definida quando ocorreu elevação da creatinina sérica maior do que 30%, sem identificação de causa, e queda maior do que 20% após diminuição da dose de CSA, na ausência de tratamento para rejeição ou outro evento clínico que pudesse alterar os níveis de creatinina ou justificar a alteração. Na biópsia renal, hialinose da arteríola aferente (tanto parcial como total) foi considerada nefrotoxicidade crônica. Porém mesmo a biópsia renal com rim normal ou necrose tubular aguda isolada foi considerada como nefrotoxicidade aguda se os parâmetros clínicos estivessem presentes.

Os pacientes foram classificados em relação aos efeitos colaterais subjetivamente como: ausente, fraco, moderado ou intenso de acordo com a descrição do médico assistente.

A biópsia renal de controle não protocolar foi efetuada em 69% dos pacientes entre o 3º e o 6º mês pós-transplante.

Uma análise retrospectiva foi feita comparando pacientes que apresentaram rejeição aguda (RCA) com aqueles que não apresentaram (não-RCA). No grupo RCA, a primeira farmacocinética pós o episódio de RCA foi utilizada para análise estatística. No grupo sem rejeição (não-RCA), utilizou-se as curvas obtidas em períodos pós-operatórios semelhantes (por exemplo: a PK de um paciente do grupo RCA no 30º dia do pós-operatório foi comparada com PK obtida em épocas semelhantes no grupo não-RCA).

Uma análise em separado foi realizada para pacientes sem e com indução. Com isto procurou-se avaliar o impacto do nível sanguíneo de CSA sobre a ocorrência de rejeições com a interferência da terapia de indução.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados sobre a forma de média $\pm$ desvio padrão quando de distribuição normal e como mediana (percentil 25 – 75%) quando não paramétricos.

Os métodos de análise estatística utilizados foram: *Anova one-way* para comparação dos valores numéricos entre os pacientes das diferentes curvas, o teste exato de *Fisher*, para comparar a incidência de rejeição celular aguda e outros eventos entre os dois grupos.

Regressão logística foi empregada para estimar os níveis de CSA plasmática que reduzissem o risco de rejeição ao transplante e verificar a influência da indução na probabilidade de rejeição.

A probabilidade de não ocorrer rejeição com relação aos níveis de CSA foi medida de cinco formas distintas. As seguintes variáveis explanatórias (formas distintas de julgar os níveis de CSA) foram consideradas: C₀; C₂; AUC_{TRAP 0-12}; AUC_{TRAP 0-4}; AUC_{CALC T2}. A regressão logística estimada levou em conta o papel preditivo de cada uma das variáveis anteriores no cálculo da estimativa das probabilidades de não ocorrer rejeição.

A variável resposta considerada foi a presença ou não de rejeição. O método da regressão logística permite calcular uma expressão matemática que, a partir de valores da variável explanatória, fornece a probabilidade estimada de não rejeição.

É possível, então, calcular-se para cada ponto de corte, um valor de sensibilidade e de especificidade e tais informações podem ser plotadas em um gráfico. A curva gerada é chamada de curva “ROC” (receiver operating characteristic). Tal curva é apresentada tradicionalmente com os valores da sensibilidade no eixo das ordenadas e com os valores de 1-especificidade no

eixo das abscissas. Logicamente, deseja-se determinar um ponto de corte que leve a uma alta sensibilidade e uma alta especificidade (baixa 1-especificidade). O que normalmente se observa é uma queda da sensibilidade quando se aumenta a especificidade ou uma queda da especificidade quando se aumenta a sensibilidade.

O ponto de corte escolhido de acordo com a sensibilidade e especificidade que ele gera pode ser usado para definir um ponto de corte no valor da variável explanatória.

RESULTADOS

No período estudado, 113 pacientes foram submetidos a transplante renal na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Em função dos critérios de exclusão, 19 pacientes foram retirados pela idade, cinco por apresentarem HLA idêntico, cinco foram receptores de múltiplos órgãos, 12 não receberam CSA como imunossupressor ou estavam em uso de drogas que interferiam com o metabolismo da CSA, três não assinaram o consentimento pós-informação, um foi excluído por obesidade, dois tiveram perda precoce do enxerto (antes da randomização) devido à rejeição humoral e trombose arterial, e sete apresentaram RCA antes de iniciarem CSA. Desta forma, 59 pacientes foram incluídos no estudo. Dentre estes, um paciente teve saída precoce por rejeição humoral na primeira semana.

O desenho estatístico deste estudo previa a inclusão de 80 pacientes, 40 em cada braço. Porém, 10 meses após o início do estudo, análise preliminar mostrou que rejeição celular aguda ocorreu com maior incidência (estatisticamente significativa) em pacientes que não receberam indução e apresentavam AUC₀₋₁₂ baixas (não obrigatoriamente a de intenção de tratamento). Desta forma, o estudo foi interrompido com números de pacientes diferentes nos dois grupos (33 na AUC baixa e 25 na AUC alta).

Não houve, no entanto, diferença nas características demográficas e clínicas entre os dois grupos, como mostra a tabela I. A descrição individual de cada paciente está no anexo 1.

Tabela I: Características demográficas e clínicas dos pacientes estudados

	AUC ₀₋₁₂ baixa	AUC ₀₋₁₂ alta	p
n	33 (56,8%)	25 (43,1%)	ns
Sexo (masc/fem)	19 (58%) / 14 (42%)	16 (64%) / 9 (36%)	ns
Idade (anos)	44 ± 11	42 ± 10	ns
Cor (bca/negra)	20 (61%) / 13 (39%)	16 (64%) / 9 (36%)	ns
Painel (variação)	21% (0 – 76)	17% (0 – 93%)	ns
Doador (cad/vivo)	23 (70%) / 10 (30%)	19 (76%) / 6 (24%)	ns
Função retardada	18 (54%)	14 (56%)	ns
Primeiro Tx	27 (82%)	24 (96%)	ns
Terapia de indução	18 (54%)	14 (56%)	ns
Uso de MMF	10 (30%)	7 (28%)	ns

Cad: cadavérico; Tx: transplante; MMF: micofenolatomofetil.

Analisando todos os pacientes, a incidência de RCA foi de 27,5% (16 pacientes) e um total de 21 episódios de RCA, sendo seis destes córtico-resistentes.

A tabela II, abaixo, apresenta os resultados da farmacocinética, AUC₀₋₁₂ alta e AUC₀₋₁₂ baixa em cada tempo, isto é, nos dias determinados no pós início da CSA. Os dados representam a média das curvas dos pacientes randomizados para cada grupo.

Tabela II: Farmacocinética AUC₀₋₁₂ Alta e Baixa

Dias pós CSA	AUC ₀₋₁₂ alta	AUC ₀₋₁₂ baixa
4	8575 ng.h/ml $\pm$ 2842	5318 ng.h/ml $\pm$ 1910
7	8606 ng.h/ml $\pm$ 2577	6130 ng.h/ml $\pm$ 2034
14	9969 ng.h/ml $\pm$ 3087	7216 ng.h/ml $\pm$ 1672
21	10804 ng.h/ml $\pm$ 2483	6938 ng.h/ml $\pm$ 1275
28	10649 ng.h/ml $\pm$ 2838	6691 ng.h/ml $\pm$ 1558
45	10537 ng.h/ml $\pm$ 2486	6765 ng.h/ml $\pm$ 1625
60	8855 ng.h/ml $\pm$ 2241	6606 ng.h/ml $\pm$ 1537
75	9164 ng.h/ml $\pm$ 2536	6573 ng.h/ml $\pm$ 1598
90	8862 ng.h/ml $\pm$ 2067	6257 ng.h/ml $\pm$ 1167

Não se encontrou diferença estatística na ocorrência de RCA, (AUC₀₋₁₂ baixa a incidência de RCA foi de 33% (10 pacientes) e na alta de 24% (6 pacientes), nefrotoxicidade e infecção por citomegalovírus (CMV) entre os pacientes do grupo AUC alta e AUC baixa.

A análise da farmacocinética de cada paciente mostrou que, embora na média cada um se mantivesse dentro do grupo estabelecido (alto ou baixo), havia uma grande variabilidade de valores entre as curvas obtidas nos intervalos especificados. Ou seja, um mesmo paciente apresentava valores muito variados de AUC.

Figura: Média dos níveis sangüíneos de AUC₀₋₁₂ alta (círculos escuros), e AUC₀₋₁₂ baixa (círculos claros).

Sendo assim, analisou-se os dados de farmacocinética retrospectivamente dos pacientes que apresentaram RCA e comparou-se aos dados dos pacientes que não apresentaram RCA.

Análise dos pacientes que apresentaram RCA e os que não apresentaram RCA.

Não se encontrou diferença estatística quanto a sexo, cor, idade, painel, doador, presença de função renal retardada e uso de MMF, entre os pacientes que apresentaram RCA com os que não apresentaram RCA, (vide tabela III). No entanto, no grupo com RCA, o uso de terapia de indução foi significativamente menor.

Tabela III: Características clínicas e de farmacocinéticas dos pacientes com RCA e sem RCA.

