

Klaus Nunes Ficher

**EFICÁCIA E SEGURANÇA A LONGO PRAZO DO USO DE
EVEROLIMO E DOSES REDUZIDAS DE TACROLIMO EM
RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do título de
Mestre em Medicina (Nefrologia).

São Paulo

2020

Klaus Nunes Ficher

**EFICÁCIA E SEGURANÇA A LONGO PRAZO DO USO DE
EVEROLIMO E DOSES REDUZIDAS DE TACROLIMO EM
RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Medicina (Nefrologia).

Orientador:

Prof. Dr. José Medina Pestana

Coorientadores:

Prof. Dr. Helio Tedesco Silva Junior

Profa. Dra. Claudia Rosso Felipe

São Paulo

2020

Ficher, Klaus Nunes

Eficácia e segurança a longo prazo do uso de everolimo e doses reduzidas de tacrolimo em receptores de transplante renal. / Klaus Nunes Ficher. – São Paulo, 2020.

xii, 65f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Nefrologia.

Título em inglês: Long-term efficacy and safety of using everolimus and reduced doses of tacrolimus in kidney transplant recipients.

1. Transplante de rim. 2. Imunossupressão. 3. Sobrevivência de Enxerto. 4. Rejeição de Enxerto. 5. Everolimo. 6. Ácido Micofenólico.

UNIVERSIDADE FERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEFROLOGIA

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Alvaro Pacheco Silva e Filho

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação: Profa. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn

Klaus Nunes Ficher

**EFICÁCIA E SEGURANÇA A LONGO PRAZO DO USO DE
EVEROLIMO E DOSES REDUZIDAS DE TACROLIMO EM
RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL**

Presidente da banca:

Prof. Dr. José Medina Pestana

Banca examinadora:

Profa. Dra. Elizete Keitel

Dr. Gustavo Fernandes Ferreira

Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus avós, que infelizmente não puderam acompanhar essa conquista, mas que contribuíram fundamentalmente para a minha formação e para que essa realização fosse possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente à minha família, minha mãe Marisana, meu pai Jaime e meu irmão Kevin, que sempre me apoiaram desde os primeiros passos e investiram muito de si para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço ao meu companheiro Igor, que acompanhou o desenvolvimento do mestrado desde o início, sempre me apoiando, incentivando e acreditando que seria possível, mesmo nos dias mais difíceis e mais cansativos, com amor, paciência e companheirismo sem igual. Agradeço aos meus cunhados Daiane, Gabriela e Felipe pela torcida, ainda que à distância.

Agradeço a todos os meus amigos, mas em especial Gabriel, Fernanda, Marília, Karina e tantos outros que compreenderam minha ausência, especialmente nos últimos meses, e torceram pelo meu sucesso. Agradeço ao Paulo, meu amigo, dupla de plantões e professor de medicina, nefrologia e, finalmente, de estatística, por todo apoio que me dá há anos, mas especialmente na execução desse projeto.

Agradeço a todos do Hospital do Rim, médicos, enfermeiros e equipe multiprofissional que se esforçam dia e noite para o funcionamento do maior centro de transplante renal do mundo. Agradeço especialmente à Laila e à Juliana pelo apoio diário nos últimos anos no trabalho da enfermagem e na partilha de angústia e problemas, trazendo soluções para a condução desse projeto.

Agradeço a todos os membros da equipe de Pesquisa Clínica do Hospital do Rim pelo apoio e pelo trabalho incrível que realizam; especialmente à Yasmin, essencial para o sucesso desse projeto e à Júlia e Mônica pelo apoio.

Agradeço a Cláudia por me apoiar lá no início desse trabalho e pela dedicação com que nos ensina no dia a dia. Agradeço ao Dr. Helio por ser um orientador tão presente, experiente e capaz de encontrar soluções para os problemas que pareciam ser impossíveis. Agradeço ao Prof. Medina pelos incentivos que me dá desde o início da graduação na Escola Paulista de Medicina e por todas as oportunidades que me oferece.

Agradeço aos pacientes que se dispuseram a participar desse protocolo de pesquisa, sem os quais nada disso seria possível e não faria sentido.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Disposição de pacientes ao final de 12 e 60 meses de seguimento...	15
Figura 2. Evolução da concentração sanguínea de tacrolimo em 60 meses.....	17
Figura 3. Evolução da concentração sanguínea de everolimo em 60 meses. ...	18
Figura 4. Sobrevida livre de primeiro episódio de rejeição aguda comprovada por biópsia, censurado por perda do enxerto, óbito e perda de seguimento....	24
Figura 5. Sobrevida livre de primeiro episódio de rejeição aguda tratada, censurado por perda do enxerto, óbito e perda de seguimento.....	25
Figura 6. Sobrevida do paciente em 5 anos.....	26
Figura 7. Sobrevida do enxerto censurada por óbito do paciente em 5 anos. ...	27
Figura 8. Evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 5 anos na população por intenção de tratamento com análise de sensibilidade.....	29
Figura 9. Evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 5 anos na população por protocolo com análise de sensibilidade.....	30
Figura 10. Evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 5 anos na população por intenção de tratamento sem imputações.	31
Figura 11. Evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 5 anos na população por protocolo sem imputações.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas da população.....	16
Tabela 2. Evolução da concentração sanguínea de tacrolimo e everolimo na população por intenção de tratamento (ITT).....	19
Tabela 3. Parâmetros de eficácia 5 anos após o transplante.....	22
Tabela 4 Incidência de dnDSA em 5 anos.....	23
Tabela 5. Desfechos em 5 anos após o transplante.....	28
Tabela 6. Média e desvio padrão da taxa de filtração glomerular estimada durante os 5 anos de seguimento.....	33
Tabela 7. Proteinúria em 60 meses.....	35
Tabela 8. Parâmetros de segurança.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
Anti-IL2Ra	Anticorpo contra o receptor da interleucina 2
BAS	Basiliximabe
BKV	Poliomavírus
CMV	Citomegalovírus
dnDSA	<i>De novo</i> anticorpos específicos contra o doador
DP	Desvio padrão
DSA	Anticorpos específicos contra o doador
EVR	Everolimo
GESF	Glomeruloesclerose segmentar e focal
HLA	Antígeno leucocitário humano
IC	Intervalo de confiança
ICN	Inibidor da calcineurina
IFTA	Fibrose intersticial e atrofia tubular
ITT	Intenção de tratamento (população)
MAT	Microangiopatia trombótica
MFI	Intensidade média de fluorescência
MPS	Micofenolato de sódio
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos
P/C	Razão proteína-creatinina urinárias
PP	Por protocolo (população)
PRA	Reatividade contra painel de linfócitos
RACB	Rejeição aguda comprovada por biópsia
r-ATG	Globulina antitimocitária
RR	Risco relativo
SHU	Síndrome hemolítico-urêmica
TAC	Tacrolimo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada

RESUMO

Objetivos: Faltam dados detalhados em longo prazo comparando o uso de everolimo e micofenolato em receptores de transplante renal recebendo tacrolimo; o objetivo desse estudo foi avaliar a evolução da função renal e a incidência de anticorpos HLA específicos contra o doador *de novo* (*dnDSA*). **Métodos:** Essa é uma análise de 5 anos de seguimento de um estudo prospectivo incluindo 288 pacientes que foram randomizado para receber uma dose única de 3 mg/kg de globulina antitimocitária, tacrolimo, everolimo e prednisona (r-ATG/EVR, n = 85); ou basiliximabe, tacrolimo, everolimo e prednisona (BAS/EVR, n = 102); ou basiliximabe, tacrolimo, micofenolato e prednisona (BAS/MPS, n = 101). **Resultados:** Não houve diferenças na incidência de falha de tratamento (31,8 vs. 40,2 vs. 34,7%, p = 0,468, respectivamente) e *dnDSA* (6,5 vs. 11,7 vs. 4,0%, p = 0,185), sobrevidas do paciente (92,9 vs. 94,1 vs. 92,1%, p = 0,854) e do enxerto censurada por óbito (87,1% vs. 90,2% vs. 85,1%, p = 0,498). Utilizando uma análise de sensibilidade, as trajetórias evolutivas da taxa de filtração glomerular estimada foram comparáveis na população por intenção de tratamento (p = 0,145) e por protocolo (p = 0,354). Não houve diferenças na taxa de descontinuação das medicações em estudo (22,4 vs. 30,4 vs. 17,8%, p = 0,103). **Conclusão:** Nessa coorte de receptores de transplante renal de baixo a moderado risco imunológico, o uso de dose única de 3 mg/kg de r-ATG seguido de EVR em combinação com concentrações reduzidas de TAC foi associada a eficácia e função renal similares em comparação ao regime padrão de imunossupressão.

Palavras-chave: transplante renal, imunossupressão, função renal, sobrevida do enxerto, rejeição aguda.

ABSTRACT

Objectives: Detailed long-term data comparing the use of everolimus or mycophenolate in kidney transplant recipients receiving tacrolimus is lacking; this study aims to assess the evolution of renal function and the incidence of *de novo* HLA donor specific antibodies (*dnDSA*). **Methods:** This is a 5-year follow-up analysis of a prospective trial including 288 patients who were randomized to receive a single 3 mg/kg dose of rabbit antithymocyte globulin, tacrolimus, everolimus, and prednisone (r-ATG/EVR, n = 85); basiliximab, tacrolimus, everolimus, and prednisone (BAS/EVR, n = 102); or basiliximab, tacrolimus, mycophenolate, and prednisone (BAS/MPS, n = 101). **Results:** There were no differences in the incidence of treatment failure (31.8 vs. 40.2 vs. 34.7%, p = 0.468, respectively), *dnDSA* (6.5 vs. 11.7 vs. 4.0%, p = 0.185), patient (92.9 vs. 94.1 vs. 92.1%, p = 0.854) and death-censored graft (87.1% vs. 90.2% vs. 85.1%, p = 0.498) survivals. Using a sensitive analysis, the trajectories of estimated glomerular filtration rate were comparable in the intention-to-treat (p = 0.145) and per protocol (p = 0.354) populations. There were no differences in study drug discontinuation rate (22.4 vs. 30.4 vs. 17.8%, p = 0.103). **Conclusion:** In this cohort of *de novo* low/moderate immunologic risk kidney transplant recipients, the use of a single 3mg/kg r-ATG dose followed by EVR combined with reduced TAC concentrations was associated with similar efficacy and renal function compared to the standard of care immunosuppressive regimen.

Keywords: kidney transplantation, immunosuppression, kidney function, graft survival, graft rejection.

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de figuras	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de abreviaturas e siglas	ix
Resumo	x
Abstract	xi
1. Introdução	1
1.1. As evidências anteriores ao regime <i>Symphony</i>	1
1.2. Eventos adversos relacionados ao regime padrão de imunossupressão	3
1.2.1. A infecção por CMV após o transplante renal	3
1.3. O uso de inibidores da mTOR no transplante renal	6
2. Objetivos	10
3. Métodos	11
2.1. Desenho do estudo	11
2.2. Parâmetros de eficácia	12
2.3. Análise estatística	13
4. Resultados	15
4.1. Demografia	15
4.2. Imunossupressão	17
4.3. Eficácia	20
4.4. Função renal	28
4.5. Descontinuação do tratamento	36
5. Discussão	37
6. Conclusão	42
7. Referências	43

1. INTRODUÇÃO

O regime de imunossupressão baseado na indução com um anticorpo monoclonal anti-receptor de interleucina-2 (anti-IL2Ra) e manutenção com doses reduzidas de tacrolimo (TAC), micofenolato (MPS) e corticoesteroides é considerado padrão-ouro na maioria dos centros de transplante renal no mundo.(1, 2) Esse regime foi consolidado após a publicação dos resultados do estudo *Symphony* e é associado a uma baixa incidência de rejeição aguda, melhor função renal e maior sobrevida do enxerto ao final do primeiro ano após o transplante, mas está relacionado à nefrotoxicidade a longo prazo, além de incidência de diabetes mellitus pós-transplante e alterações neurológicas e gastrointestinais.(3, 4)

1.1. As evidências anteriores ao regime *Symphony*

O uso de terapia de indução da imunossupressão aumentou de forma significativa nos últimos anos e seu uso vem sendo justificado basicamente por oferecer um efeito imunossupressor adicional até que concentrações adequadas das drogas administradas oralmente sejam atingidas nos tecidos e devido ao seu excelente perfil de segurança.(2) *Webster et al.* publicaram uma metanálise incluindo 71 estudos, demonstrando sua eficácia em uma variedade de regimes imunossupressores.(5) Em comparação com placebo, o uso de anti-IL2Ra reduziu a perda do enxerto, incluindo morte com enxerto funcional (25%), rejeição aguda comprovada por biópsia (RACB, 28%), além de redução na doença por citomegalovírus (CMV, 19%) e na ocorrência de malignidade precoce (64%). Quando a globulina antitimocitária (r-ATG) foi comparada com anti-IL2Ra, o único benefício observado foi em 30% de redução na incidência de RACB, mas com 75% de aumento na malignidade e 32% na doença por CMV. Não houve diferenças significativas nos resultados relacionados ao uso de ciclosporina ou tacrolimo, uso de azatioprina ou micofenolato, ou no risco inicial de rejeição aguda nas populações em estudo.(5)

O uso do tacrolimo em substituição à ciclosporina no transplante renal é fruto de diversos trabalhos que foram realizados no final da década de 1990 e início dos anos 2000.(6-9) Esses estudos demonstraram a superioridade do tacrolimo em relação à ciclosporina na prevenção de rejeição aguda após o transplante renal, mas

com resultados controversos com relação à sobrevida do enxerto. Posteriormente, outros estudos demonstraram que o tacrolimo é superior à ciclosporina na prevenção de rejeição aguda e também está relacionado à maior sobrevida do enxerto e melhor função renal.(10, 11)