	RCA	não RCA	p
n	16	42	
Dias após tx da RCA	12	Sem aplicação	
Função Retardada	7 (43%)	13 (31%)	ns
Doador cadáver	9 (56%)	32 (76%)	ns
MMF	6 (37%)	12 (28%)	ns
Indução	4 (25%)	28 (66%)	<0,001
C ₀ ng/mL	196 (141-268)	263 (197-352)	0,047
C ₁ ng/mL	763 ± 582	1003 ± 622	0,091
C ₂ ng/mL	843 (434-1013)	1176 (736-1490)	0,01
C ₄ ng/mL	634 ± 297	815 ± 388	0,03
AUC ₀₋₄ ng.h/mL	2825 ± 1151	3845 ± 1795	0,047
AUC ₀₋₁₂ ng.h/mL	6430 ± 2209	8160 ± 3636	0,042

MMF: micofenolato mofetil; RCA: rejeição celular aguda;

Como mostra a tabela III, todos os valores referentes a farmacocinética são maiores no grupo não-RCA. Os valores das AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₄, C₀, C₂ e C₄ foram significativamente mais baixos nos pacientes com RCA do que nos pacientes que não rejeitaram.

Para melhor avaliação dos resultados, separou-se o efeito indução, isto é, analisou-se separadamente os pacientes que receberam terapia de indução e os que não receberam terapia de indução.

Análise dos pacientes que receberam indução

32 pacientes receberam terapia de indução, oito com terapia anti-linfocítica (ATG E OKT3) e 14 com basiliximab. A tabela IV mostra os dados demográficos e fatores de risco dos pacientes que receberam terapia de indução comparados com os que não receberam. Os pacientes receptores de rim de doador cadáver e os receptores de segundo transplante de rim receberam terapia de indução mais freqüentemente. Dos 32 pacientes que receberam terapia de indução, somente três pacientes apresentaram RCA (9%). Devido a baixa incidência, a análise de regressão logística não pôde ser realizada. A média dos níveis de C_2 , AUC_{0-4} , AUC_{0-12} dos pacientes que receberam terapia de indução e não apresentaram RCA foi de 1032 ± 513 ng/mL, 3146 ± 262 ng.h/mL e 6875 ± 2634 ng.h/ml, respectivamente.

Tabela IV : Fatores de risco nos pacientes com indução e sem indução.

	Indução	Sem Indução	p
n	32	26	
Doador (cver./vivo)	28 (87%)	13 (50%)	< 0.003
Painel, média (se > 0)	33% (7-77%)	10 (7-19%)	ns
Função Retardada	13 (41%)	8 (31%)	ns
MMF	12 (37%)	5 (19%)	ns
Primeiro Tx	18 (56%)	26 (100%)	< 0,001

MMF:micofenolato mofetil; Tx:transplante;cver:cadáver

Não foram encontradas diferenças nos níveis de AUC_{0-4} e C_2 entre os pacientes que não rejeitaram e receberam basiliximab (1002 ± 527 ng/ml e 3054 ± 1555 ng.h/ml) ou globulina antitimocítica (1072 ± 517 ng/mL e 3211 ± 1161 ng.h/mL, respectivamente, $p < 0,002$).

Análise dos pacientes que não receberam indução

Na tabela V, apresenta-se e compara-se os dados demográficos e as farmacocinéticas (no grupo RCA, a primeira farmacocinética pós o episódio de RCA e o grupo sem rejeição (não-RCA), em períodos pós-operatórios semelhantes dos pacientes RCA).

Tabela V: Dados demográficos, fatores de risco e farmacocinéticas dos pacientes que não receberam Indução.

	RCA	não-RCA	p
n	13	13	
Sexo (masc/fem)	7 (54%) / 6 (46%)	8 (62%) / 5 (38%)	ns
Idade (anos)	43 ± 10	47 ± 7	ns
Cor (branco / negro)	8 (62%) / 5 (38%)	9 (69%) / 4 (31%)	ns
Doador (cver/vivo)	6 (46%) / 7 (54%)	7 (54%) / 6 (46%)	ns
Função Retardada	6 (46%)	2 (15%)	ns
Primeiro transplante	13 (100%)	13 (100%)	ns
Painel % (variação)	10% (0-33)	18% (0-93%)	ns
MMF	4 (30%)	1 (7%)	ns
C ₀ ng/mL	195 ± 69	371 ± 141	< 0,001
C ₁ ng/mL	806 ± 568	1371 ± 724	< 0,042
C ₂ ng/mL	796 ± 365	1816 ± 728	< 0,001
C ₄ ng/mL	666 ± 318	1090 ± 437	< 0,009
AUC ₀₋₄ ng.h/mL	2793 ± 1056	5402 ± 1782	< 0,001
AUC ₀₋₁₂ ng.h/mL	6183 ± 2151	11072 ± 3809	< 0,001

RCA : rejeição celular aguda;cver:cadáver

A probabilidade de não ocorrer rejeição foi estudada nos pacientes sem indução em relação aos níveis de CSA, medidos de cinco formas distintas. As seguintes variáveis explanatórias – formas distintas de julgar os níveis de CSA – foram consideradas: C_0 , C_2 , AUC_{0-12} , AUC_{0-4} , AUC_{cal2} .

A análise do C_0 usando a curva ROC mostrou que o ponto de corte para o evento não rejeição foi de 212 ng/ml (sensibilidade 92% e especificidade 61%). Para cada incremento de 50 ng/ml em C_0 , obtém-se um *odds-ratio* de 2.256, o que implica que cada 50 unidades de aumento em C_0 , leva a um aumento de 2.25 (1.13-4.55) na probabilidade de não ocorrer rejeição (figuras I e II).

Figura I: Curva ROC para C_0 como variável explanatória.

A figura II mostra a curva obtida com os valores das probabilidades estimadas no eixo das abscissas e os níveis de C_0 no eixo das ordenadas. As probabilidades que aparecem aqui são os mesmos pontos de corte que aparecem no gráfico ROC. Pacientes com C_0 igual a 212 ng/ml teriam uma probabilidade estimada de não ter rejeição de 0.2518. O teste teria uma sensibilidade de 0.92 e uma especificidade 0.61.

Figura II: Probabilidade de não rejeição versus valor de C_0

Conforme mostram as figuras III e IV, o ponto de corte encontrado para C_2 foi de 1450 ng/ml, com sensibilidade e especificidade para não rejeição de 84% e 92%, respectivamente. Para cada incremento de 250ng/ml em C_2 , obtém-se um *odds-ratio* para não rejeição de 2.15.(1.24-3.72).

Figura III: Curva ROC para C_2 como variável explanatória.

A figura IV mostra a curva obtida com os valores das probabilidades estimadas no eixo das abscissas e os níveis de C_2 no eixo das ordenadas. As probabilidades que aparecem aqui são os mesmos pontos de corte que aparecem no gráfico ROC.

Figura IV: Probabilidade de não rejeição versus valor de C_2

A análise da curva AUC_{0-4} mostrou ponto de corte de 4000 ng.h/mL com sensibilidade de 84% e especificidade 91% e a cada incremento de 500 ng.h/mL há um aumento no *odds-ratio* para não rejeição de 2,24(1.15-4.36 (figuras V e VI).

Figura V : Curva ROC para AUC_{0-4} como variável explanatória.

A figura VI mostra a curva obtida com os valores das probabilidades estimadas no eixo das abscissas e os níveis de AUC_{0-4} no eixo das ordenadas. As probabilidades que aparecem aqui são os mesmos pontos de corte que aparecem no gráfico ROC.

Figura VI: Probabilidade de não rejeição versus valor AUC_{0-4}

A análise da AUC_{0-12} mostrou ponto de corte de 9200 ng.h/mL com sensibilidade de 76% e especificidade de 84%, respectivamente. Também apresentou para cada incremento de 1000 ng.h/mL, um aumento no *odds-ratio* para não rejeição de 1.92 (1.17-3.13) (figuras VII e VIII).

Figura VII: Curva ROC para AUC_{0-12} como variável explanatória

A figura VIII mostra a curva obtida com os valores das probabilidades estimadas no eixo das abscissas e os níveis de AUC_{0-12} no eixo das ordenadas. As probabilidades que aparecem aqui são os mesmos pontos de corte que aparecem no gráfico ROC.

Figura VIII: Probabilidade de não rejeição versus AUC_{0-12}

A análise da AUC_{CaLC} (calculada pela variável C2) mostrou ponto de corte de 3700 ng.h/mL com sensibilidade de 84% e especificidade de 84%, respectivamente. Também apresentou para cada incremento de 400 ng.h/mL, um aumento no *odds-ratio* para não rejeição de 2.00 (1.12-3.59) (figura IX).

Figura IX: Curva ROC para AUC_{calc} como variável explanatória

Avaliação da Creatinina sérica (mg/dl) no terceiro mês e um ano pós-transplante renal

3 meses:

Na Tabela VI temos as medidas da creatinina sérica no terceiro mês em relação ao evento rejeição, com as médias e desvios padrão. Por eles podemos observar uma média aparentemente maior quando há rejeição, mas destacamos que a variabilidade é relativamente grande, mas sem grande diferença entre os dois grupos.

Tabela VI – Medidas da creatinina no terceiro mês quanto a Rejeição

Rejeição	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p
não	1,50	1,30	0,56	0,80	3,70	
sim	1,82	1,70	0,67	0,70	2,80	
Total	1,59	1,45	0,61	0,70	3,70	0,017

Na Tabela VII temos as medidas da creatinina sérica no terceiro mês em relação ao evento Nefrotoxicidade, com as médias e desvios padrão.

Tabela VII – Medidas da creatinina no terceiro mês quanto a Nefrotoxicidade

NTX	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p
não	1,48	1,30	0,48	0,70	2,70	
sim	2,34	2,60	0,84	1,50	3,70	
Total	1,59	1,45	0,61	0,70	3,70	0,002

NTX:nefrotoxicidade

Na Tabela VIII temos as medidas da creatinina sérica no terceiro mês em relação ao evento Indução, com as médias e desvios padrão.

Tabela VIII – Medidas da creatinina no terceiro mês quanto a Indução

Indução	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p
não	1,46	1,30	0,54	0,70	2,70	0.029
sim	1,69	1,60	0,64	0,80	3,70	
Total	1,59	1,45	0,61	0,70	3,70	

Na Tabela IX temos as medidas da creatinina sérica no terceiro mês em relação ao evento Função retardada, com as médias e desvios padrão.

Tabela IX – Medidas da creatinina no terceiro mês quanto a Função retardada

Função retardada	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p
não	1,39	1,30	0,40	0,80	2,30	0,016
sim	1,93	1,75	0,75	0,70	3,70	
Total	1,59	1,45	0,61	0,70	3,70	

Figura X – Médias para a creatinina em 3 meses para os 4 fatores (a linha vermelha indica a média global)

1 ano:

Na Tabela X temos as medidas da creatinina sérica no primeiro ano em relação ao evento rejeição, com as médias e desvios padrão. Por eles podemos observar uma média um pouco maior quando há rejeição, mas temos que a variabilidade é relativamente grande, mas sem grande diferença entre os dois grupos.

Tabela X – Medidas da creatinina no primeiro ano quanto a Rejeição

Rejeição	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p
não	1,42	1,30	0,43	0,70	2,70	
sim	1,60	1,75	0,49	0,70	2,30	
Total	1,47	1,40	0,44	0,70	2,70	0,007

Na Tabela XI temos as medidas da creatinina sérica no primeiro ano em relação ao evento Nefrotoxicidade, com as médias e desvios padrão.

Tabela XI– Medidas da creatinina no primeiro ano quanto a Nefrotoxicidade

Nefrotoxicidade	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p
não	1,44	1,40	0,44	0,70	2,70	
sim	1,72	1,90	0,39	1,30	2,10	
Total	1,47	1,40	0,44	0,70	2,70	0,258

Na Tabela XII temos as medidas da creatinina sérica no primeiro ano em relação ao evento Indução, com as médias e desvios padrão.

Tabela XII – Medidas da creatinina no primeiro ano quanto a Indução

Indução	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p
não	1,31	1,25	0,41	0,70	2,00	
sim	1,59	1,50	0,44	0,80	2,70	
Total	1,47	1,40	0,44	0,70	2,70	0,004

Na Tabela XIII temos as medidas da creatinina sérica no primeiro ano em relação ao evento Função Retardada , com as médias e desvios padrão.

Tabela XIII – Medidas resumo para a creatinina em 1 ano quanto a Função retardada

Função retardada	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	P
não	1,37	1,30	0,43	0,70	2,70	
sim	1,67	1,75	0,40	0,90	2,50	
Total	1,47	1,40	0,44	0,70	2,70	0,063

Figura XI – Médias para a creatinina em 1 ano para os 4 fatores (a linha vermelha indica a média global)

Nefrotoxicidade:

Episódios de nefrotoxicidade (NTx) aguda foram diagnosticados em 8 pacientes, em média 19 dias após a introdução da CSA. Nestes episódios, a média dos níveis de C_2 , AUC_{0-4} e AUC_{0-12} (1258 ± 382 ng/mL, 4068 ± 2570 ng.h/mL, 8768 ± 2919 ng.h/mL, respectivamente) não foi diferente daquelas dos pacientes que não apresentaram este evento (710 ± 456 ng/mL, 3532 ± 1602 ng.h/mL, 7616 ± 3187 ng.h/mL, $p=ns$).

Outros Eventos:

A incidência de infecção citomegálica (CMV) foi de 15,5% (9 pacientes), sendo que 5 pacientes estavam no grupo curva alta (20%) e 4 pacientes em curva baixa (12,1%) ($p=ns$).

Dois pacientes desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante, sendo suas AUC_{0-12} médias de 9736 ± 3502 ng.h/mL e 11046 ± 3948 ng.h/mL.

Em quatro pacientes, hipertensão arterial sistêmica foi caracterizada como evento pós-transplante. Destes, dois estavam no grupo AUC alta e dois na AUC baixa.

A incidência de relato de tremores e hipertricose foi freqüente (68%). Porém em nenhum paciente houve necessidade de alteração da dose de CSA. Hiperplasia gengival foi classificada como moderada em um paciente e severa em outro.

Ocorreram três óbitos antes do final dos 90 dias, dois pacientes no 30º e 83º dia pós-transplante por sepsis (curva alta) e um paciente no 31º dia por infarto agudo do miocárdio (curva baixa).

Biópsias de Controle

Dos 58 pacientes, treze pacientes não concordaram em realizar a biópsia e, em três pacientes, a mesma foi contra indicada (um por rim em ferradura e dois por alterações de coagulação); três pacientes tiveram saída precoce por óbito. Portanto, 39 pacientes foram submetidos a biópsia renal (Bx) de controle entre 3 a 6 meses pós-transplante. Em cinco pacientes submetidos à Bx, o material foi insuficiente. Nos restantes 34, encontramos: rim sem alterações histológicas em 9 pacientes, infiltrado mononuclear focal em 6, atrofia tubular focal em 4, rejeição crônica em 8 (Banff IA em 6 e IIA em 2), necrose tubular aguda (NTA) em regeneração em 2, uma com rim do hipofluxo, três com nefroesclerose e uma com RCA. Portanto 24,5% dos pacientes com biópsias apresentavam rejeição crônica até o seis mês pós-transplante.

A tabela XIV apresenta os resultados encontrados nas biópsias nos dois grupos, curva alta e curva baixa.

tabela XIV:

AUC	Normal	NxC	Inf.Mn	Atrof.Tub	RCA	NTA	Nefr.Esc.	R.Hipof
ALTA	4	3	1	3	1	1	5	0
BAIXA	5	5	5	1	0	1	2	1

Normal: rim normal;NxC:rejeição crônica;Inf Mn:infiltrado monuclear; Atrof.Tub:atrofia tubular ; RCA:rejeição celular aguda;NTA necrose tubular aguda,Nefr.Esc.nefroesclerose;R.Hipof:rim do hipofluxo.

Na tabela XV apresenta-se os dados de farmacocinética e eventos dos pacientes com rejeição crônica.

Tabela XV– Pacientes com Rejeição Crônica na biópsia de controle

Paciente	AUC	AUC média	RCA<90	NTX	Fun Ret	doador
MJSS	baixa	7145ng.h/L	ausente	ausente	presente	cadáver
MRP	baixa	8268 ng.h/L	presente	ausente	presente	cadáver
EBR	baixa	6132 ng.h/L	presente	ausente	ausente	vivo
PBN	alta	10795 ng.h/L	ausente	ausente	presente	cadáver
FAS	alta	10261 ng.h/L	ausente	ausente	ausente	cadáver
CRS	baixa	5562 ng.h/L	ausente	ausente	ausente	cadáver
ES	alta	7444 ng.h/L	presente	presente	presente	cadáver
ARO	baixa	5452 ng.h/L	ausente	ausente	presente	cadáver

AUC: área sob a curva de 0-12; RCA: rejeição celular aguda; NTX: nefrotoxicidade;

Fun.Ret: função retardada do enxerto.

Comparou-se os pacientes que apresentaram rim normal na biópsia de controle com os que apresentaram rejeição crônica. Não encontrou-se fator que justifique a ocorrência da rejeição crônica precoce nesses pacientes.(tabela XVI)

Tabela XVI– Comparação entre pacientes com Rejeição Crônica e pacientes com rim normal na biópsia de controle

	Rim normal	Rejeição Crônica	p
n	9	8	ns
AUC alta	4	3	ns
AUC baixa	5	5	ns
RCA	2	3	ns
NTX	2	1	ns
FR	5	5	ns
Doador cad	6	7	ns
Doador vivo	3	1	ns

AUC: área sob a curva de 0-12; RCA: rejeição celular aguda; NTX: nefrotoxicidade F.R: função retardada do enxerto;cad:cadáver

DISCUSSÃO

O transplante renal é uma opção de terapia para pacientes portadores de insuficiência renal crônica que vem sendo aperfeiçoada rapidamente. Com o aumento e diversificação do arsenal de drogas imunossupressoras, caminhamos para maior individualização do tratamento, com racionalização, para maior eficácia e menores efeitos colaterais. Devemos saber utilizar adequadamente nossos recursos e aproveitar o conhecimento e o domínio sobre uma droga para melhor instituir um tratamento.

Apesar de a CSA ser uma droga de escolha na terapêutica de transplantes, de uso clínico intenso e bem conhecida, ainda não existem padrões totalmente definidos de monitoração e de níveis sanguíneos no transplante renal, principalmente nos meses iniciais.