Em 2005, uma metanálise de 30 estudos incluindo 4102 pacientes demonstrou que tacrolimo é superior a ciclosporina na prevenção da rejeição aguda em 6 meses (risco relativo [RR] 0,56, intervalo de confiança [IC] 95% 0,36-0,86) e ao final do primeiro ano (RR 0,66, IC 95% 0,60-0,79) e reduziu a perda do enxerto em 12 meses (RR 0,77, IC 95% 0,58-1,02) e ao final do segundo e terceiro anos após o transplante (RR 0,74, IC 95% 0,46-1,21 e RR 0,71, IC 95% 0,52-0,96, respectivamente), mas induziu mais episódios novos de diabetes mellitus, eventos adversos neurológicos e gastrointestinais após o transplante.(12)

O micofenolato foi aprovado para profilaxia de rejeição aguda devido sua superioridade em relação à azatioprina/placebo em pacientes recebendo a formulação oleosa de ciclosporina e prednisona. Esses resultados provem de estudo do final da década de 1990 em que uso de micofenolato de mofetila se mostrou superior à azatioprina após análise de três ensaios clínicos randomizados, que demonstraram sobrevida similar do enxerto entre as drogas, mas com redução de 48,5% na incidência de rejeição aguda e melhor função renal ao final do primeiro ano após o transplante.(13) Ainda, sabe-se que, em pacientes recebendo tacrolimo, as concentrações plasmáticas de micofenolato são pelo menos 20% maiores comparadas com aqueles que recebem ciclosporina.(14) Essa deve ser uma das razões relacionadas à percepção de que a associação de tacrolimo e micofenolato pode ser superior à combinação de ciclosporina e micofenolato para profilaxia de rejeição aguda. Mais recentemente, uma revisão sistemática de 23 estudos envolvendo 3.301 pacientes receptores de transplante renal comparou a eficácia e segurança de micofenolato e azatioprina, demonstrando redução do risco de perda do enxerto censurada por óbito (RR 0,78, IC 95% 0,62-0,99), rejeição aguda (RR 0,65, IC 95% 0,57-0,73) e nefropatia crônica do enxerto (RR 0,69, IC 85% 0,48-0,99), mas com maior incidência de eventos adversos gastrointestinais, especialmente diarreia, e aumento do risco de doença invasiva por CMV (RR 1,7, IC 95% 1,1-2,6).(15)

No estudo *ELITE-Symphony*, doses reduzidas de tacrolimo em combinação com micofenolato e corticoide, após indução com daclizumab, resultou em maior sobrevida do enxerto e redução dos episódios de rejeição aguda em comparação com regimes baseados em doses padrão ou reduzidas de ciclosporina ou doses reduzidas de sirolimo, além de melhor função renal ao final do primeiro ano.(3) Nesse estudo, os pacientes que receberam tacrolimo apresentaram incidência significativamente maior de diabetes pós-transplante. Resultados observacionais desses pacientes após 3 anos de seguimento demonstraram que os pacientes que receberam doses reduzidas de tacrolimo em combinação com micofenolato ainda apresentavam melhor função renal e maior sobrevida do enxerto em comparação com os outros regimes imunossupressores.(4)

1.2. Eventos adversos relacionados ao regime padrão de imunossupressão

É bem conhecida a influência dos eventos adversos de infecções virais e gastrointestinais sobre os principais desfechos do transplante. O uso de tacrolimo, micofenolato e prednisona está associado com maior incidência de infecções virais e diarreia quando comparado aos pacientes recebendo tacrolimo e azatioprina ou inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, sirolimo e everolimo).(16) Por mais que se tenha observado aumento na sobrevida do enxerto, o regime padrão de imunossupressão está relacionado ao aumento de infecções, especialmente virais, diabetes melito pós-transplante e neoplasias.(16)

1.2.1. A infecção por CMV após o transplante renal

A infecção ou doença por CMV é a infecção oportunista mais frequente após o transplante renal e está relacionada ao aumento de morbidade, mortalidade e custos após o transplante renal, através de efeitos “diretos” e “indiretos”, incluindo maior risco rejeição do enxerto, diminuição da sobrevida do enxerto e do paciente e predisposição para infecções oportunistas fúngicas e bacterianas e malignidades.(17, 18) A infecção por CMV, assim como outros vírus da família herpes, torna-se latente após a infecção

primária, mas pode ser frequentemente reativada no cenário de imunossupressão após o transplante renal e causar doença.(19)

O principal fator de risco para a infecção ou doença por CMV após o transplante é, sabidamente, o estado sorológico da dupla doador/receptor. Dados americanos mostram que 61% dos receptores de transplante renal são CMV soropositivos (CMV R+), enquanto 18% são CMV soronegativos e recebem um enxerto de doador soropositivo (CMV D+/R-) e 21% são CMV D-/R-.(20, 21) Tanto os pacientes CMV D+/R- como CMV R+ apresentam risco de reativação da infecção por CMV, mas os pacientes CMV D+/R- são que apresentam maior risco de desenvolver doença por CMV.(22-25) Dados de um estudo brasileiro recentemente publicado, envolvendo 1.613 receptores de transplante renal de doador falecido, mostram que apenas 6% dos pacientes são CMV soronegativos e recebem um enxerto de doador soropositivo (CMV D+/R-).(26)

Outros fatores de risco para a doença por CMV após o transplante estão relacionados ao aumento do estado de imunossupressão, incluindo a indução com globulina antitimocitária, o uso de micofenolato e o tratamento de rejeição aguda com r-ATG ou altas doses de corticoide.(27-29) Em estudo em pacientes CMV D+/R- recebendo profilaxia com valganciclovir, o uso de r-ATG foi associado ao aumento do risco de infecção por CMV (razão de risco ajustada [AHR] 2,13, IC 1,24-3,54, p = 0,006).(30) Também já é conhecida há bastante tempo a maior incidência de CMV em pacientes que recebem micofenolato.(31) Uma revisão de 29 estudos publicada por *Song et al.* concluiu que o regime imunossupressor contendo micofenolato aumenta a probabilidade de doença por CMV após o transplante de órgãos sólidos.(32) O transplante combinado de órgãos, como o transplante simultâneo de pâncreas e rim, também parece estar associado a maior incidência de infecção ou doença por CMV.(33)

A infecção e doença por CMV parecem aumentar o risco de rejeição aguda, perda do enxerto e óbito do paciente.(18, 23, 34) Um estudo com 51 pacientes CMV D+/R- que desenvolveram CMV doença após o término da profilaxia farmacológica, demonstrou que a ocorrência de doença invasiva por CMV aumentou em 2,8 vezes o risco de perda do enxerto ou óbito.(35) Em um levantamento de 15.848 transplantes renais realizados nos Estados Unidos, a ocorrência de doença por CMV após 100 dias do transplante foi associado com risco aumentado de óbito.(36) Um estudo mais recente com 20.473 receptores de transplante de órgãos sólidos demonstrou que a

ocorrência de CMV aumentou 1,43 a 1,61 vezes o risco de rejeição do enxerto e 2,85 a 4,77 vezes o risco de óbito do paciente, enquanto a infecção após 3 meses do transplante aumento em 1,77 vezes o risco de perda do enxerto.(37)

A infecção por CMV após o transplante renal tem efeitos diretos citopáticos sobre as células do enxerto, levando à nefropatia crônica e perda do enxerto, bem como o aumento de morbidade e mortalidade relacionados à doença por CMV.(37-39) Do ponto de vista histopatológico, a doença invasiva por CMV no enxerto renal pode se apresentar como glomerulopatia ou nefrite intersticial.(40) Efeitos indiretos da infecção por CMV incluem a regulação positiva de antígenos HLA e moléculas de adesão que podem estar relacionados à ocorrência de rejeição aguda, além de poder haver a promoção de um estado pró-inflamatório.(41-43) A ocorrência de CMV aumenta o risco de outras infecções virais e infecções bacterianas e fúngicas após o transplante.(44) Um estudo recente demonstrou que receptores de transplante de órgão sólidos com infecção por CMV apresentam respostas diminuídas quando infectados com antígenos virais, bacterianos ou fúngicos.(45)

As duas alternativas para a prevenção de infecção por CMV após o transplante, a profilaxia universal e o tratamento preemptivo, têm eficácia comparável na prevenção de doença por CMV, cada uma com suas particularidades específicas, mas indubitavelmente estão relacionadas ao aumento dos custos e a utilização de recursos humanos após o transplante.(46-48) A profilaxia universal é feita através da administração de valganciclovir oral, enquanto a terapia preemptiva consiste no tratamento com ganciclovir intravenoso ou valganciclovir oral a partir da detecção de replicação viral de CMV em monitoramento semanal ou quinzenal.(22, 49-55)

A profilaxia universal suprime a replicação viral e depende unicamente da administração ou tomada da medicação para ser executada, mas está relacionada à ocorrência de eventos adversos, especialmente leucopenia, e com os custos das drogas.(52, 53) A terapia preemptiva, por outro lado, evita a exposição desnecessária de muitos pacientes ao tratamento antiviral, mas pode ser mais difícil de ser coordenada do ponto de vista logístico.(22, 49, 54, 55)

Apesar de a replicação viral ou infecção por CMV ser suprimida apenas com a profilaxia universal, ambas as estratégias preventivas parecem ser similares na prevenção de doença por CMV.(56-58) Uma revisão sistemática incluindo 7 ensaios clínicos randomizados e envolvendo 560 pacientes não encontrou diferenças entre a profilaxia universal e a terapia preemptiva para CMV após o transplante na prevenção

de doença por CMV; também não foram encontradas diferenças no risco de óbito, perda do enxerto ou rejeição aguda.(59)

1.3. O uso de inibidores da mTOR no transplante renal

A rapamicina (sirolimo) foi isolada em 1975 a partir do *Streptomyces hygroscopicus*, mas o seu alvo enzimático (TOR) só foi descrito posteriormente na década de 1990 na levedura *Saccharomyces*, um complexo enzimático envolvido na homeostase fisiológica e no crescimento celular.(60-62) A desregulação da atividade do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) está associada a uma variedade de doenças, como o câncer e doenças neurológicas.(63, 64)

O primeiro estudo de fase I com sirolimo no transplante renal foi publicado em 1996 em pacientes estáveis recebendo ciclosporina e prednisona.(65) Estudos realizados em anos subsequentes demonstraram a eficácia da droga para prevenção de rejeição aguda no transplante renal.(66, 67)

O everolimo é um derivado da rapamicina descrito em 1997, com atividade sinérgica à ciclosporina com potencial de uso no transplante de órgãos sólidos.(68, 69) Nos anos seguintes, alguns estudos *in vivo* sobre a farmacodinâmica da droga e o efeito sobre a proliferação linfocitária foram publicados.(70, 71) Estudo de fase I publicado em 1999 ressaltava que a menor meia vida do everolimo em relação ao sirolimo poderia oferecer um perfil diferente de eventos adversos.(72) Diversos outros estudos foram publicados no início dos anos 2000 com relação à eficácia dessas drogas no transplante renal.(73, 74) Sabe-se que essas drogas possuem um efeito sobre o tratamento/profilaxia secundária do sarcoma de Kaposi e do câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e espinocelular), relacionado à regulação negativa do fator de crescimento endotelial vascular pela inibição da mTOR.(75-77)

Kreis et al. demonstraram que o sirolimo tinha eficácia comparável à ciclosporina na prevenção de rejeição aguda em pacientes recebendo micofenolato.(78) Posteriormente, com a introdução do basiliximabe ao regime de indução, *Flechner et al.* publicaram que pacientes que receberam sirolimo apresentavam função renal melhor que aqueles que recebiam ciclosporina ao final do primeiro ano, com resultados de eficácia comparáveis.(79) O mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que os pacientes que o efeito protetor do sirolimo sobre a função renal se sustentava ao final de 2 anos de seguimento e com redução dos sinais

histopatológicos de nefropatia crônica do enxerto.(80) O “Rapamune Maintenance Regimen Study Group” demonstrou que a conversão de ciclosporina para sirolimo após 3 meses do transplante resultava em melhor função renal e maior sobrevida do enxerto ao final de 48 meses.(81) No entanto, a possibilidade de retardo na recuperação da lesão de isquemia e reperfusão e prolongamento da função tardia do enxerto no transplante renal com doador falecido, as complicações de ferida operatória e a maior incidência de linfocele reduziram o entusiasmo com o uso *de novo* de inibidores da mTOR.(75) É possível que parte dessas complicações estivesse relacionada à maior exposição a sirolimo/everolimo e à maior concentração alvo dessas drogas nos primeiros estudos.

Nos anos seguintes, três grandes estudos demonstraram eficácia comparável de sirolimo em regimes livres de inibidor de calcineurina (ICN) na prevenção de perda do enxerto, mas com aumento na incidência de rejeição aguda em comparação aos grupos recebendo tacrolimo ou ciclosporina, o que levou ao abandono dessa estratégia como regime imunossupressor *de novo*.(3, 82, 83) A incidência de descontinuação nesses estudos chegou a 30%, especialmente nos grupos com inibidor da mTOR devido à mielotoxicidade, mucosite, acne, edema e rejeição aguda.