Este estudo foi desenvolvido para identificar níveis de CSA capazes de prevenir episódios de rejeição celular aguda nos três primeiros meses pós transplante renal e também para avaliar os níveis apropriados para o uso associado a outras drogas.

Quando o estudo foi elaborado, as pesquisas em farmacodinâmica de inibição da calcineurina demonstravam que a inibição máxima poderia ser obtida com níveis baixos de CSA. Quien e colaboradores mostraram que, em crianças, a atividade da calcineurina foi inibida em 50% nos pacientes com níveis sanguíneos tão baixos quanto 148 µg/L e a máxima inibição (70-80%) foi alcançada com concentrações apenas de 431 µg/L(74). Outro estudo mostrou que, em camundongos e em humanos adultos, níveis máximos de CSA de 800 µg/L de 1-2 horas foram acompanhados de 70% da inibição da calcineurina. Somando-se a estas informações alguns estudos sobre a substituição da CSA convencional (Sandimmune®) para nova formulação com liberação microemulsão (Neoral®), mostraram que, apesar de fornecer maior exposição da CSA, evidenciada por AUC e pico máximo mais alto, não houve

incremento da inibição da calcineurina. Outra discussão importante foi a participação da nefrotoxicidade dos inibidores de calcineurina na perda do enxerto em longo prazo. Sendo assim, foi pertinente a hipótese de que níveis mais baixos de CsA poderiam ser suficientes para evitar RCA, com possibilidade de menores efeitos colaterais.

Portanto os pacientes foram expostos a duas concentrações sangüíneas de CSA, "alta e baixa". Permanecendo neste raciocínio as duas curvas seriam igualmente capazes de evitar RCA.

Quando a primeira análise estatística foi feita, após 10 meses de estudo, não se encontrou diferença significativa em relação a RCA e NTX nos pacientes da AUC baixa ou alta. Porém, encontrou-se maior ocorrência de RCA, com significância estatística, nos pacientes que apresentavam AUC baixa no momento da RCA e não tinham sido submetidos a terapia de indução, independentemente do grupo do estudo em que estavam randomizados, sendo o estudo interrompido nesta fase. Esta decisão ocasionou uma diferença numérica entre os dois grupos. Porém, a randomização permaneceu válida, com os dois grupos comparáveis, sem diferenças significativas em todas as características demográficas e clínicas.

As características demográficas também não diferem dos dados históricos desta Unidade, apresentando predomínio do sexo masculino (60%), da cor branca (62%), idade média de 43 anos, e um grande número de pacientes sensibilizados.

Nesta amostra, encontramos uma ocorrência maior de transplantes de doador cadáver, justificando a alta incidência de pacientes sob indução. A presença de função retardada do enxerto refere-se apenas aos pacientes que receberam rim de cadáver, pois nenhum paciente com doador vivo apresentou este evento.

Algumas considerações são necessárias para melhor compreensão dos resultados obtidos. Houve dificuldade em alcançar a curva proposta, pois a resposta à dose por peso não tem relação linear com o nível sangüíneo, e a correção posterior é irregular com estabilização do nível sangüíneo imprevisível. Esta mesma dificuldade foi encontrada por outros autores. Em estudo prospectivo, Mahalati e cols. propuseram alcançar AUC_{0-4} de 4400-5500 $\mu\text{gh/L}$ nas primeiras duas semanas. Porém, de 55 pacientes, 40% (22) ficaram com $AUC_{0-4} < 4400 \mu\text{gh/L}$, ou seja, abaixo do esperado(67).

Um outro fator a ser citado foi o uso frequente de indução. Como se ve nos resultados, os pacientes que receberam indução, mesmo com níveis de CSA mais baixos, apresentaram menor incidência de RCA.

Também a oscilação dos níveis sangüíneos de CSA pode ter levado a maior ocorrência da RCA. Alguns pacientes apresentaram RCA justamente no momento em que seus níveis de CSA diminuíram. Inoe e cols. relacionaram, em estudo retrospectivo, a maior incidência de RCA em pacientes que tiveram um controle pobre do valor basal de CSA (C_0), com variação de C_0 maior que 200 ng/ml, salientando a importância da monitoração contínua e estabilidade dos níveis de CSA (74).

Deste modo, estudou-se retrospectivamente os pacientes que apresentaram rejeição. Baseados em dados históricos, esperava-se uma taxa de rejeição de 40% neste estudo. Entretanto, a taxa encontrada foi mais baixa (27%), o que muda a necessidade da amostra. Esta diferença provavelmente ocorreu devido à maior monitoração do paciente pela AUC, com correção precoce dos níveis de CSA e pelo alto índice de pacientes sob indução, apesar desta terapia ter sido empregada justamente nos pacientes de alto risco. Nos pacientes que apresentaram RCA encontrou-se níveis sangüíneos de ciclosporina significativamente mais baixos em todos os tempos e curvas, excluindo C_1 .

A análise estatística mostrou que C_2 e AUC_{0-4} foram os parâmetros que apresentaram melhor sensibilidade e especificidade no acompanhamento dos níveis sanguíneos de ciclosporina .

Nos pacientes que não receberam terapia de indução, houve necessidade de alta exposição à droga para evitar RCA, demonstrada por $AUC_{0-12} > 9200$ ng.h/ml e $AUC_{0-4} > 4000$ ng.h/ml apresentando alta especificidade e sensibilidade, contrariamente às nossas expectativas, já que supunha-se que mais ciclosporina do que o necessário era utilizada. Estes achados estão de acordo com recente estudo feito por Mahalati e col, que encontraram AUC_{0-4} entre 4400 e 5500 ng.h/L relacionada com menor incidência de RCA sem aumento da nefrotoxicidade (66,67). Porém, neste e em outros estudos, nenhum paciente recebeu terapia de indução. A mesma janela terapêutica foi recentemente confirmada para receptores de transplante renal pediátricos (76).

Os níveis sanguíneos de ciclosporina encontrados que previna RCA nos três primeiros meses pós-transplante renal foi C_2 de 1450 μ g/L com a sensibilidade de 84% e especificidade de 92%, não apresentando diferença com a AUC_{0-4} . Este fato já foi demonstrado em outros trabalhos (49,58). Existe uma boa correlação entre C_2 e AUC_{0-4} , sendo o primeiro freqüentemente usado em pacientes adultos e pediátricos (60,61). Em estudo realizado nesta unidade encontrou-se uma correlação com um r de 0,93 da equação para calcular AUC_{0-4} por C_2 (60).

Também demonstrou-se que a AUC_{0-4} calculada por C_2 apresenta uma sensibilidade de 84%, com especificidade de 84%, sendo um bom parâmetro para acompanhamento dos pacientes que recebem CSA.

A diferença na incidência de RCA entre os pacientes que usaram indução e os que não usaram foi estatisticamente significativa. Os pacientes que receberam indução tiveram incidência de RCA de 9%, em contraste com os

que não receberam (50%). Ressaltando que estes pacientes tiveram valores de farmacocinética da ciclosporina menores do que os pacientes que não receberam indução e não apresentaram rejeição, e que eram os pacientes de maior risco, ou seja, os que receberam rim de doador cadáver, com painel mais alto, casos de segundo transplante, e os que apresentaram função retardada do enxerto.

Os resultados deste estudo sustentam a hipótese que diferentes níveis sanguíneos de CSA são necessários para pacientes submetidos a terapia de indução.

Existem vários estudos que mostram menor incidência de RCA quando é utilizada indução, principalmente com o uso de esquema tríplice: ciclosporina, corticosteróide e micofenolato mofetil (81). Keown e cols em um estudo que avaliou a cinética da CSA em pacientes que foram submetidos a terapia de indução encontraram que, níveis sanguíneos de ciclosporina, $C_2 > 1500 \mu\text{g/L}$ no terceiro dia pós transplante renal está associado a menor índice de RCA.(68) Contudo, no estudo de Keown, todos os pacientes utilizaram terapia de indução, não havendo um grupo controle (sem indução). Além disso, apesar do emprego da terapia de indução, os níveis de CSA necessários para prevenir RCA foram semelhantes aos descritos por outros autores para pacientes que não foram submetidos à terapia de indução. Isto pode ser justificado pelo fato de terem sido usados naqueles casos, apenas dois outros imunossuppressores (corticosteróides e CSA), em contraste com este estudo, onde utilizou-se sempre esquema tríplice (CSA, corticosteróide e MMF ou azatioprina). Outro dado importante é que em neste estudo os mesmos níveis de C_2 foram necessários, independentemente da droga usada na indução, isto é: o $C_2 \geq 1000$ foi o necessário para evitar episódios de RCA com basiliximab ou terapia antitimocítica. Sollinger encontrou que Basiliximab associado ao início precoce de CSA resulta em baixa incidência de RCA, similar aos encontrados com ATG, entretanto os níveis de CSA neste trabalho não foram bem especificados, para melhor avaliação (81).

O sucesso desta terapia imunossupressora individualizada neste grupo de pacientes, permite concluir que, quando utiliza-se associações de drogas com maior poder de imunossupressão, pode-se mantê-las em níveis sanguíneos mais baixos, sendo necessário estudos mais precisos.