Estudos de conversão de regimes de ICN para inibidores da mTOR foram pensados sobre a lógica de evitar a exposição inicial a sirolimo e seus possíveis efeitos deletérios sobre a cicatrização de ferida operatória.(75) O estudo CONVERT avaliou 830 pacientes que foram randomizados 6 a 120 meses após o transplante para conversão para sirolimo ou manutenção de ICN, demonstrando ao final de 2 anos que aqueles pacientes com taxa de filtração glomerular maior que 40 ml/min no momento da conversão apresentavam melhor função renal e menor incidência de malignidades em comparação aos que mantiveram ICN, com eficácia comparável na prevenção de rejeição aguda e perda do enxerto.(84) *Budde et al.* publicaram resultados de 5 anos de seguimento após conversão de ciclosporina para everolimo após 4,5 meses do transplante, demonstrando melhoria significativa na função renal dos pacientes no regime sem ICN.(85)

Outros estudos foram realizados com inibidores da mTOR com foco na minimização da exposição aos inibidores de calcineurina. O uso de everolimo com doses reduzidas de ciclosporina mostrou eficácia similar comparada a micofenolato e doses padrão de ciclosporina.(86, 87) *Chan et al.* demonstraram incidência similar de RACB e função renal em 6 meses após o transplante em pacientes que receberam

everolimo com doses padrão (8 a 11 ng/mL) ou reduzidas (4 a 7 ng/mL) de tacrolimo.(88) O estudo *ASSET* também mostrou eficácia semelhante na redução das concentrações de tacrolimo abaixo de 4 ng/mL após 4 meses de transplante na prevenção de rejeição aguda ao final de 12 meses em pacientes recebendo everolimo, com uma tendência a melhor função do enxerto.(89)

A diversidade de características demográficas de doadores e receptores continua mudando. Portanto, a necessidade de individualização do tratamento e o conceito recente de medicina de precisão destacam a necessidade de regimes alternativos de medicamentos.(90) Dada a ausência de desenvolvimento de novos medicamentos imunossuppressores, atualmente apenas os inibidores da mTOR e belatacept estão disponíveis para uso clínico, como alternativas ao regime padrão de imunossupressão.(91-95)

O uso dos inibidores da mTOR tem sido desafiador, principalmente devido ao perfil de baixa tolerabilidade e segurança associado à exposição a concentrações altas destes medicamentos em estudos mais antigos.(91, 96) Estudos recentes, coroados com o estudo *TRANSFORM*, orientaram o uso preciso de inibidores da mTOR em combinação com baixa exposição aos inibidores da calcineurina.(97) Eficácia comparável na prevenção de rejeição aguda e preservação da função renal foi demonstrado neste grande estudo internacional. Além disso, certos subgrupos de pacientes podem se beneficiar dessa estratégia, principalmente aqueles com maior risco de infecções virais precoces, como o CMV e aqueles com risco aumentado de certos tipos de câncer associado a oncovírus.(98, 99) No entanto, ainda há preocupações quanto à eficácia e segurança a longo prazo dessa estratégia imunossupressora, dado o seu potencial de nefrotoxicidade pelos ICNs e o surgimento de novos anticorpos específicos contra o doador (DSA) associados à exposição reduzida aos ICNs.(96, 100-104)

Estudo publicado em 2015 por nosso centro demonstrou que o uso everolimo em combinação com doses reduzidas de tacrolimo em pacientes que receberam indução com globulina antitimócito foi capaz de reduzir em 90% a infecção/doença por CMV quando comparada a pacientes que receberam indução com um anti-IL2Ra e manutenção com tacrolimo e micofenolato na ausência de profilaxia universal contra CMV.(105) Não houve diferenças também em relação à incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia, complicações de ferida operatória, função tardia do enxerto e proteinúria ao final do primeiro ano. Em uma análise retrospectiva desses pacientes

ao final de 3 anos também não foram encontradas diferenças com relação à falha de tratamento e à incidência de anticorpos do antígeno leucocitário humano (HLA) específicos contra o doador *de novo* (*dnDSA*).⁽¹⁰⁶⁾ O regime r-ATG/EVR também se mostrou capaz de proporcionar a economia de recursos em saúde em uma análise farmacoeconômica anteriormente publicada.⁽¹⁰⁷⁾

Nossa hipótese é que uma única dose de 3 mg/kg de globulina antitimocitária na terapia de indução ou basiliximab em combinação com tacrolimo em doses reduzidas, everolimo e prednisona pode resultar em eficácia comparável à observada em pacientes recebendo indução com basiliximab e manutenção com tacrolimo, micofenolato e prednisona ao final de 5 anos, mas com um perfil de segurança diferente.

2. OBJETIVOS

O objetivo primário desse estudo foi avaliar a evolução da função renal e a incidência de *dn*DSA ao final de 5 anos de seguimento, em receptores de primeiro transplante renal de baixo a moderado risco imunológico, submetidos a três diferentes regimes imunossupressores. Os objetivos secundários incluíram a avaliação da incidência de falha de tratamento definida como o desfecho composto de RACB (rejeição aguda comprova por biópsia), perda do enxerto, óbito e perda de seguimento ao final de 5 anos, além da análise individual de cada um destes desfechos.

3. MÉTODOS

Estudo retrospectivo com foco em função renal e incidência *dn*DSA com base nos dados de pacientes incluídos em um ensaio clínico randomizado e controlado, ao final de cinco anos de seguimento, estendendo análises prévias de um e três anos.(105, 106) O protocolo original foi registrado no ClinicalTrials.gov sob número NCT01354301 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (CEP-UNIFESP); todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A análise atual dos dados foi aprovada pelo CEP-UNIFESP com dispensa de aplicação de novo TCLE e o estudo foi conduzido de acordo com as boas práticas de pesquisa clínica contidas na Declaração de Helsinki.

2.1. Desenho do estudo

O estudo trata-se de uma análise ao final de cinco anos de seguimento dos pacientes incluídos em um ensaio clínico randomizado e controlado de centro único, que comparou a incidência de infecção/doença por citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante renal que não receberam nenhuma profilaxia farmacológica.(105) O estudo original incluiu adultos acima de 18 anos de idade, receptores de primeiro transplante renal ABO compatível de doador vivo ou falecido padrão. Todos os transplantes foram realizados com prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento negativa e sem anticorpos HLA-A, -B ou -DR (DRB1) específicos contra o doador com intensidade média de fluorescência (MFI) ≥ 1.500 . Foram excluídos os pacientes receptores de transplante renal de doador vivo HLA idêntico e de doador falecido de critério expandido, além de pacientes com reatividade contra painel de linfócitos (PRA) acima de 50% para classe I ou classe II.

No primeiro grupo de tratamento (globulina antitimocitária [r-ATG]/everolimo [EVR], $n = 85$), os pacientes receberam uma dose única de 3 mg/kg de r-ATG como terapia de indução, com TAC (0,05 mg/kg duas vezes ao dia) ajustado para manter a concentração sanguínea abaixo de 5 ng/mL, EVR (1,5 mg duas vezes ao dia) ajustado para manter a concentração sanguínea entre 4 e 8 ng/mL e Prednisona (PRED). No segundo grupo (basiliximabe [BAS]/EVR, $n = 102$), os pacientes receberam BAS 20

mg nos dias 0 e 4 após o transplante, TAC (0,1 mg/kg duas vezes ao dia) ajustado para manter a concentração sanguínea ao redor de 6 ng/mL durante os primeiros 3 meses e abaixo de 5 ng/ml após, EVR (1,5 mg duas vezes ao dia) ajustado para manter a concentração sanguínea entre 4 e 8 ng/mL e PRED. No terceiro grupo (BAS/MPS, n = 101), os pacientes receberam BAS 20 mg nos dias 0 e 4 após o transplante, TAC (0,1 mg/kg duas vezes ao dia) ajustado para manter a concentração sanguínea entre 3 e 8 ng/mL, MPS (720 mg duas vezes ao dia) e PRED. Todos os pacientes receberam metilprednisolona 1g antes da revascularização do enxerto, seguido de Prednisona 0,5 mg/kg (até 30 mg/d). A dose de prednisona foi reduzida semanalmente até 5 mg/d no 45º após o transplante. Todas as drogas orais foram iniciadas nas primeiras vinte e quatro horas após a revascularização do enxerto. Trocas na terapia imunossupressora foram realizadas com base na falta de eficácia do regime imunossupressor ou na ocorrência de eventos adversos.

Nenhuma profilaxia farmacológica contra a infecção por CMV foi utilizada, sendo que foi realizada terapia preemptiva com monitorização semanal da replicação viral de CMV através da antigenemia pp65 por 6 meses. Todos os pacientes receberam nistatina oral profilática por 30 dias como profilaxia de infecções fúngicas. Todos os pacientes receberam profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim por pelo menos 6 meses e que foi mantido continuamente na ausência de ocorrência de eventos adversos, como profilaxia de *Pneumocystis jirovecii* ou de infecção do trato urinário.

2.2. Parâmetros de eficácia

A falha de tratamento foi definida como um desfecho composto de primeiro episódio de rejeição aguda comprovada por biópsia (RACB \geq 1A, de acordo com a classificação de Banff 2009), perda do enxerto, óbito ou perda de seguimento.(108) Os episódios de rejeição aguda tratada incluíram aqueles eventos de disfunção aguda do enxerto sem confirmação histológica ou com confirmações limítrofes e que receberam pelo menos 3 dias de tratamento com metilprednisolona 500 mg/d.

Os anticorpos anti-HLA foram detectados utilizando ensaios mistos e únicos disponíveis comercialmente, de acordo com a orientação dos fabricantes (LABScreen, One Lambda Inc./ThermoFisher, Canoga Park, CA, USA). Os *dn*DSA foram definidos como anticorpos contra o HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQ e -DP específicos

contra o doador com intensidade MFI > 300 que não eram detectados no soro pré-transplante e que foram detectados na visita de 60 meses. Todos os doadores e receptores foram tipificados para HLA-A, B e DRB1 utilizando sequenciamento de DNA de baixa/média resolução (One Lambda/ThermoFisher, Canoga Park, CA, USA). A tipificação de outros *loci* foi realizada de acordo com a detecção de anticorpos outros além de HLA-A, B e DRB1.

A função renal foi analisada com base na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e sua evolução em 5 anos. TFGe foi calculada utilizando a equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) nos meses 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 e 60 após o transplante.(109) TFGE foi calculada na visita de 60 meses também com a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).(110) Proteinúria foi quantificada de acordo com a razão proteína/creatinina em amostra isolada de urina nos meses 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 e 60 após o transplante.

2.3. Análise estatística

As variáveis contínuas foram resumidas em valores médios e desvios padrão e comparadas por meio de análise de variância (ANOVA) complementada pelo teste de Tukey. As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens e comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando aplicável. A incidência cumulativa de falha do tratamento e primeiro episódio de rejeição aguda comprovada por biópsia (RACB) foram calculados usando a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier e as diferenças entre os grupos foram avaliadas usando o teste de log-rank. A TFGe foi analisada primariamente na população com intenção de tratar (*intention-to-treat population*, ITT; pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose das drogas do estudo) e também na população por protocolo (*per-protocol population*, PP; pacientes randomizados que estavam recebendo o esquema inicial de medicamentos ao final dos 60 meses), sem e com análise de sensibilidade, através da imputação da última creatinina observada para os pacientes que morreram ou perderam o seguimento e zero para aqueles que perderam o enxerto antes dos 60 meses.(111) As evoluções médias da TFGe dos grupos ao longo do tempo foram comparadas usando ANOVA para medidas repetidas, seguido por correção de Bonferroni para manter o nível de significância global. Os testes estatísticos foram

realizados com o SPSS versão 24 (IBM Company, Chicago, IL, EUA) e as diferenças com um valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

4. RESULTADOS

Foram avaliados 397 pacientes, randomizados 300 e 288 foram transplantados e receberam as combinações de drogas em estudo (r-ATG/EVR = 85, BAS/EVR = 102 e BAS/MPS = 101), entre Julho de 2011 e Maio de 2013 no estudo original.(105) As visitas de 60 meses foram finalizadas em Junho de 2018. A disposição de pacientes ao final de 1 e 5 anos de seguimento é mostrada na **Figura 1**. Não houve diferenças na proporção de pacientes que completaram 5 anos de seguimento (79 vs. 76 vs. 74%, respectivamente).

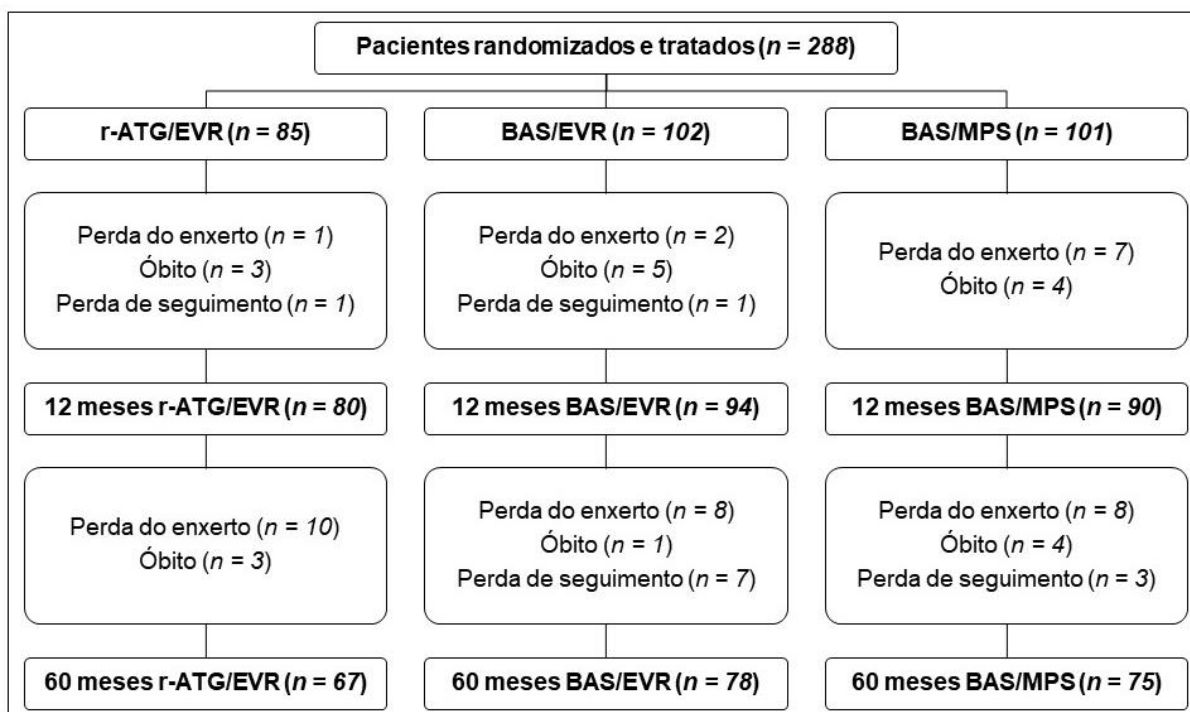


Figura 1. Disposição de pacientes ao final de 12 e 60 meses de seguimento.

4.1. Demografia

As características demográficas da população são apresentadas na **Tabela 1**. A única diferença estatisticamente significativa foi média de creatinina final dos doadores falecidos mais elevada no grupo r-ATG/EVR ($2,2 \pm 2,2$ vs. $1,6 \pm 1,1$ vs. $1,6 \pm 1,3$, $p = 0,024$, sendo $p = 0,042$ para a comparação r-ATG/EVR vs. BAS/EVR).

Tabela 1. Características demográficas da população.

Variáveis	r-ATG/EVR (n = 85)	BAS/EVR (n = 102)	BAS/MPS (n = 101)
Idade do receptor, anos, média ± DP	43,7 ± 13,6	45,1 ± 14,0	44,8 ± 12,2
Sexo do receptor, masculino, n (%)	54 (63)	68 (67)	68 (67)
Etnia do receptor, caucasiano, n (%)	41 (48)	51 (50)	55 (54)
IMC, kg/m ² , média ± DP	24,5 ± 3,5	24,5 ± 4,1	24,6 ± 4,1
Causa da doença renal crônica, n (%)			
Glomerulonefrite	13 (15)	15 (15)	9 (9)
Hipertensão	9 (11)	7 (7)	12 (12)
Diabetes Mellitus	7 (8)	6 (6)	17 (17)
Indeterminada	33 (39)	46 (45)	38 (37)
Outras	23 (27)	28 (27)	25 (25)
Tempo em diálise, meses, média ± DP	37,1 ± 30,9	42,2 ± 42,2	43,8 ± 38,7
Tipo de tratamento, hemodiálise, n (%)	78 (92)	97 (95)	93 (92)
Mismatches HLA, média ± DP	2,6 ± 1,2	2,7 ± 1,2	2,7 ± 1,2
Zero mismatches HLA-DR, n (%)	65 (76)	70 (69)	65 (64)
Painel de reatividade de linfócitos, %, média ± DP			
Classe I	3,2 ± 8,1	1,2 ± 4,9	3,3 ± 10,5
Classe II	1,5 ± 6,5	1,1 ± 5,1	1,1 ± 10,2
Idade do doador, anos, média ± DP	39,9 ± 11,4	42,6 ± 12,1	40,8 ± 11,3
Sexo do doador, masculino, n (%)	52 (61)	58 (57)	62 (61)
Etnia do doador, caucasiano, n (%)	50 (59)	55 (54)	57 (56)
Tipo de doador, n (%)			
Vivo	18 (21)	36 (35)	36 (36)
Falecido	67 (79)	66 (65)	65 (64)
Creatinina final, mg/dL, média ± DP ¹	2,2 ± 2,2	1,6 ± 1,1	1,6 ± 1,3
História de hipertensão arterial, n (%)	11 (16)	17 (26)	15 (23)
Óbito por acidente cerebrovascular, n (%)	28 (42)	35 (53)	34 (52)
Tempo de isquemia fria, horas, média ± DP	21,4 ± 5,0	20,6 ± 4,7	20,5 ± 4,7
KDPI, %, média ± DP	43,8 ± 23,0	53,4 ± 23,8	48,9 ± 23,9

BAS: basiliximabe, DP: desvio padrão, EVR: everolimo, HLA: antígenos leucocitários humanos, IMC: índice de massa corpórea, KDPI: *Kidney Donor Profile Index*, MPS: micofenolato de sódio, r-ATG: globulina antitimocitária, TAC: tacrolimo.

¹ p = 0,024 (r-ATG/EVR vs. BAS/EVR p = 0,042).

4.2. Imunossupressão

As médias de concentração sanguínea de TAC se mantiveram no limite superior estabelecido no protocolo nos grupos r-ATG/EVR e BAS/EVR, mas foram consistentemente menores do que a média observada no grupo BAS/MPS. Ao final de 5 anos, as concentrações sanguíneas de TAC foram $5,2 \pm 2,2$, $5,7 \pm 2,4$, e $7,2 \pm 2,5$ ng/ml ($p < 0,001$), com uma maior proporção de pacientes com concentrações acima da faixa terapêutica desejada nos grupos contendo everolimo na população por ITT ($34,1$ vs. $40,2$ vs. $23,8\%$, $p = 0,042$), mas não na PP ($30,3$ vs. $33,8$ vs. $25,3\%$, $p = 0,508$), respectivamente. A evolução da concentração sanguínea de TAC é apresentada na **Figura 2**.

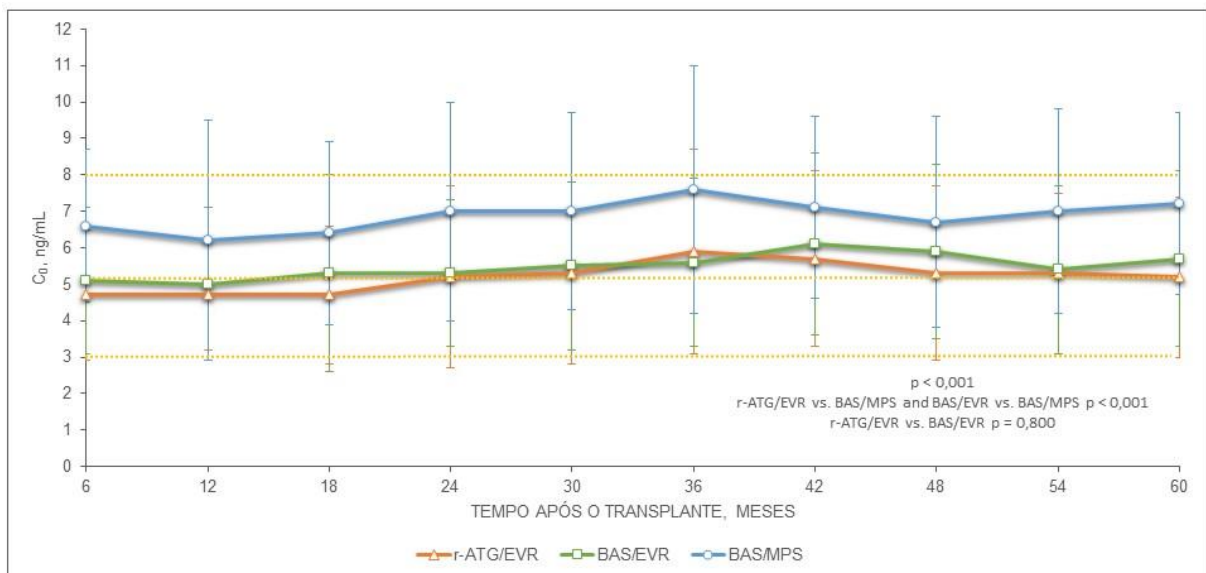


Figura 2. Evolução da concentração sanguínea de tacrolimo em 60 meses.

Nota: as linhas tracejadas em amarelo se referem à faixa terapêutica de tacrolimo para os grupos contendo everolimo (3 a 5 ng/mL) e micofenolato (3 a 8 ng/mL).

A concentração sanguínea média de EVR se manteve ao redor de 6 ng/mL em ambos os grupos, com uma concentração significativamente maior no grupo BAS/EVR apenas no mês 60. A evolução da concentração sanguínea de EVR é apresentada na **Figura 3**. As concentrações de TAC e EVR em cada visita estão detalhadas na **Tabela 2**.

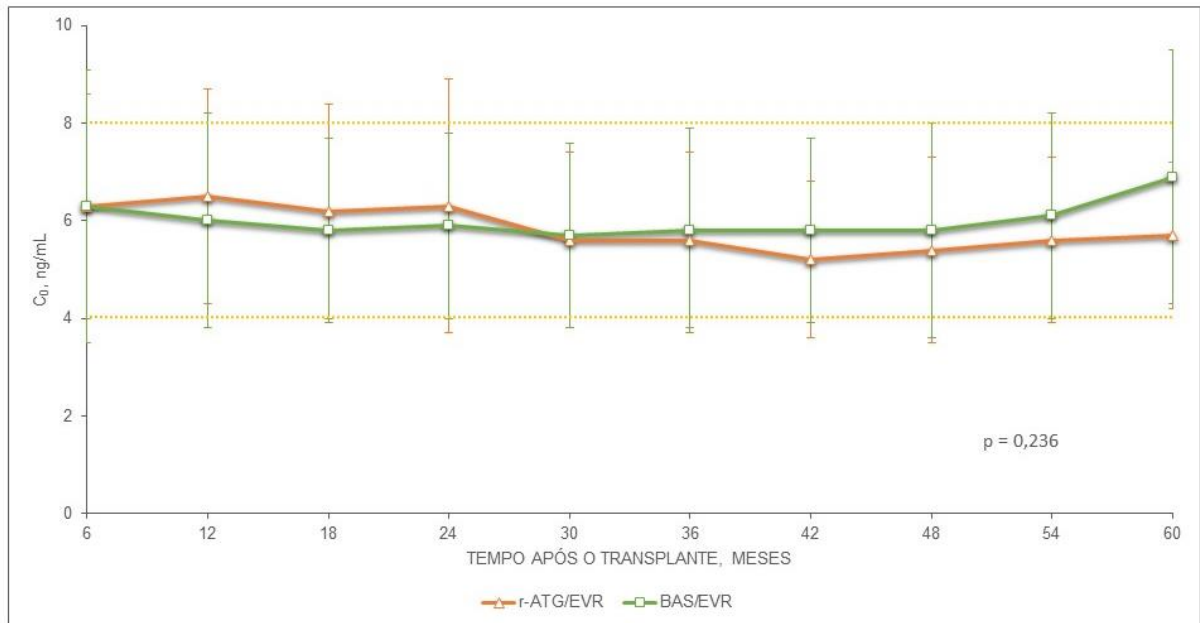


Figura 3. Evolução da concentração sanguínea de everolimo em 60 meses.

Nota: as linhas tracejadas em amarelo se referem à faixa terapêutica de everolimo (4 a 8 ng/mL).

Tabela 2. Evolução da concentração sanguínea de tacrolimo e everolimo na população por intenção de tratamento (ITT).

Variáveis*	r-ATG/EVR	BAS/EVR	BAS/MPS	p
Mês 6				
TAC ¹	4,7 ± 1,8	5,1 ± 2,0	6,6 ± 2,1	< 0,001
EVR	6,3 ± 2,3	6,3 ± 2,8		0,854
Mês 12				
TAC ¹	4,7 ± 1,5	5,0 ± 2,1	6,2 ± 3,3	< 0,001
EVR	6,5 ± 2,2	6,0 ± 2,2		0,116
Mês 18				
TAC ¹	4,7 ± 1,9	5,3 ± 2,7	6,4 ± 2,5	< 0,001
EVR	6,2 ± 2,2	5,8 ± 1,9		0,238
Mês 24				
TAC ¹	5,2 ± 2,5	5,3 ± 2,0	7,0 ± 3,0	< 0,001
EVR	6,3 ± 2,6	5,9 ± 1,9		0,284
Mês 30				
TAC ¹	5,3 ± 2,5	5,5 ± 2,3	7,0 ± 2,7	< 0,001
EVR	5,6 ± 1,8	5,7 ± 1,9		0,811
Mês 36				
TAC ¹	5,9 ± 2,8	5,6 ± 2,3	7,6 ± 3,4	< 0,001
EVR	5,6 ± 1,8	5,8 ± 2,1		0,670
Mês 42				
TAC ¹	5,7 ± 2,4	6,1 ± 2,5	7,1 ± 2,5	0,002
EVR	5,2 ± 1,6	5,8 ± 1,9		0,058
Mês 48				
TAC ¹	5,3 ± 2,4	5,9 ± 2,4	6,7 ± 2,9	0,005
EVR	5,4 ± 1,9	5,8 ± 2,2		0,291
Mês 54				
TAC ¹	5,3 ± 2,2	5,4 ± 2,3	7,0 ± 2,8	< 0,001
EVR	5,6 ± 1,7	6,1 ± 2,1		0,182
Mês 60				
TAC ¹	5,2 ± 2,2	5,7 ± 2,4	7,2 ± 2,5	< 0,001
EVR	5,7 ± 1,5	6,9 ± 2,6		0,005

BAS: basiliximabe, DP: desvio padrão, EVR: everolimo, MPS: micofenolato de sódio; r-ATG: globulina antitímocitária; TAC: tacrolimo.

* ng/mL, média ± DP.

¹ r-ATG/EVR vs. BAS/MPS e BAS/EVR vs. BAS/MPS p < 0,01.