Não encontrou-se diferença entre os pacientes que usaram azatioprina e MMF, o que se supõe seja devido ao baixo número de pacientes estudados e pelo fato do estudo não ter se preocupado em avaliar e acompanhar especificadamente outras drogas além da ciclosporina. Mahalati e cols. também não encontraram diferença na incidência de RCA com outras drogas imunossupressoras quando ciclosporina foi utilizada (67). Isto leva a um complexo debate, porque níveis ideais de ácido micofenólico (MPA) somente são alcançados após duas a três semanas de administração de MMF (77,78). Existem trabalhos que sugerem que níveis de AUC_{0-12} de MPA $\geq 33\text{ng.h/mL}$ são necessários para diminuir a taxa de episódios de RCA (77,79). O fato de a maior incidência de RCA ter ocorrido nas duas primeiras semanas após o transplante e não ter-se monitorado os níveis de MPA podem explicar a falta de significância estatística. Serão necessários, portanto, novos estudos para melhor definição deste assunto, onde se monitorizem todas as drogas. Um estudo nesses moldes está sendo desenvolvido em nossa unidade.

O fato é que necessita-se utilizar inibidores de calcineurina nos primeiros meses pós transplante renal para que ocorra menor índice de RCA. No entanto, é necessário que seu uso seja o mais racional possível para evitar seu principal efeito colateral, a nefrotoxicidade. Este efeito vem sendo relacionado com a perda crônica do rim transplantado, levando a uma menor sobrevida do enxerto. Racionalmente, níveis de ciclosporina necessários para evitar RCA devem ser diferentes quando o esquema imunossupressor é mais potente, como o uso de indução com anticorpo monoclonal, policlonal ou anticorpo contra receptor de interleucina, e com melhor controle de outras drogas imunossupressivas, como MMF, sirolimos e outras.

Uma outra forma de avaliar o sucesso terapêutico é através da avaliação da creatinina sérica. Realizou-se a avaliação da evolução da creatinina sérica destes pacientes após três meses de transplante renal e encontrou-se que a mesma pôde ser influenciada por ocorrência de nefrotoxicidade por CSA, função retardada do enxerto, rejeição celular aguda e a presença ou não de indução.

Nos pacientes em que os três primeiros eventos ocorreram, a média da creatinina foi significativamente mais alta no terceiro mês pós-transplante, fato já descrito na literatura (63,65). No entanto, também notou-se que a média da creatinina no terceiro mês pós-transplante foi maior nos pacientes que receberam indução. Isto pode parecer contraditório, pois encontrou-se menor incidência de rejeição justamente neste grupo. Porém a RCA não é a única causa de perda de função renal. Como já foi dito, o grupo de pacientes que recebeu indução era composto de indivíduos hiper sensibilizados, que apresentaram função renal retardada, que receberam rim de doador cadáver e, em muitos casos, pacientes que estavam recebendo o segundo transplante. Portanto, mesmo apresentando menor incidência de RCA clinicamente diagnosticada, a perda de função renal neste grupo pode ser justificada por presença de RCA subclínica ou nefropatia crônica do enxerto (justamente por serem pacientes com painel alto), ou ainda por pior qualidade do órgão e necrose tubular aguda (já que se tratavam de rins de doador cadáver, com maior tempo de isquemia fria), embora estes fatos não tenham sido documentados.

Já a análise da função renal em um ano, mostrou que a creatinina foi dependente de rejeição celular aguda e a presença ou não de terapia de indução. Provavelmente, a nefrotoxicidade não é mais significativa em longo prazo, quando os níveis ideais de CSA já foram estabilizados e os casos de nefrotoxicidade aguda corrigidos. Isto pode ser comprovado pela comparação da creatinina após um ano de transplante renal entre os pacientes AUC alta e AUC baixa. Apesar do grupo AUC alta ter sido exposto a maior quantidade de

CSA e ter em média maior nível sangüíneo desta droga, não encontramos diferenças no valor de sua creatinina, quando comparada ao grupo baixa e nem na incidência do evento nefrotoxicidade.

Em resumo, este trabalho demonstra que pacientes que são submetidos a transplante renal e não recebem terapia de indução devem ter níveis sangüíneos de CSA mais elevados para a prevenção de ocorrência de rejeição no pós-transplante imediato. Nos pacientes que recebem indução, níveis de C_2 ou AUC_{0-4} podem ser mantidos em valores mais baixos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 1987; 44: 376
2. Ojo AO, Hanson JÁ, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57:307.
3. Bennett WM. Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(11): 515-519.
4. Beers MH, Berkow R. Transplantation. In: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* 17th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories; 1999: 1067-1083.
5. Ruegger A, Kuhn M, Licht H, et al. Cyclosporin A, ein immunosuppressive wirksamer Peptidmetabolit aus *Trichoderma polysporum* (link ex Pers) Rifai. *Helv Chim Acta* 1976; 59: 1075.
6. Wenger RM, Synthesis of cyclosporine and analogues: structure, activity, relationships of new cyclosporine derivatives. *Transplant Proc* 1983; 15: 2230.
7. Keown PA, Stiller CR, Laupacis AL, et al. The effects and side effects of cyclosporine: relationship to drug pharmacokinetics. *Transplant Proc* 1982; 14: 659.
8. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, et al. Sandimmun Neoral: a new oral formulation of cyclosporine. *Transplant Proc* 26:2935-9, 1994
9. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, et al. Sandimmun Neoral pharmacokinetics: impact of the new oral formulation. *Transplant Proc* 27:1434-7, 1995.
10. Lindholm A, Sawe J. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of immuno-suppressants. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 570-3.

11. Kesten S, Scavuzzo M, Chaparro C, et al. Pharmacokinetic profile and variability of ciclosporine versus Neoral in patients with cystic fibrosis after lung transplantation. *Pharmacotherapy* 1998;18: 847-50.
12. Holt DW, Marsden JT, Johnston A, et al: *Br J Med* 293:1057, 1986.
13. Borel FJ, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H, Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocyte agent. *Agents Actions* 1976;6: 468.
14. Diasio RB, LoBuglio AF. Immunomodulators: immunosuppressive agents and immunostimulants. In: Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics* 9th ed. New York, NY: Mc Graw-Hill Companies, Inc; 1996: 1291-1308.
15. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K. et al. The side effects of cyclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol* 1998; 49: 356-363.
16. Hamilton GS, Steiner JP. Immunophilins: beyond immunosuppression. *J Med Chem* 1998; 41:5119-5143.
17. Zhu J, Mckeeon F. NF-AT activation requires suppression of Crm1-dependent export by calcineurin. *Nature* 1999;398:256-260.
18. Lui J, et al. Inhibition of T cell signaling by immunophilin-ligand complexes correlates with loss of calcineurin phosphatase activity.
19. Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, Crabtree GR. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporine A *Nature* 1991; 352(6338):803-807.
20. Sehgal SN, Rapamune(RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 1998; 31(5): 335-340.
21. Calne RY, Thiru S, McMaster P et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2: 1323-1327.
22. Green CJ, Allison AC. Extensive prolongation of rabbit kidney allograft survival after short-term cyclosporine-A treatment. *Lancet* 1978; 1(8075):1181-1183.
23. Flechner SM. Cyclosporine: a new and promising immunosuppressive agent. *Urol Clin North Am* 1983; 10: 263-275.

24. Sibley RK, ynasiewicz J, Ferguson RM, et al. Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine and prednisone. *Surgery* 1983; 94: 225-234.
25. European Multicentre Trial Group. European multicentre trial of cyclosporine in renal transplantation: 10 year follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25: 527-529.
26. Zietse R, BALK ah, Dorpel MA, et al. Time course of the decline in renal function in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *Am J Nephrol* 1994; 14: 1-5.
27. Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Int* 1999; 55: 674-685.
28. Perico, 1992, Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation *Transplantation* 54:56-60.
29. Franceschini N, Alpes CE, Bennett WM. Cyclosporine arteriolopathy: effects of drug withdrawal. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(2): 247-253.
30. Andoh TF, Burdmann EA, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. *Semin Nephrol* 1997; 17(1): 34-35.
31. Bennett WM. The nephrotoxicity of new and old immunosuppressive drugs. *Renal Failure* 1998; 20: 687-690.
32. Ong ACM, Fine LG. Tubular-derived growth factors and cytokines in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis: implications for human renal disease progression. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(2): 205-209.
33. Kahan BD, Van Buren CT, Lin SN, et al. Immunopharmacological monitoring of cyclosporin A treated recipients of cadaveric kidney allografts. *Transplantation* 1982; 34:36-45.
34. Koch-weser J. Serum drug concentrations as therapeutic guides. *N Engl J Med* 1972; 287:454.
35. Kahan BD, Ried M, Newburger J. Pharmacokinetics of cyclosporine in human renal transplantation. *Transplant Proc* 1983; 15:446.