4.3. Eficácia

Não houve diferença na incidência de falha de tratamento ao final de 5 anos de seguimento (31,8 vs. 40,2 vs. 34,7%, $p = 0,468$) enquanto desfecho combinado ou na análise dos desfechos individuais de primeiro episódio RACB (15,3 vs. 27,5 vs. 20,8%, $p = 0,128$), perda do enxerto (12,9 vs. 9,8 vs. 14,9%, $p = 0,548$), óbito (7,1 vs. 5,9 vs. 7,9%, $p = 0,848$) ou perda de seguimento (1,2 vs. 7,8 vs. 3,0%, $p = 0,057$), respectivamente. Também não houve diferença na ocorrência de primeiro episódio de rejeição aguda tratada (30,6 vs. 44,1 vs. 35,6%, $p = 0,151$) ou no número médio de episódios de tratamento entre os pacientes que apresentaram rejeição (1,4 vs. 1,6 vs. 1,4 episódios, $p = 0,590$). As causas de perda do enxerto ou morte foram típicas da população de transplantados, sem desequilíbrios significativos entre os grupos. Os resultados relacionados à eficácia de tratamento bem como as causas de perda do enxerto e óbito estão apresentados na **Tabela 3**.

A incidência de anticorpos HLA específicos contra o doador *de novo* (*dnDSA*) ao final de 5 anos não foi diferente entre os grupos (6,5 vs. 11,7 vs. 4,0%, $p = 0,185$), sendo que destes, dois pacientes no grupo r-ATG/EVR e cinco no grupo BAS/EVR haviam apresentado episódios de rejeição aguda. A maioria dos anticorpos detectados apresentavam MFI entre 300 e 1500, sendo apenas quatro pacientes no grupo BAS/EVR com *dnDSA* com MFI acima de 1500, três contra o HLA-DQ e um HLA-DP. Entre os quatro pacientes no grupo r-ATG/EVR que apresentaram *dnDSA* na visita de 60 meses, nenhum deles apresentava esse anticorpo detectado na visita de 12 meses; no grupo BAS/EVR entre os nove pacientes com *dnDSA* em 5 anos, dois (22%) deles já apresentavam esse mesmo anticorpo detectado ao final do primeiro ano com MFI menor que 1500; já no grupo BAS/MPS, um paciente entre os três (33%) com *dnDSA* em 60 meses apresentava o mesmo anticorpo com 12 meses de seguimento. Os dados sobre a incidência de *dnDSA* estão sumarizados na **Tabela 4**.

Não houve diferenças na incidência cumulativa de sobrevida livre do primeiro episódio de RACB (**Figura 4**) ou rejeição aguda tratada (**Figura 5**). As curvas de sobrevida em 5 anos do paciente (92,9 vs. 94,1 vs. 92,1%, $p = 0,854$, **Figura 6**), do enxerto (78,8 vs. 76,5 vs. 74,3%, $p = 0,697$) e do enxerto censurada por óbito (87,1 vs. 90,2 vs. 85,1%, $p = 0,498$, **Figura 7**) também foram comparáveis entre os grupos e encontram-se apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 3. Parâmetros de eficácia 5 anos após o transplante.

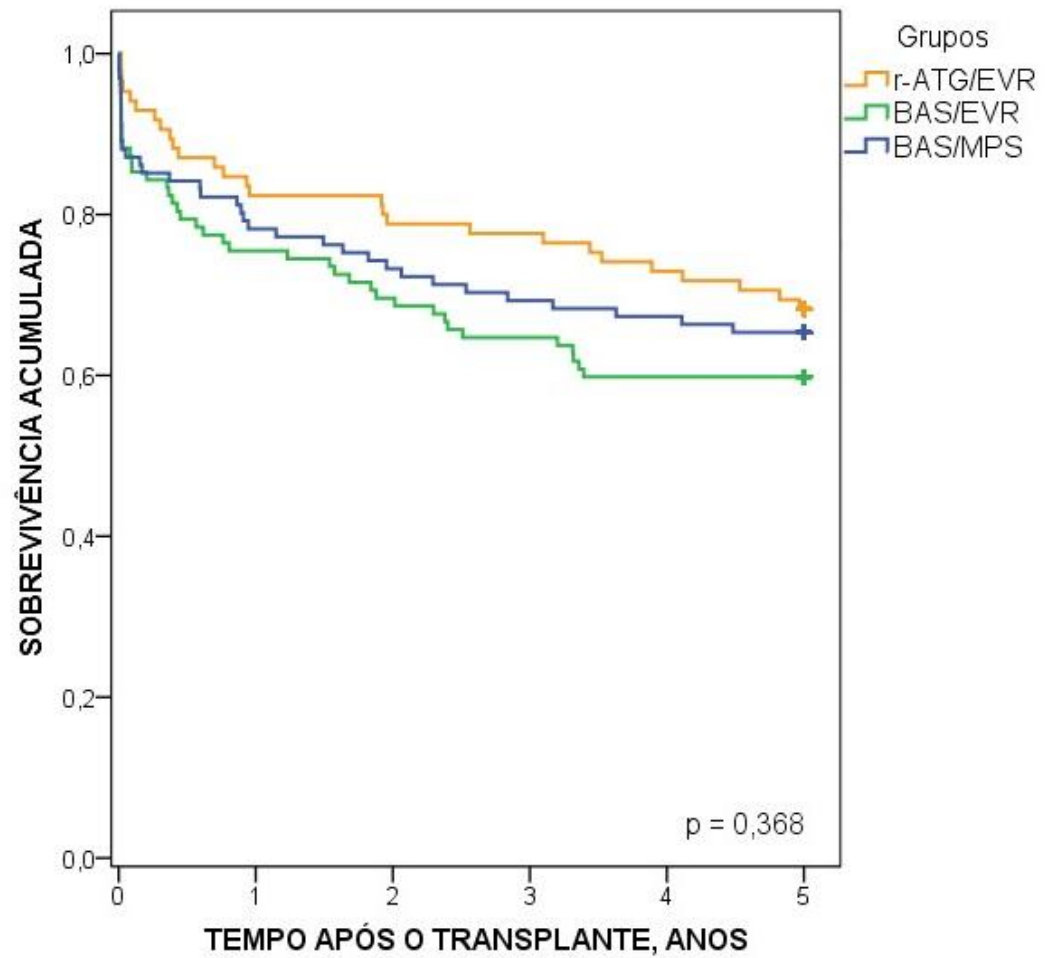
Parâmetros	r-ATG/EVR (n = 85)	BAS/EVR (n = 102)	BAS/MPS (n = 101)
Falha de tratamento, n (%)	27 (31,8)	41 (40,2)	35 (34,7)
Primeiro episódio de RACB, n (%)	13 (15,3)	28 (27,5)	21 (20,8)
Perda do enxerto, n (%)	11 (12,9)	10 (9,8)	15 (14,9)
Rejeição aguda	1	3	5
IFTA imunológica	6	4	2
IFTA não-imunológica	2	0	1
GESF	0	0	2
Outros	2	3	5
Óbito do paciente, n (%)	6 (7,1)	6 (5,9)	8 (7,9)
Infecção	2	6	5
Cardiovascular	1	0	2
Neoplasia	1	0	1
Outros	2	0	0
Perda de seguimento, n (%)	1 (1,2)	8 (7,8)	3 (3,0)
Primeiro episódio de rejeição aguda tratada, n (%)	26 (30,6)	45 (44,1)	36 (35,6)
Todos os episódios de rejeição aguda tratados, n	37	73	52
Média de episódios tratados por paciente	1,4	1,6	1,4
Rejeições clínicas	7	14	14
Alterações <i>borderline</i>	12	19	12
IA	4	17	11
IB	7	14	5
IIA	5	7	6
IIB	1	1	2
Rejeição aguda mediada por anticorpos	1	0	1
Alterações mediadas por anticorpos (mistas)	0	1	1
Tratamento de rejeição aguda			
Metilprednisolona	33	63	39
Globulina antitimocitária	3	10	11
Plasmaferese + imunoglobulina	0	0	1
Imunoglobulina	1	0	1
Incidência de <i>dn</i> DSA, n (%)*	4 (6,5)	9 (11,7)	3 (4,0)
MFI 300 a 1500	4	5	3
MFI > 1500	0	4	0

BAS: basiliximabe, EVR: everolimo, GESF: glomeruloesclerose segmentar e focal, IFTA: fibrose intersticial e atrofia tubular, MPS: micofenolato de sódio, TAC: tacrolimo.

Tabela 4 Incidência de *dn*DSA em 5 anos.

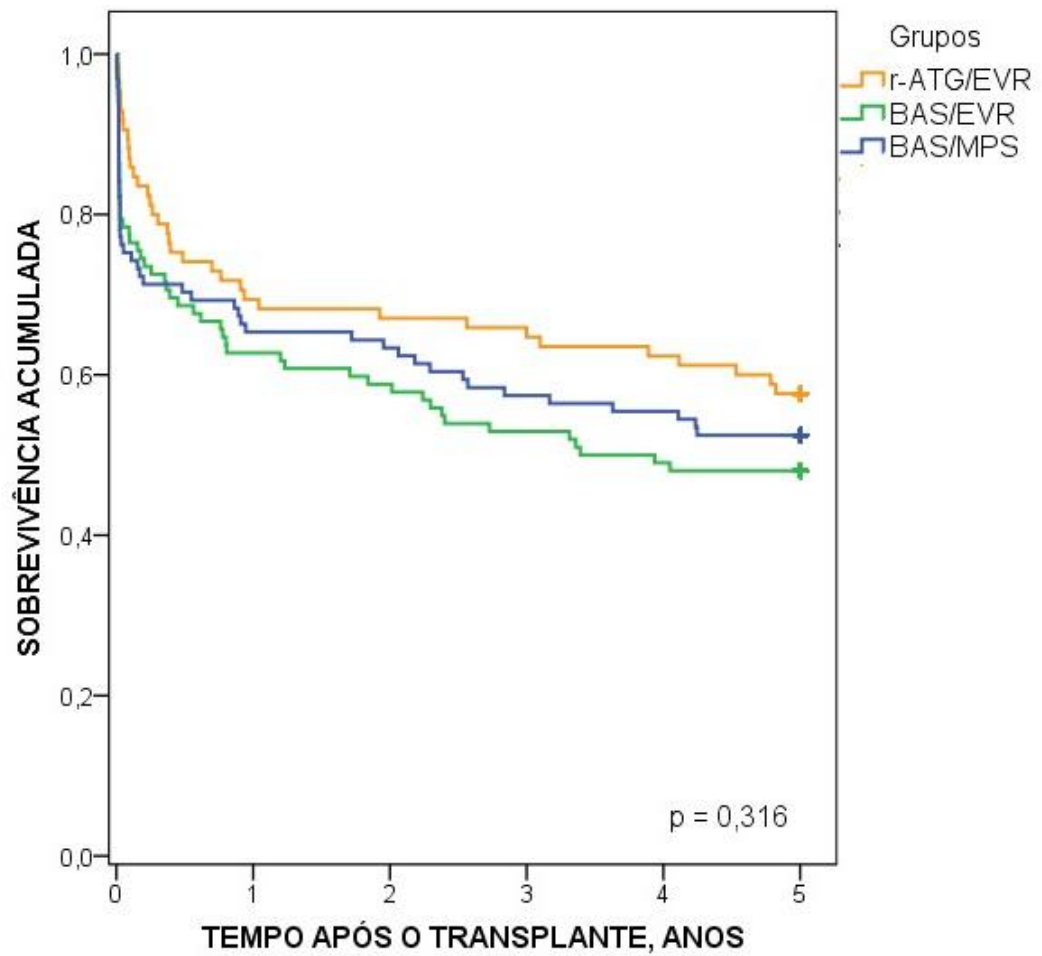
Parâmetros	r-ATG/EVR (n = 62)	BAS/EVR (n = 77)	BAS/MPS (n = 75)
Incidência de <i>dn</i> DSA, n (%)	4 (6,5)	9 (11,7)	3 (4,0)
MFI 300 a 1500	4	5	3
MFI > 1500	0	4	0
Rejeição aguda tratada, n (%) *	2 (50)	5 (55,5)	0
Detecção do anticorpo em 12 meses, n (%)*	0	2 (22,2)	1 (33,3)

* Avaliado entre os pacientes com *dn*DSA em 5 anos, *dn*DSA: anticorpos específicos contra o doador *de novo*, BAS: basiliximabe, EVR: everolimo, MFI: intensidade média de fluorescência, MPS: micofenolato de sódio, TAC: tacrolimo.