36. Kahan BD, Wideman CA, Ried M, et al. The value of serial serum trough cyclosporine level in human renal transplantation. *Transplant Proc* 1984; 16: 1195-9.
37. Bowers LD: Therapeutic monitoring for cyclosporine: difficulties in establishing a therapeutic window. *Clin Biochem* 1991;24:81-7.
38. Kahan BD, Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy *Transplantation* 1988;46:631-44.
39. Johnston A, Keown PA, Holt DW. Simple bioequivalence criteria: are they relevant to critical dose drugs? *Ther Drug Monit* 1997; 19: 375-381.
40. Shaw LM, Holt DW, Keown P, et al. Current opinions on therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Ther* 1999;21: 1632-1652.
41. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and relationship to clinical outcome after kidney transplantation. *Clin. Pharmacol Ther* 1993; 54: 205-218.
42. Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Variations in bioavailability of cyclosporine and relationship to clinical outcome in renal transplant subpopulations. *Transplant Proc* 1995; 27: 837-839.
43. Friman S, Backman L. A new microemulsion formulation of cyclosporin: pharmacokinetics and clinical features. *Clin Pharmacokinet* 1996;18:847-50.
44. Wilezek HE, Berglin E, Blohme I. The Swedish nationwide experience of converting transplant patients treated with Sandimmun to the new galenic formulation Sandimmun-Neoral. *Transplant Proc* 1997;29:280-3.
45. Zaldonis DB, Keenan RJ, Pham SM, et al. Neoral conversion in stable thoracic transplant patients leads to dose reduction. *Transplant Proc* 1998;30:1158-9.
46. Sabbatiello R, Srosso JL, Schiavelli R, et al. Cyclosporine Neoral monitoring and its correlation with the area under curve. *Transplant Proc* 1996; 28:3378.

47. Chuech SC, Kahan BD. Pretransplant test-dose pharmacokinetics profiles: cyclosporine microemulsion versus corn-oil based soft gel. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:297-304.
48. Neumayer HH, Faber L, Haller P, et al. Conversion from Sandimmun to Sandimmun Neoral in patients with stable renal allografts: results after 1 month. *Transplant Proc* 1994; 26:2944-8.
49. Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, et al. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. *Clin Transplant* 1998; 12: 243-249.
50. Awni WM, Heim-Duthoy K, Kasiske BL. Monitoring of cyclosporine by serial posttransplant pharmacokinetic studies in renal transplant patients. *Transplat Proc* 1990; 22 :1343-4.
51. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54: 205-18.
52. Grevel J, Kahan BD. Area under the curve monitoring of cyclosporine therapy: the early post-transplant period. *Ther Drug Monit* 1990;13: 89-95
53. Takahara S, Kokado Y, Kameoka H, et al. Clinical evaluation of trough levels and area under the curve in cyclosporine and FK506- treated kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 26: 2802-2806.
54. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: Its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999;68:55-62.
55. Grevel J, Welsh MS, Kahan BD: Cyclosporine monitoring renal transplantation: Area under the curve monitoring is superior to trough-level monitoring. *Ther Drug Monitoring* 1989;11: 246-248.
56. Serino F, Citterio F, Pozzeto U, et al. Abbreviated three-point kinetic in the 12-hour area under the curve for pharmacokinetic monitoring of cyclosporine. *Transplantation* 1996; 26: 2807.

57. Keown AP. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1744.
58. Grevel J, Kahan B. Abbreviated kinetic profiles in area under the curve monitoring of ciclosporine therapy. *Clin Chem* 1991; 37: 1905.
59. Gaspari F, Anedda MF, Signorini O, et al. Prediction of ciclosporine area under the curve using a three point sampling atrategy after Neoral administration. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 647.
60. David-Neto E, Araujo LP, Britto ZM, et al. Sampling Strategy to Calculate the Cyclosporin-A Area Under the Time-Concentrtion Curve. *Am J of Transplantation* 2002; 546-550.
61. David-Neto E, Araujo LP, Alves CF, et al. A strategy to calculate cyclosporin A area under the time-concentration curve in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 313-318.
62. Keown P, Niese D, on Behalf of the International Sandimmun Neoral Study Group. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation.
63. Burke J, Pirsch J, Ramos E, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1994; 331: 358-63
64. Remuzzi G, Perico N, Gaspari F. Optimization of cyclosporine therapy in kidney transplantation. *Transpl Proccedings* 1998; 30: 1673-1676.
65. Basadona GP, Matas AJ, Gillingham KJ, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55: 993-5.
66. Mahalati K, Belitsky P, Panek R, et al. Early simplified sparse sampling area under the curve for cyclosporine: Its relation to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity post renal transplantation. *Transplantation* 68: 55-62, 1999.
67. Mahalati K, Belitsky P, Panek R, et al. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 12; 828-833, 2001.

68. Keown AP, et al. Randomized, international study of cyclosporine microemulsion absorption profiling in renal transplantation with basiliximab immunoprophylaxis. *American Journal of Transplantation* 2002; 2: 157-166
69. Perico N, Remuzzi G. Prevention of transplant rejection. Current treatment guidelines and future developments. *Drugs* 1997; 54: 533-570.
70. Pai SY, Fruman AD, Leong T, et al. Inhibition of Calcineurin Phosphatase Activity in Adult Bone Marrow Transplant Patients Treated With Cyclosporine A. *Blood* 1994; 84: 3974-3979.
71. Quien RM, Kaiser B, Halloran PF, et al. Calcineurin Activity in Children with renal transplants receiving cyclosporine. *Transplantation* 1997; 64:1486.
72. Batiuk TD, Pazderka F, Enns J, et al. Cyclosporine inhibition of calcineurin activity in human leukocytes in vivo is rapidly reversible. *J. Clin. Invest* 1995; 96: 1254-1260.
73. Batiuk DT, Pazderka F, Halloran FP. Calcineurin activity is only partially inhibited in leukocytes of cyclosporine-tested patients. *Transplantation* 1995; 59: 1400-1404
74. Inoue S, Beck Y, Nagau T and Uchida H. Early fluctuation in cyclosporine A trough levels affects long-term outcome of kidney transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 2571-2573.
75. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney International* 1999; 55: 713-723.
76. Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C, et al. Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral(R)) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C₂ level as a marker for absorption. *Pediatr Transplant* 2003; 7 : 282-288.
77. Weber LT, Lamersdorf T, Shipkova M, et al. Area under the plasma concentration-time curve for total, but not for free, mycophenolic acid increases in the stable phase after renal transplantation: a longitudinal study in pediatric patients. *German Study Group on Mycophenolate Mofetil*

Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* 1999; 21 : 498-506.

78. Weber LT, Shipkova M, Lamersdorf T, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) and free MPA in pediatric renal transplant recipients a multicentre study. The German Study Group on Mycophenolate Mofetil (MMF) Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 33.
79. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 759-768
80. Flechner SM, Andrew CA. Randomized prospective trial of low-dose OKT3 induction therapy to prevent rejection and minimize side effects in recipients of kidney transplants. *Transplantation* 2000; 69:2374-2381.
81. Sollinger, Hans, Kenneth et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72: 1915-1919.

Anexo I : Características demográficas de cada paciente.

Paciente	Idade anos	sexo	cor	Painel (%)	Método dialítico	doador	Primeiro Tx
AD	49	Masc.	branca	10	hemo	vivo	sim
AO	34	Masc.	negro	0	hemo	cadáver	sim
AP	40	Fem.	negra	3	hemo	cadáver	sim
AA	59	Masc.	mulato	0	hemo	cadáver	sim
AH	56	Masc.	branco	7	hemo	vivo	sim
AS	32	Masc.	branca	3	hemo	vivo	sim
AD	45	Masc.	negro	0	hemo	cadáver	sim
AP	46	Masc.	branco	3	hemo	cadáver	sim
CR	24	Masc.	branco	21	hemo	cadáver	não
CF	36	Fem.	negra	20	hemo	vivo	sim
DA	44	Masc.	branco	20	hemo	cadáver	sim
DR	31	Fem	branca	24	hemo	vivo	sim
ES	37	Masc.	branco	76	hemo	cadáver	sim
EP	43	Masc.	branco	14	hemo	vivo	sim
EJ	37	Masc.	branco	11	hemo	vivo	sim
EM	33	Masc.	branco	50	hemo	vivo	não
EA	56	Masc.	branco	7	hemo	vivo	sim
EF	19	Masc.	mulato	43	hemo	cadáver	sim
FB	47	Masc.	branco	0	hemo	cadáver	sim
FM	50	Fem.	branca	0	hemo	cadáver	sim
FA	48	Masc	branco	10	hemo	cadáver	sim
GD	53	Masc.	branco	0	hemo	cadáver	sim
GA	25	Fem.	branca	7	CAPD	cadáver	sim
GO	58	Fem	branca	20	hemo	cadáver	sim
IG	39	Fem.	branca	28	hemo	cadáver	não
JÁ	51	Masc.	mulato	0	hemo	cadáver	sim
JJ	38	Masc.	negro	0	hemo	cadáver	sim
JN	34	Masc.	branco	17	hemo	vivo	sim
JA	27	Masc.	mulato	3	hemo	vivo	sim

JAN	53	Masc.	branco	23	hemo	cadáver	sim
JE	53	Masc.	mulato	7	hemo	vivo	sim
JC	44	Fem.	branca	7	hemo	vivo	sim
JS	25	Fem.	branca	79	hemo	cadáver	sim
KH	46	Masc.	amarelo	3	hemo	vivo	sim
LS	59	Fem.	branca	55	hemo	cadáver	sim
LG	38	Masc.	branco	0	hemo	cadáver	sim
LF	53	Masc.	branco	43	hemo	cadáver	sim
LL	59	Fem.	branca	7	hemo	cadáver	sim
MJ	58	Masc.	mulato	14	hemo	cadáver	sim
MF	55	Masc.	negro	10	hemo	cadáver	sim
MA	47	Fem.	branca	33	hemo	cadáver	sim
ML	51	Fem.	parda	93	hemo	cadáver	sim
MR	40	Fem.	parda	13	hemo	cadáver	sim
MD	56	Fem.	branca	0	hemo	vivo	sim
MH	31	Fem.	branca	7	hemo	vivo	sim
MI	41	Fem.	parda	65	hemo	cadáver	sim
MJ	43	Fem.	negro	3	hemo	cadáver	sim
NF	43	Fem.	negro	0	hemo	cadáver	sim
NN	25	Masc.	branco	33	hemo	cadáver	sim
OP	56	Fem.	negra	3	hemo	cadáver	sim
PB	49	Masc.	branco	NR	hemo	cadáver	sim
RS	47	Fem.	branca	11	hemo	cadáver	não
RR	29	Masc.	branco	56	hemo	cadáver	não
RM	33	Fem.	branca	NR	hemo	cadáver	sim
TM	50	Masc.	amarela	NR	hemo	cadáver	sim
WR	59	Masc.	branco	0	hemo	cadáver	sim
YC	55	Masc.	amarelo	52	hemo	vivo	sim

Identificação pelas iniciais do nome.

Anexo II : Características clínicas de cada paciente.

PAC.	RAND	AUC	C ₀	C ₂	FR	RCA	NTX	CMV	IND	MMF	HAS
AD	Alta	9736	349	1472	sim				-	-	
AO	Baixa	5452	169	790	sim				sim	sim	sim
AP	Alta	10124	380	1830					sim	-	
AA	Baixa	5635	200	1095					sim	-	
AH	Baixa	7309	572	1346					sim	-	
AS	Baixa	7457	263	1135		sim	sim		-	sim	
AD	Alta	9369	348	1443		sim	sim	sim	-	-	
AP	Alta	11046	509	1840			sim		-	-	
CR	Baixa	5562	265	1028				sim	sim	-	
CF	Baixa	7404	274	1203					-	-	
DA	Baixa	6389	201	1134					sim	-	
DR	Baixa	6047	246	948		sim			-	-	
ES	Alta	7444	291	1019	sim	sim			sim	-	
EP	Alta	10266	349	1640				sim	-	-	
EJ	Baixa	6132	234	932		sim			-	-	
EM	Alta	8116	234	1587					sim	sim	
EA	Baixa	6485	244	965		sim			-	-	
EF	Alta	8975	283	1363		sim		sim	sim	sim	
FB	Baixa	6136	281	907	sim				sim	-	
FM	Baixa	4771	177	782	sim	sim	sim	sim	-	-	
FA	Alta	10261	426	1317					-	-	
GD	Alta	11054	265	1315	sim		sim		sim	-	
GA	Alta	7504	261	938					sim	-	
GO	Baixa	6435	179	1139					-	-	
IG	Baixa	6294	281	714	sim		sim		sim	-	
JÁ	Alta	9972	383	1557					sim	-	
JJ	Baixa	5694	185	709	sim				sim	sim	
JN	Baixa	6270	139	1030		sim			-	-	
JÁ	Alta	9972	334	1414	sim	sim			-	sim	
JÁN	Alta	9973	453	1278					-	-	sim
JE	Baixa	9397	298	1079					sim	-	
JC	Alta	7456	265	890		sim		sim	-	-	
JS	Baixa	6092	223	833					sim	sim	
KH	Baixa	6776	268	967					-	-	

LS	Alta	9344	369	384	sim		sim	sim	sim	
LG	Alta	10123	399	1375				sim	sim	- sim
LF	Alta	7303	230	1174	sim		sim		sim	sim
LL	Baixa	6295	221	1004	sim	sim			-	sim
MJ	Baixa	7145	305	910		sim			sim	sim
MF	Alta	10331	420	1555	sim			sim	sim	sim
MA	Alta	8096	233	1119		sim			-	-
ML	Baixa	6601	231	1124					-	sim
MR	Baixa	8268	241	1137	sim	sim			-	-
MD	Baixa	6868	224	1188					-	-
MH	Alta	10217	442	1306					-	-
MI	Alta	10699	332	2005					sim	sim
MJ	Baixa	7561	308	1169	sim				sim	-
NF	Baixa	6164	180	1050					sim	- sim
NN	Baixa	7390	283	1096					sim	-
OP	Baixa	6422	330	1276					sim	-
PB	Alta	10795	454	1247	sim				-	-
RS	Baixa	6308	224	769	sim				sim	-
RR	Baixa	6633	283	1027				sim	sim	sim
RM	Alta	9891	315	1751	sim				sim	-
SM	Alta	8422	315	969	sim				sim	-
TM	Baixa	6525	452	1017					-	-
WH	Baixa	5673	260	636	sim	sim		sim	-	sim
YC	Baixa	4818	352	628					-	

Pacientes identificados pelas iniciais do nome, AUC₀₋₁₂ trapezoidal ng.h/mL, C₀ e C₂ ng/ml, sim = presença do evento, RAD:randomização, FR:função retardada do enxerto, RCA:rejeição celular aguda, HAS hipertensão arterial sistêmica, NTX nefrotoxicidade, CMV citomegalovírus, IND indução, MMF micolenolatomofetil.

Anexo III

Dados empregados na construção da curva ROC para variável C₀.

Probabilidade-ponto de corte	Número de eventos corretamente preditos	Número de não eventos corretamente preditos	Número de falsos positivos	Número de falsos negativos	Sensibilidade	Especificidade
1.00000	2	13	0	11	0.15385	1.00000
0.99541	3	13	0	10	0.23007	1.00000
0.98897	4	13	0	9	0.30769	1.00000
0.98375	5	13	0	8	0.38462	1.00000
0.97414	6	13	0	7	0.46154	1.00000
0.89319	7	13	0	6	0.53846	1.00000
0.79756	8	13	0	5	0.61538	1.00000
0.66827	9	13	0	4	0.69231	1.00000
0.64989	10	13	0	3	0.76923	1.00000
0.56831	10	12	1	3	0.76923	0.92308
0.50739	10	11	2	3	0.76923	0.84615
0.48694	10	10	3	3	0.76923	0.76923
0.40626	10	9	4	3	0.76923	0.69231
0.39448	10	8	5	3	0.76923	0.61538
0.30551	11	8	5	2	0.84615	0.61538
0.25918	12	8	5	1	0.92308	0.61538
0.23192	12	7	6	1	0.92308	0.53846
0.21215	12	6	7	1	0.92308	0.46154
0.18118	12	5	8	1	0.92308	0.38462
0.11758	13	5	8	0	1.00000	0.38462
0.09869	13	3	10	0	1.00000	0.23077
0.06577	13	2	11	0	1.00000	0.15385
0.06092	13	1	12	0	1.00000	0.07692
0.05385	13	0	13	0	1.00000	0.00000

O quadro abaixo mostra os valores de C0, das probabilidades estimadas associadas e a ocorrência ou não de rejeição (1=sim e 2=não)

Ocorrência de rejeição	Valor de C0	Probabilidade predita
1	101	0.05385
1	109	0.06092
1	114	0.06577
1	141	0.09869
1	141	0.09869
0	153	0.11758
1	184	0.18118
1	196	0.21215
1	203	0.23192
0	212	0.25918
0	226	0.30551
1	250	0.39448
1	253	0.40626
1	273	0.48694
1	278	0.50739
1	293	0.56831
0	314	0.64989
0	319	0.66827
0	360	0.79756
0	406	0.89319
0	498	0.97414
0	527	0.98375
0	551	0.98897
0	605	0.99541
0	1319	1.00000
0	2665	1.00000

Dados empregados na construção da curva ROC para variável C₂.

Probabilidad e-ponto de corte	Número de eventos corretament e preditos	Número de não eventos corretament e preditos	Número de falsos positivos	Número de falsos negativos	Sensibili dade	Especifici dade
0.98929	1	13	0	12	0.07692	1.00000
0.98769	2	13	0	11	0.15385	1.00000
0.97501	3	13	0	10	0.23077	1.00000
0.96624	4	13	0	9	0.30769	1.00000
0.96178	5	13	0	8	0.38462	1.00000
0.94246	6	13	0	7	0.46154	1.00000
0.89641	7	13	0	6	0.53846	1.00000
0.89057	7	12	1	6	0.53846	0.92308
0.82053	8	12	1	5	0.61538	0.92308
0.72407	9	12	1	4	0.69231	0.92308
0.72038	10	12	1	3	0.76923	0.92308
0.48583	11	12	1	2	0.84615	0.92308
0.40421	11	11	2	2	0.84615	0.84615
0.38443	11	10	3	2	0.84615	0.76923
0.35866	12	10	3	1	0.92308	0.76923
0.32018	12	9	4	1	0.92308	0.69231
0.18498	12	8	5	1	0.92308	0.61538
0.17859	12	7	6	1	0.92308	0.53846
0.17502	12	6	7	1	0.92308	0.46154
0.15557	12	5	8	1	0.92308	0.38462
0.11401	12	4	9	1	0.92308	0.30769
0.10360	13	4	9	0	1.00000	0.30769
0.10191	13	3	10	0	1.00000	0.23077
0.06185	13	2	11	0	1.00000	0.15385
0.05623	13	1	12	0	1.00000	0.07692
0.04351	13	0	13	0	1.00000	0.00000

O quadro abaixo mostra os valores de C2, das probabilidades estimadas associadas e a ocorrência ou não de rejeição (1=sim e 2=não)

Ocorrência de rejeição	Valor de C2	Probabilidade predita
1	501	0.04351
1	589	0.05623
1	622	0.06185
1	799	0.10191
0	805	0.10360
1	840	0.11401
1	957	0.15557
1	1003	0.17502
1	1011	0.17859
1	1025	0.18498
1	1263	0.32018
0	1319	0.35866
1	1355	0.38443
1	1382	0.40421
0	1490	0.48583
0	1817	0.72038
0	1823	0.72407
0	2004	0.82053
1	2192	0.89057
0	2212	0.89641
0	2420	0.94246
0	2560	0.96178
0	2602	0.96624
0	2665	0.97201
0	2938	0.98769
0	2984	0.98929

Dados empregados na construção da curva ROC para variável AUC₀₋₁₂.