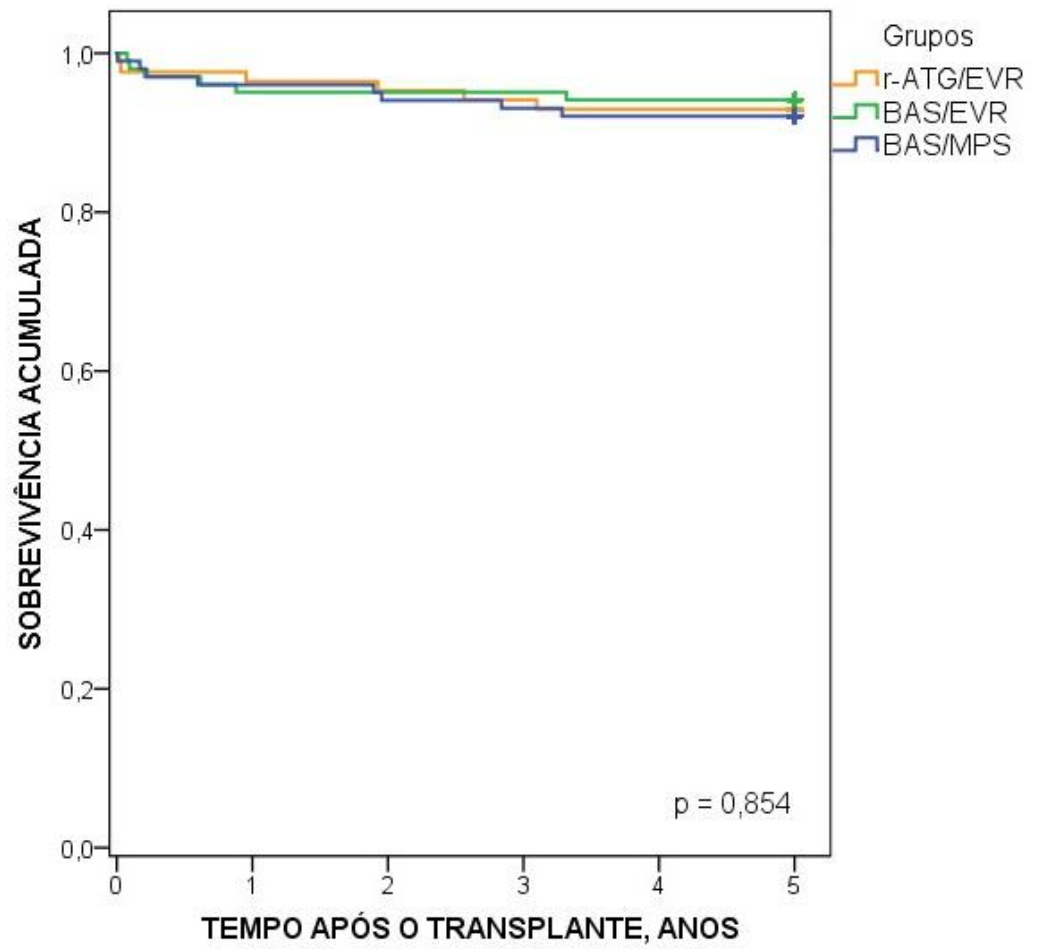
	NÚMERO EM RISCO					
r-ATG/EVR	85	70	67	66	62	58
BAS/EVR	102	77	71	66	61	61
BAS/MPS	101	79	74	70	68	66

Figura 4. Sobrevida livre de primeiro episódio de rejeição aguda comprovada por biópsia, censurado por perda do enxerto, óbito e perda de seguimento.



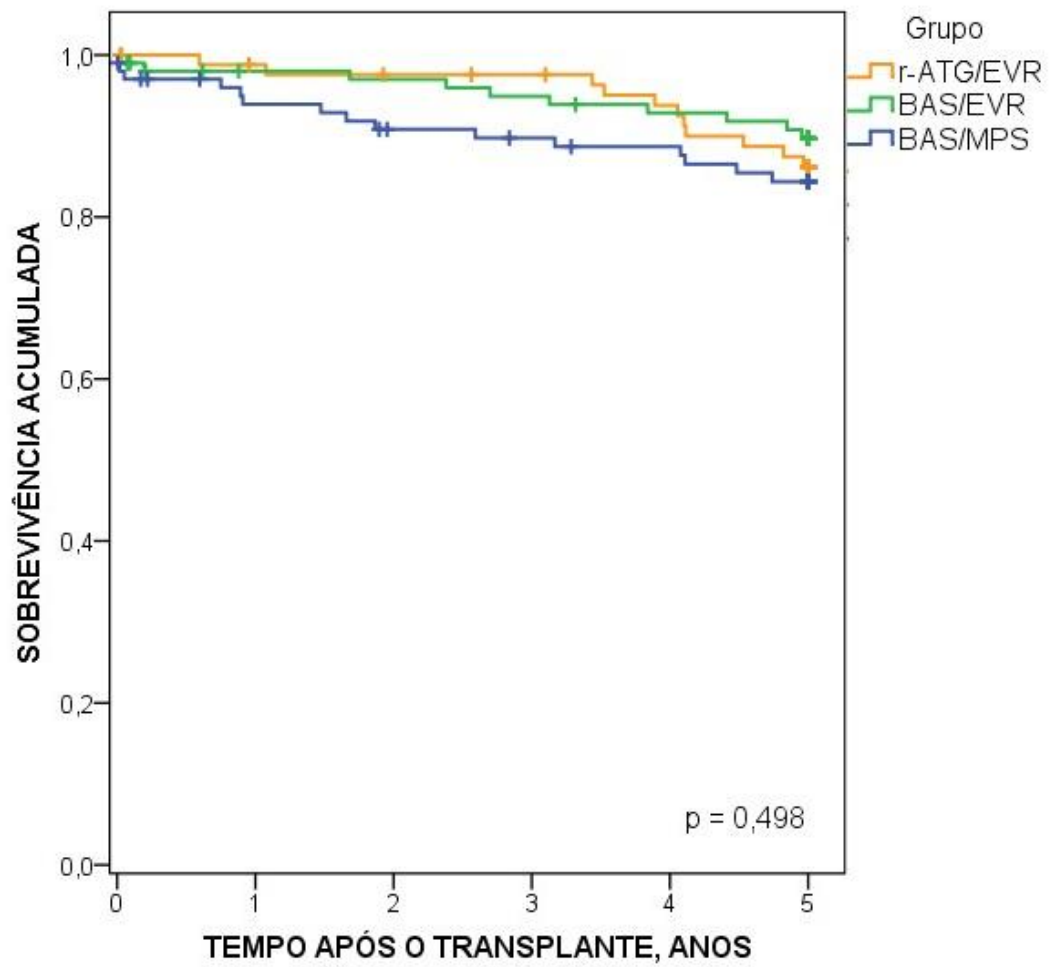
	NÚMERO EM RISCO					
	0	1	2	3	4	5
r-ATG/EVR	85	59	57	56	53	49
BAS/EVR	102	64	60	54	50	49
BAS/MPS	101	66	64	58	56	53

Figura 5. Sobrevida livre de primeiro episódio de rejeição aguda tratada, censurado por perda do enxerto, óbito e perda de seguimento.



	NÚMERO EM RISCO					
r-ATG/EVR	85	82	81	80	79	79
BAS/EVR	102	97	97	97	96	96
BAS/MPS	101	97	95	94	93	93

Figura 6. Sobrevida do paciente em 5 anos.



	NÚMERO EM RISCO					
	0	1	2	3	4	5
r-ATG/EVR	85	81	79	78	74	68
BAS/EVR	102	95	94	92	89	86
BAS/MPS	101	91	86	84	82	78

Figura 7. Sobrevida do enxerto censurada por óbito do paciente em 5 anos.

Tabela 5. Desfechos em 5 anos após o transplante.

Sobrevida em 5 anos (%)	r-ATG/EVR (n = 85)	BAS/EVR (n = 102)	BAS/MPS (n = 101)
Sobrevida livre de RACB	68.2	59.8	65.3
Sobrevida livre de rejeição aguda tratada	57.3	48.0	52.5
Sobrevida do enxerto	78.8	76.5	74.3
Sobrevida do enxerto censurada por óbito	87.1	90.2	85.1
Sobrevida do paciente	92.9	94.1	92.1

BAS: basiliximab, EVR: everolimo, MPS: micofenolato de sódio, r-ATG: globulina antitimocitária, TAC: tacrolimo.

4.4. Função renal

A evolução da função renal em 5 anos foi comparável entre os grupos utilizando análise de sensibilidade, tanto na população por intenção de tratamento (**Figura 8**) como na população por protocolo (**Figura 9**). Na análise sem imputações, o grupo BAS/EVR tem pior evolução da função renal na população por ITT ($p = 0,003$, sendo $p = 0,002$ para a comparação BAS/EVR vs. BAS/MPS, **Figura 10**), mas não houve diferença na população PP (**Figura 11**). As médias da TFG_e em cada visita, com e sem imputações, nas populações por ITT e PP, são apresentadas na **Tabela 6**. Ao final de 5 anos, a média da TFG_e na análise de sensibilidade foi menor no grupo BAS/EVR na população por ITT ($45,2 \pm 29,3$ vs. $41,5 \pm 24,3$ vs. $51,6 \pm 32,2$ ml/min/1,73m², $p = 0,042$, sendo $p < 0,05$ para a comparação BAS/EVR vs. BAS/MPS), mas não houve diferença estatística na população por PP ($48,2 \pm 29,3$ vs. $44,8 \pm 23,9$ vs. $53,5 \pm 32,9$ ml/min/1,73m², $p = 0,177$). Quando a TFG_e em 60 meses foi calculada pela equação de CKD-EPI com análise de sensibilidade na população por ITT o grupo BAS/EVR apresenta menor função renal ($48,9 \pm 32,4$ vs. $44,7 \pm 27,0$ vs. $56,2 \pm 35,2$ ml/min/1,73m², $p = 0,034$, sendo $p < 0,05$ para a comparação BAS/EVR vs. BAS/MPS) e não há diferenças na população por PP ($52,2 \pm 32,4$ vs. $48,4 \pm 26,4$ vs. $58,4 \pm 35,9$ ml/min/1,73m², $p = 0,149$).

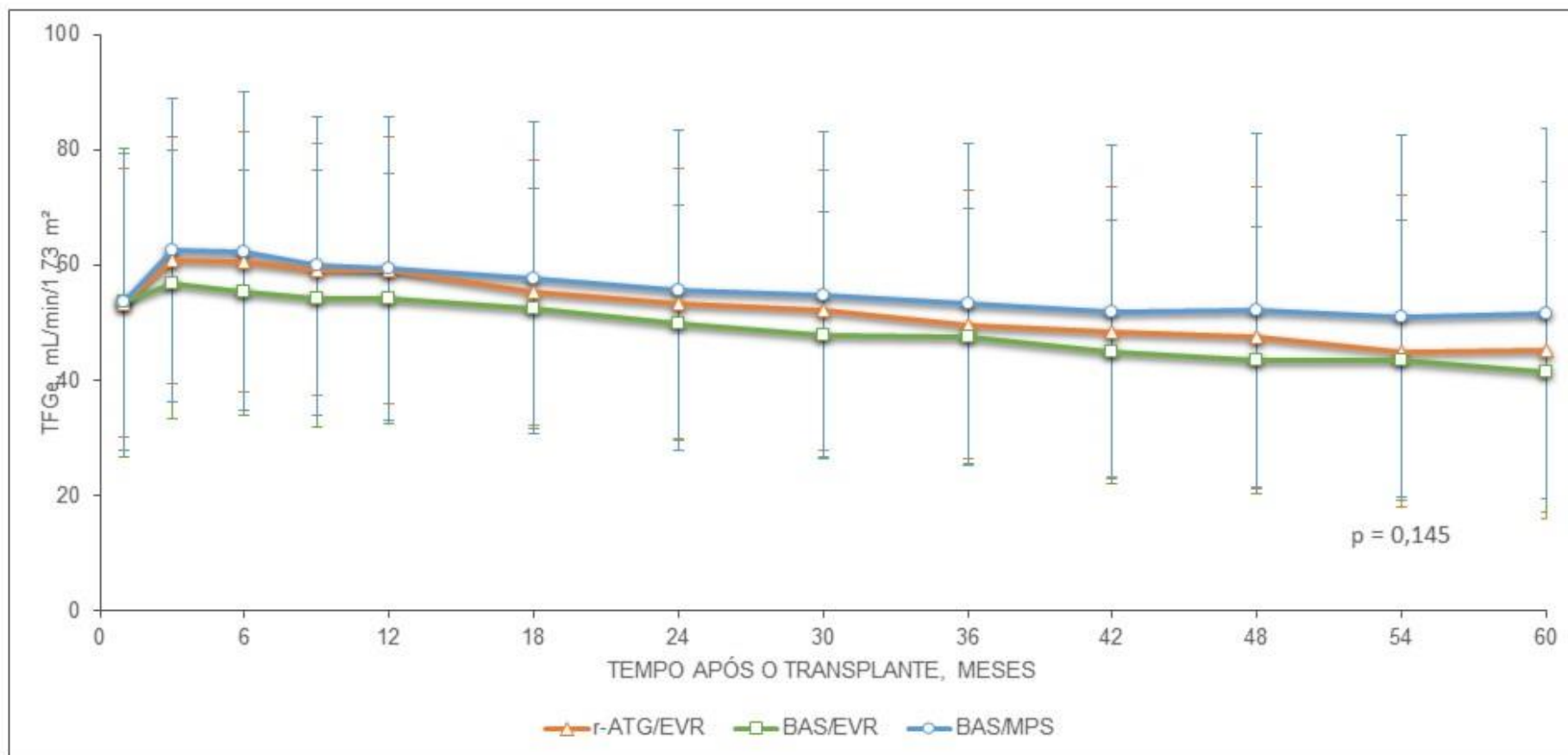


Figura 8. Evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 5 anos na população por intenção de tratamento com análise de sensibilidade.