Probabilidad e-ponto de corte	Número de eventos corretament e preditos	Número de não eventos corretamente preditos	Número de falsos positivos	Número de falsos negativos	Sensibilida de	Especificida de
0.99864	1	13	0	12	0.07692	1.00000
0.99754	2	13	0	11	0.15385	1.00000
0.98286	3	13	0	10	0.23077	1.00000
0.93046	4	13	0	9	0.30769	1.00000
0.87627	5	13	0	8	0.38462	1.00000
0.85993	6	13	0	7	0.46154	1.00000
0.84764	7	13	0	6	0.53846	1.00000
0.78601	8	13	0	5	0.61538	1.00000
0.75358	9	13	0	4	0.69231	1.00000
0.74747	9	12	1	4	0.69231	0.92308
0.64147	9	11	2	4	0.69231	0.84615
0.63507	10	11	2	3	0.76923	0.84615
0.57114	10	10	3	3	0.76923	0.76923
0.42792	10	9	4	3	0.76923	0.69231
0.30627	11	9	4	2	0.84615	0.69231
0.25278	11	8	5	2	0.84615	0.61538
0.24522	11	7	6	2	0.84615	0.53846
0.23463	12	7	6	1	0.92308	0.53846
0.21508	12	6	7	1	0.92308	0.46154
0.21223	13	6	7	0	1.00000	0.46154
0.14110	13	5	8	0	1.00000	0.38462
0.12480	13	4	9	0	1.00000	0.30769
0.07304	13	3	10	0	1.00000	0.23077
0.05311	13	2	11	0	1.00000	0.15385
0.04854	13	1	12	0	1.00000	0.07692
0.04259	13	0	13	0	1.00000	0.00000

O quadro abaixo mostra os valores de AUC_{0-12} , das probabilidades estimadas associadas e a ocorrência ou não de rejeição (1=sim e 2=não)

Ocorrência de rejeição	Valor de AUC_{0-12}	Probabilidade predita
1	3430.0	0.04259
1	3640.0	0.04854
1	3785.0	0.05311
1	4306.0	0.07304
1	5215.0	0.12480
1	5432.0	0.41110
0	6190.0	0.21223
1	6216.0	0.21508
0	6388.0	0.23463
1	6477.0	0.24522
1	6539.0	0.25278
0	6947.0	0.30627
1	7755.0	0.42792
1	8639.0	0.57114
0	9049.0	0.63507
1	9091.0	0.64147
1	9863.0.	0.74747
0	9913.0	0.75358
0	10145.0	0.78061
0	10830.0	0.84764
0	10981.0	0.85993
0	11200.0	0.87627
0	12175.0	0.93046
0	14405.5	0.98286
0	17405.0	0.99754
0	18318.0	0.99864

Dados empregados na construção da curva ROC para variável AUC₀₋₄.

Probabilidad e-ponto de corte	Número de eventos corretament e preditos	Número de não eventos corretament e preditos	Número de falsos positivos	Número de falsos negativos	Sensibilida de	Especificida de
0.99972	1	12	0	12	0.07692	1.00000
0.99813	2	12	0	11	0.15385	1.00000
0.99206	3	12	0	10	0.23077	1.00000
0.97871	4	12	0	9	0.30769	1.00000
0.96512	5	12	0	8	0.38462	1.00000
0.94942	6	12	0	7	0.46154	1.00000
0.87990	7	12	0	6	0.53846	1.00000
0.84967	8	12	0	5	0.61538	1.00000
0.76217	9	12	0	4	0.69231	1.00000
0.69669	10	12	0	3	0.76923	1.00000
0.69326	10	11	1	3	0.76923	0.91667
0.54651	11	11	1	2	0.84615	0.91667
0.53426	11	10	2	2	0.84615	0.83333
0.40261	12	10	2	1	0.92308	0.83333
0.39254	12	9	3	1	0.92308	0.75000
0.35030	12	8	4	1	0.92308	0.66667
0.29343	12	7	5	1	0.92308	0.58333
0.24878	12	6	6	1	0.92308	0.50000
0.16745	12	5	7	1	0.92308	0.41667
0.14143	12	4	8	1	0.92308	0.33333
0.06968	13	4	8	0	1.00000	0.33333
0.03333	13	3	9	0	1.00000	0.25000
0.02133	13	2	10	0	1.00000	0.16667
0.01791	13	1	11	0	1.00000	0.08333
0.01557	13	0	12	0	1.00000	0.00000

O quadro abaixo mostra os valores de AUC_{0-4} , das probabilidades estimadas associadas e a ocorrência ou não de rejeição (1=sim e 2=não).

Ocorrência de rejeição	Valor de AUC_{0-4}	Probabilidade predita
1	1302.0	0.01557
1	1390.0	0.01791
1	1500.5	0.02133
1	1784.0	0.03333
0	2264.0	0.06968
1	2751.5	0.14143
1	2875.0	0.16745
1	3183.5	0.24878
1	3323.5	0.29343
1	3485.0	0.35030
1	3597.0	0.39254
0	3623.0	0.40261
1	3952.0	0.53426
0	3982.5	0.54651
1	4371.5	0.69326
0	4381.5	0.69669
0	4587.5	0.76217
0	4938.5	0.84967
0	5099.0	0.87990
0	5681.0	0.94942
0	5921.0	0.96512
0	6235.0	0.97871
0	6853.5	0.99206
0	7753.0	0.99813
0	8926.5	0.9972

Dados empregados na construção da curva ROC para variável AUC_{0-4CALC 2}.

Probabilidad e-ponto de corte	Número de eventos corretament e preditos	Número de não eventos corretament e preditos	Número de falsos positivos	Número de falsos negativos	Sensibilidad e	Especificida de
0.99976	2	13	0	11	0.15385	1.00000
0.99884	3	13	0	10	0.23077	1.00000
0.99724	4	13	0	9	0.30769	1.00000
0.96504	5	13	0	8	0.38462	1.00000
0.95507	6	13	0	7	0.46154	1.00000
0.95384	7	13	0	6	0.53846	1.00000
0.81390	8	13	0	5	0.61538	1.00000
0.77772	9	13	0	4	0.69231	1.00000
0.69732	9	12	1	4	0.69231	0.92308
0.65258	10	12	1	3	0.76923	0.92308
0.59814	10	11	2	3	0.76923	0.84615
0.48310	11	11	2	2	0.84615	0.84615
0.31332	11	10	3	2	0.84615	0.76923
0.31027	11	9	4	2	0.84615	0.69231
0.30120	12	9	4	1	0.92308	0.69231
0.26003	12	8	5	1	0.92308	0.61538
0.25821	12	7	6	1	0.92308	0.53846
0.16846	12	6	7	1	0.92308	0.46154
0.16647	12	5	8	1	0.92308	0.38462
0.14292	12	4	9	1	0.92308	0.30769
0.10864	13	4	9	0	1.00000	0.30769
0.03805	13	3	10	0	1.00000	0.23077
0.01565	13	2	11	0	1.00000	0.15385
0.01341	13	1	12	0	1.00000	0.07692
0.01101	13	0	13	0	1.00000	0.00000

O quadro abaixo mostra os valores de $AUC_{0-4CALC\ 2}$, das probabilidades estimadas associadas e a ocorrência ou não de rejeição (1=sim e 2=não).

Ocorrência de rejeição	Valor de $AUC_{0-4calc}$	Probabilidade predita
1	1084.13	0.01101
1	1198.75	0.01341
1	1288.80	0.01565
1	1812.77	0.03805
0	2459.54	0.10864
1	2639.66	0.14292
1	2743.36	0.16647
1	2751.55	0.16846
1	3062.65	0.25821
1	3068.11	0.26003
0	3185.46	0.30120
1	3210.02	0.31027
1	3218.21	0.31332
0	3630.29	0.48310
1	3897.73	0.59814
0	4031.45	0.65258
1	4148.80	0.69732
0	4388.95	0.77772
0	4517.21	0.81390
0	5409.59	0.95384
0	5425.97	0.95507
0	5576.06	0.96504
0	7055.18	0.99724
0	7551.86	0.99884
0	8468.80	0.99976
0	8594.34	0.99981