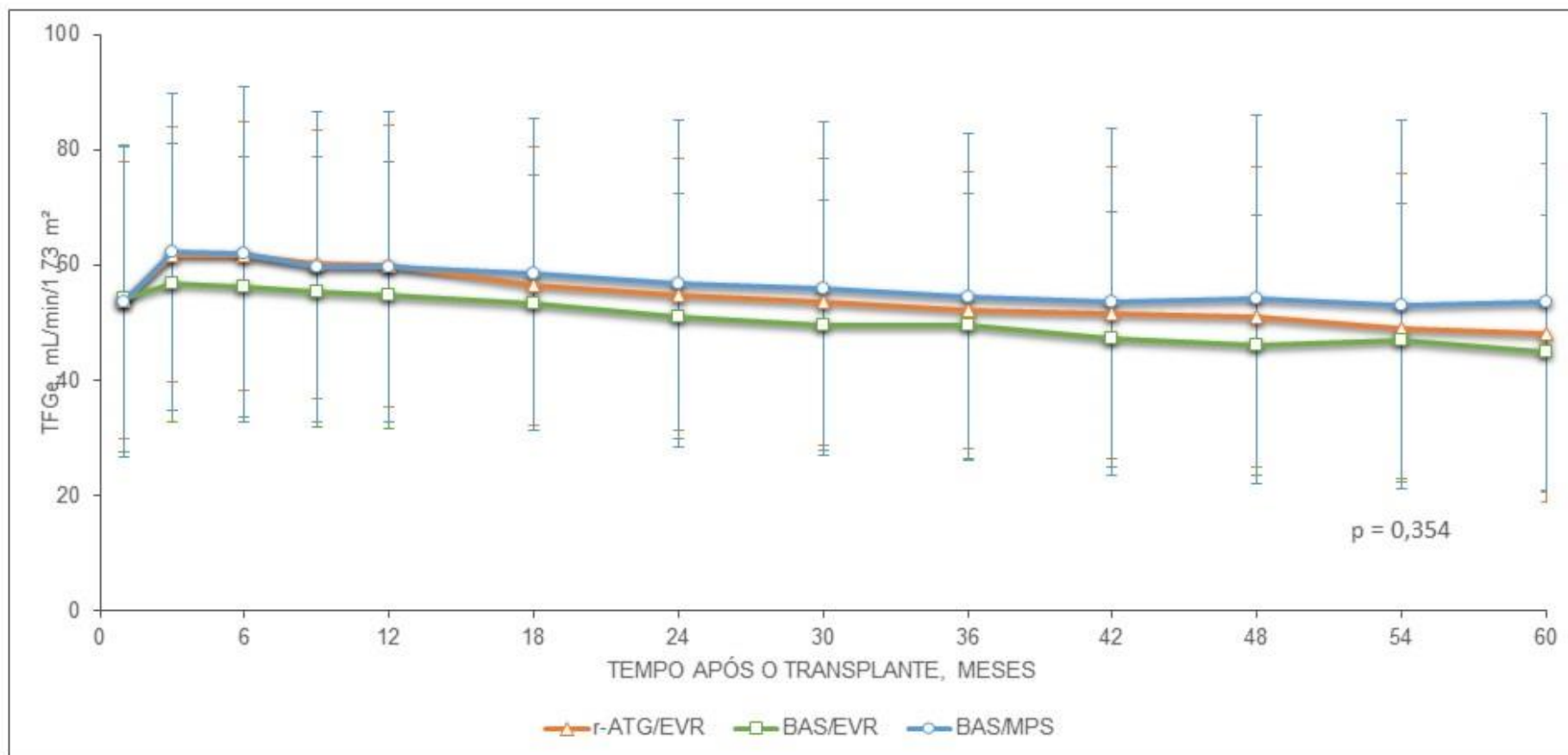


Figura 9. Evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 5 anos na população por protocolo com análise de sensibilidade.

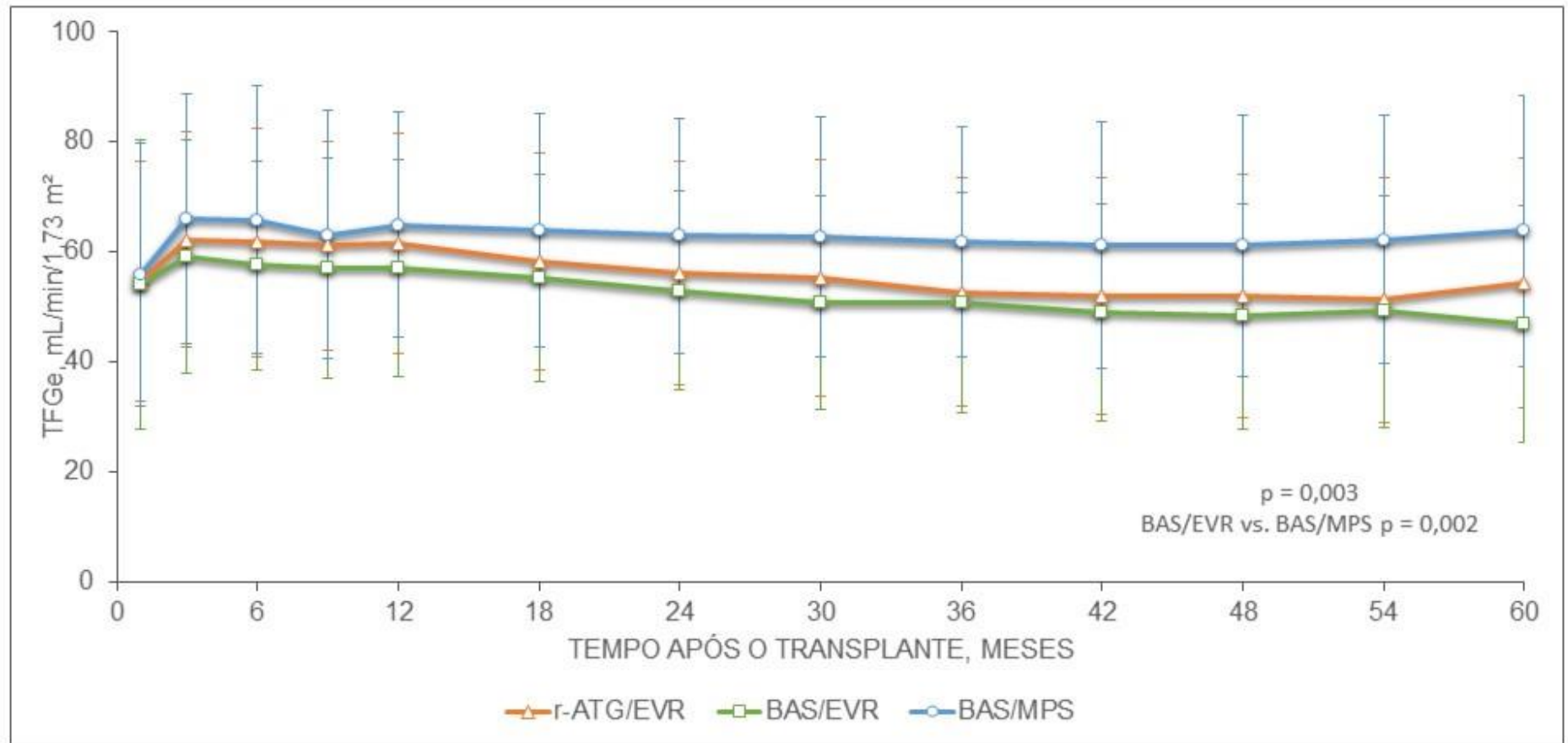


Figura 10. Evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 5 anos na população por intenção de tratamento sem imputações.

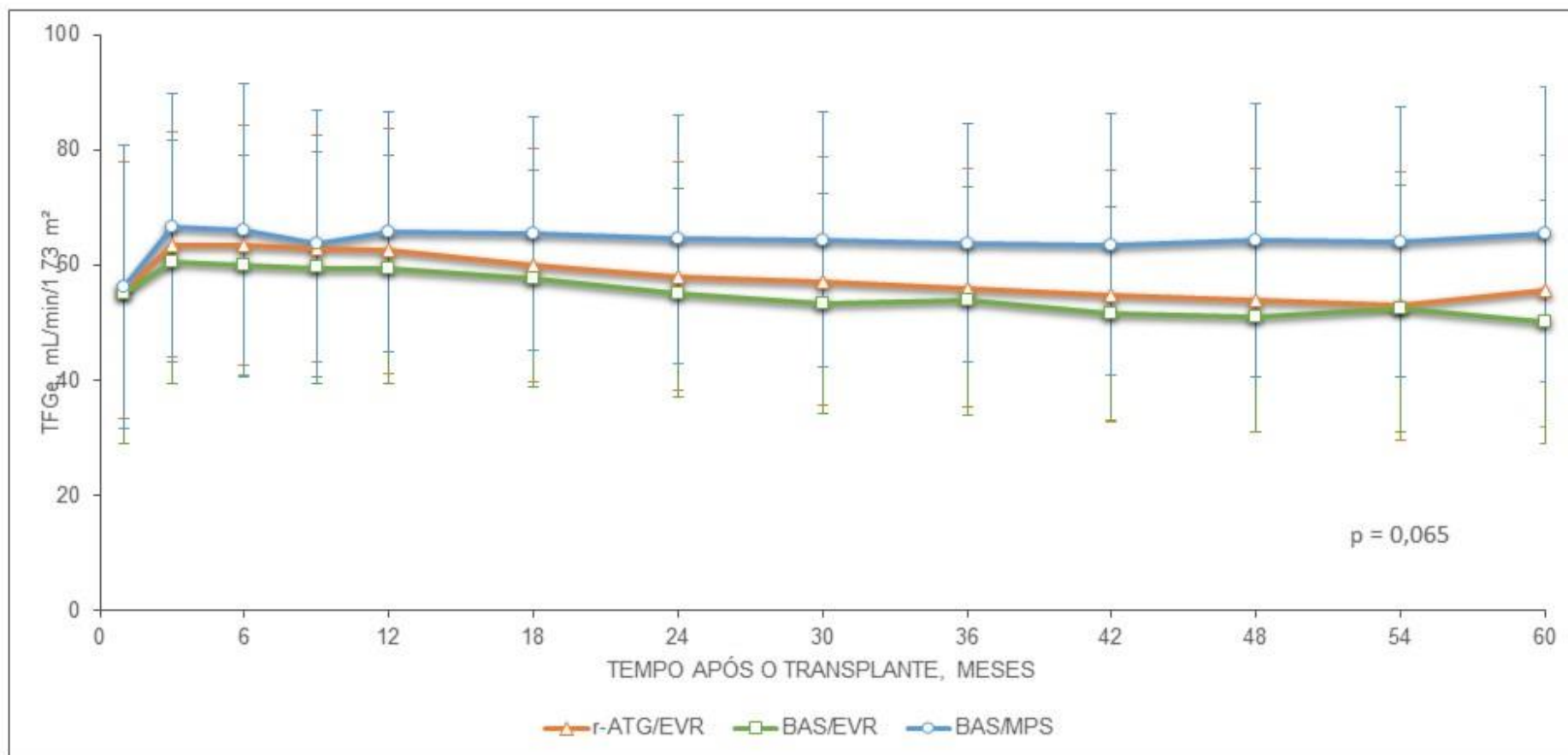


Figura 11. Evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 5 anos na população por protocolo sem imputações.

Tabela 6. Média e desvio padrão da taxa de filtração glomerular estimada durante os 5 anos de seguimento.

Variáveis	r-ATG/EVR	BAS/EVR	BAS/MPS	p
Mês 1				
ITT, sem imputação	54,7 ± 22,0	54,0 ± 26,4	55,9 ± 23,8	0,859
ITT, análise de sensibilidade	53,4 ± 23,2	53,5 ± 26,8	53,7 ± 25,8	0,996
PP, sem imputação	55,7 ± 22,3	55,0 ± 25,9	56,3 ± 24,6	0,948
PP, análise de sensibilidade	54,0 ± 24,0	54,2 ± 26,5	53,6 ± 26,9	0,988
Mês 3				
ITT, sem imputação	62,3 ± 19,5	59,2 ± 21,3	66,1 ± 22,7	0,081
ITT, análise de sensibilidade	60,9 ± 21,4	56,7 ± 23,3	62,6 ± 26,3	0,192
PP, sem imputação	63,6 ± 19,6	60,5 ± 21,1	66,6 ± 23,2	0,252
PP, análise de sensibilidade	61,8 ± 22,1	56,8 ± 24,1	62,3 ± 27,4	0,343
Mês 6				
ITT, sem imputação ¹	61,8 ± 20,8	57,6 ± 19,0	65,8 ± 24,4	0,032
ITT, análise de sensibilidade	60,5 ± 22,5	55,2 ± 21,2	62,4 ± 27,6	0,093
PP, sem imputação	63,4 ± 20,9	60,0 ± 19,1	66,1 ± 25,4	0,259
PP, análise de sensibilidade	61,7 ± 23,2	56,3 ± 22,5	61,9 ± 29,1	0,326
Mês 9				
ITT, sem imputação	61,2 ± 19,0	57,0 ± 20,1	63,2 ± 22,7	0,116
ITT, análise de sensibilidade	59,2 ± 21,8	54,3 ± 22,2	59,9 ± 25,9	0,191
PP, sem imputação	62,8 ± 19,6	59,5 ± 20,2	63,7 ± 23,2	0,485
PP, análise de sensibilidade	60,1 ± 23,2	55,4 ± 23,5	59,6 ± 26,9	0,453
Mês 12				
ITT, sem imputação ¹	61,6 ± 20,1	57,1 ± 19,7	65,0 ± 20,5	0,030
ITT, análise de sensibilidade	59,0 ± 23,1	54,1 ± 21,8	59,4 ± 26,2	0,228
PP, sem imputação	62,5 ± 21,2	59,4 ± 19,8	65,8 ± 20,7	0,194
PP, análise de sensibilidade	59,8 ± 24,4	54,9 ± 23,1	59,6 ± 26,8	0,410
Mês 18				
ITT, sem imputação ¹	58,3 ± 19,7	55,2 ± 18,7	64,0 ± 21,2	0,012

ITT, análise de sensibilidade	55,3 ± 23,0	52,5 ± 20,8	57,8 ± 27,0	0,286
PP, sem imputação	59,9 ± 20,3	57,7 ± 18,8	65,5 ± 20,3	0,065
PP, análise de sensibilidade	56,4 ± 24,2	53,5 ± 22,1	58,5 ± 27,1	0,454
Mês 24				
ITT, sem imputação ¹	56,2 ± 20,4	53,0 ± 18,0	62,9 ± 21,4	0,004
ITT, análise de sensibilidade	53,3 ± 23,4	49,9 ± 20,4	55,6 ± 27,8	0,244
PP, sem imputação ¹	58,1 ± 19,8	55,1 ± 18,1	64,5 ± 21,6	0,022
PP, análise de sensibilidade	54,8 ± 23,6	51,1 ± 21,1	56,9 ± 28,3	0,357
Mês 30				
ITT, sem imputação ¹	55,3 ± 21,5	50,9 ± 19,5	62,8 ± 22,0	0,001
ITT, análise de sensibilidade	52,2 ± 24,2	48,0 ± 21,3	54,7 ± 28,3	0,152
PP, sem imputação ¹	57,2 ± 21,5	53,3 ± 19,2	64,4 ± 22,1	0,010
PP, análise de sensibilidade	53,6 ± 24,9	49,9 ± 21,7	55,8 ± 28,9	0,312
Mês 36				
ITT, sem imputação ²	52,7 ± 20,8	50,9 ± 20,0	61,9 ± 20,8	0,001
ITT, análise de sensibilidade	49,6 ± 23,2	47,6 ± 22,2	53,3 ± 27,8	0,250
PP, sem imputação ¹	56,0 ± 20,6	53,8 ± 19,9	63,9 ± 20,6	0,014
PP, análise de sensibilidade	52,2 ± 23,9	49,5 ± 22,9	54,6 ± 28,3	0,459
Mês 42				
ITT, sem imputação ²	52,1 ± 21,6	49,0 ± 19,7	61,1 ± 22,4	0,001
ITT, análise de sensibilidade	48,4 ± 25,2	44,9 ± 22,7	52,0 ± 28,9	0,151
PP, sem imputação ¹	54,7 ± 21,8	51,5 ± 18,6	63,6 ± 22,8	0,005
PP, análise de sensibilidade	51,7 ± 25,3	47,1 ± 22,0	53,6 ± 30,0	0,302
Mês 48				
ITT, sem imputação ²	51,9 ± 22,1	48,3 ± 20,4	61,2 ± 23,8	0,001
ITT, análise de sensibilidade	47,6 ± 26,1	43,5 ± 23,2	52,1 ± 30,8	0,077
PP, sem imputação ²	54,0 ± 22,8	51,1 ± 19,9	64,2 ± 23,7	0,004
PP, análise de sensibilidade	51,0 ± 26,1	46,1 ± 22,5	54,1 ± 31,9	0,196

Mês 54				
ITT, sem imputação ²	51,3 ± 22,3	49,2 ± 21,2	62,3 ± 22,6	0,001
ITT, análise de sensibilidade	45,1 ± 27,1	43,5 ± 24,2	51,1 ± 31,3	0,128
PP, sem imputação ²	52,9 ± 23,2	52,4 ± 21,3	64,0 ± 23,4	0,009
PP, análise de sensibilidade	49,1 ± 26,7	46,9 ± 23,9	53,1 ± 32,0	0,378
Mês 60				
ITT, sem imputação ²	54,4 ± 22,7	46,9 ± 21,4	63,8 ± 24,6	< 0,001
ITT, análise de sensibilidade ¹	45,2 ± 29,3	41,5 ± 24,3	51,6 ± 32,2	0,042
PP, sem imputação ¹	55,5 ± 23,5	50,2 ± 21,2	65,4 ± 25,5	0,002
PP, análise de sensibilidade	48,2 ± 29,3	44,8 ± 23,9	53,5 ± 32,9	0,177

BAS: basiliximabe, EVR: everolimo, ITT: população por intenção de tratamento, MPS: micofenolato de sódio, PP: população por protocolo, r-ATG: globulina antitimocitária, TAC: tacrolimo.

¹ BAS/EVR vs. BAS/MPS $p < 0,05$

² r-ATG/EVR vs. BAS/MPS e BAS/EVR vs. BAS/MPS $p < 0,05$

Em 60 meses, a proteinúria média ($0,34 \pm 0,48$ vs. $0,56 \pm 0,69$ vs. $0,31 \pm 0,55$ g/g, $p = 0,066$) e a incidência de relação proteína-creatinina acima de 0,5 g/g (25,5 vs. 35,8 vs. 15,2%, $p=0,065$) não foram diferentes entre os grupos. A incidência razão proteína-creatinina entre 0,3 a 3 g/g foi maior no grupo BAS/EVR (29,8 vs. 41,9 vs. 23,9, $p = 0,022$). Nenhum paciente apresentava proteinúria nefrótica ao final de 5 anos de seguimento. Esses dados são apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Proteinúria em 60 meses.

Variáveis	r-ATG/EVR (n = 47)	BAS/EVR (n = 53)	BAS/MPS (n = 46)	p
P/C, g/g, média ± DP	0,34 ± 0,48	0,56 ± 0,69	0,31 ± 0,55	0,066
Faixa de proteinúria, n (%)				0,022
P/C < 0,3 g/g	33 (70,2)	27 (50,9)	35 (76,1)	
P/C 0,3 a 3,0 g/g	14 (29,8)	26 (41,9)	11 (23,9)	

BAS: basiliximabe, DP: desvio padrão, EVR: everolimo, MPS: micofenolato de sódio, r-ATG: globulina antitimocitária, P/C: razão proteína-creatinina urinárias, TAC: tacrolimo.

4.5. Descontinuação do tratamento

A incidência de descontinuação do tratamento não foi significativamente diferente entre os grupos (22,4 vs. 30,4 vs. 17,8%, $p = 0,103$) e está detalhada na **Tabela 8**. No entanto, a taxa de descontinuação no grupo BAS/EVR foi desproporcionalmente mais associada à falta de eficácia do regime. No grupo BAS/MPS, a maioria dos eventos que levaram à interrupção dos medicamentos em estudo foram episódios recorrentes de infecção ou doença por CMV.

Tabela 8. Parâmetros de segurança.

Parâmetros	r-ATG/EVR (n = 85)	BAS/EVR (n = 102)	BAS/MPS (n = 101)
Descontinuação, n (%)	19 (22,4)	31 (30,4)	18 (17,8)
IFTA ou nefrotoxicidade	2	6	1
Falta de eficácia	2	10	0
GESF	2	1	0
Dislipidemia ou cardiovascular	3	2	0
Proteinúria	3	3	0
Pneumopatia	0	2	0
Nefropatia por BKV	0	2	1
Recorrência de CMV	0	0	13
Gestação	1	1	0
Úlceras orais	0	1	0
Edema	1	0	0
Complicações de ferida operatória	1	1	0
MAT ou SHU	2	1	0
Outras	2	1	3
TFGe, ml/min/1,73 m ² , média ± DP*	34,8 ± 27,6	33,8 ± 23,9	42,7 ± 27,7
Primeiro episódio de RACB, n (%)*	5 (26,3)	13 (41,9)	6 (33,3)
Primeiro episódio de rejeição tratada, n (%)*	9 (47,4)	18 (58,1)	9 (50)
Perda do enxerto, n (%)*	5 (26,3)	5 (16,1)	4 (22,2)
Óbito, n (%)*	1 (5,3)	1 (3,2)	2 (11,1)

*Avaliados entre os pacientes com histórico de descontinuação, BAS: basiliximabe, BKV: poliomavírus, CMV: citomegalovírus, EVR: everolimo, GESF: glomerulosclerose segmentar e focal, IFTA: fibrose intersticial e atrofia tubular, MAT: microangiopatia trombótica, MPS, micofenolato de sódio, r-ATG: globulina antitimocitária, SHU: síndrome hemolítico-urêmica, TAC: tacrolimo, TFGe: taxa de filtração glomerular estimada (análise de sensibilidade).

5. DISCUSSÃO

Essa análise retrospectiva de longo prazo de um ensaio clínico randomizado demonstrou que o uso de everolimo tem eficácia comparável ao micofenolato em receptores de transplante renal de baixo a moderado risco imunológico que receberam tacrolimo. Não observamos diferenças na incidência, tipo e gravidade dos episódios de rejeição aguda tratados, incidência de *dnDSA*, evolução da função renal, proteinúria e sobrevividas do paciente e do enxerto. As taxas de descontinuação do tratamento também foram similares entre os grupos, mas o perfil de eventos adversos que levaram à descontinuação variou de acordo com as drogas imunossupressoras. Esses dados confirmam os achados de outros estudos com menor tempo de seguimento. (97, 99, 112)

Esse estudo tem achados muito interessantes de serem analisados. Dos 288 pacientes randomizados e tratados, 76% completaram 5 anos de seguimento, sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (79 vs. 76 vs. 74%, respectivamente). De forma similar, também não houve diferenças na proporção de paciente que estavam recebendo o regime imunossupressor para o qual foram randomizados em 5 anos (78 vs. 70 vs. 82%, respectivamente). Nossos resultados confirmam ainda a dificuldade de manter as concentrações das drogas estáveis dentro de uma faixa terapêutica restrita, mesmo em se tratado de um estudo de centro único. Uma parcela significativa dos pacientes, principalmente nos grupos contendo everolimo, apresentou concentrações de tacrolimo acima do limite estabelecido no protocolo, o que é consistente com achados dos estudos *Symphony*, US92, TRANSFORM e ATHENA.(3, 4, 97-99, 112, 113) No entanto, ao longo de todo o seguimento, os pacientes que receberam everolimo apresentaram concentrações de tacrolimo significativamente inferiores aos que receberam micofenolato. As concentrações médias de everolimo se mantiveram dentro dos limites estabelecidos e foram similares nos dois grupos.

A eficácia na prevenção de rejeição aguda foi associada com o tipo de terapia de indução. Nessa população de baixo a moderado risco imunológico, o uso de dose única de 3 mg/kg de globulina antitimocitária parece ter eficácia superior ao basiliximabe na prevenção de rejeição aguda.(105, 106) Não foram observadas diferenças no tempo, gravidade e tipos de tratamento dos episódios de rejeição aguda.

O padrão observado durante o primeiro ano após o transplante foi mantido ao longo dos 5 anos de seguimento, sem nenhuma incidência desproporcional de episódios tardios de rejeição aguda. Houve uma tendência à maior incidência de episódios de rejeição aguda do tipo IA e *borderline* no grupo BAS/EVR.

Os dados publicados anteriormente ao final de 3 anos de seguimento e agora estendidos para 5 anos sugerem que não há maior incidência de *dnDSA* em regimes contendo EVR em comparação com MPS nessa coorte de baixo a moderado risco imunológico.(106) Os resultados do estudo TRANSFORM também corroboram esse achado, não demonstrando maior incidência de *dnDSA* com 12 e 24 meses de seguimento em pacientes recebendo everolimo.(97, 98) A suspeita de que regimes baseados em everolimo estariam associados a maior incidência de *dnDSA* são controversos e são oriundos principalmente de estudos de conversão para regimes livres de ICN.(100-104) As causas de perda do enxerto e de óbito do paciente também foram comparáveis dentre os grupos.

A trajetória evolutiva da função renal não foi diferente dentre os três grupos tanto na população por ITT como PP, sugerindo que não haja uma progressão distinta da nefrotoxicidade crônica associada aos inibidores da mTOR pela associação com ICN. Ainda, uma diferença de 6,9 ml/min já era observada com 3 meses de seguimento no grupo BAS/EVR se comparado ao grupo BAS/MPS, sugerindo que um prejuízo de recuperação de função renal, relacionado à alta incidência de função tardia do enxerto nessa coorte (47,0 vs. 48,5 vs. 41,5%, respectivamente).(105) Esse achado pode estar relacionado ao regime de tratamento. Enquanto r-ATG e MPS parecem ter efeito protetor, os inibidores da mTOR podem prejudicar a recuperação e regeneração tubular após a lesão de isquemia e reperfusão.(114-119) As médias e faixas de proteinúria também foram comparáveis aos resultados reportados em outros estudos.(97, 112, 113)

A incidência de infecção ou doença por CMV foi menor nos pacientes recebendo EVR durante o primeiro ano após o transplante (4,7 vs. 10,8 vs. 37,6%, respectivamente), mas nenhum outro evento foi detectado ao final de 5 anos de seguimento em todos os grupos.(105) Também não houve a ocorrência de eventos adversos inesperados durante o seguimento, além do que já foi descrito em outros estudos.(97-99, 112, 113) No entanto, no grupo BAS/EVR houve uma maior tendência à descontinuação devido falta de eficácia do regime imunossupressor, principalmente nas primeiras semanas após o transplante, enquanto no grupo BAS/MPS a

descontinuação esteve relacionada à recorrência de CMV. Curiosamente, a descontinuação do tratamento foi associada com redução da função renal em 5 anos em todos os grupos, alertando para a necessidade de aumentar a segurança e a tolerabilidade das terapias imunossupressoras.

Os resultados encontrados nesse estudo e na revisão realizada na literatura parecem-nos adequados para afirmar que a associação de everolimo com doses reduzidas de tacrolimo, em pacientes que receberam indução com globulina antitimocitária, é uma alternativa segura e eficaz ao regime padrão de imunossupressão no transplante renal.(120) Dados prévios de seguimento em longo prazo corroboram a eficácia e segurança do uso de everolimo após o transplante.(121) Também é importante ressaltar que esse regime já demonstrou ser farmacoeconomicamente viável, como demonstrado no estudo de custo-efetividade publicado por *Felipe et al*, em que o custo total ao final de 12 meses após o transplante e de USD 35.386 no grupo r-ATG/EVR, USD 47.287 para BAS/EVR e USD 55.429 no grupo BAS/MPS.(107)

No entanto, o uso de everolimo e doses reduzidas de tacrolimo em pacientes que receberam indução com basiliximabe se associou a uma maior incidência de rejeição aguda e menor preservação da função renal em longo prazo, achados que divergem dos resultados obtidos no estudo *TRANSFORM*, onde 83% dos pacientes foram induzidos com basiliximabe. O fator confundidor mais relevante para essa discrepância é, provavelmente, a elevada incidência de função tardia do enxerto na nossa população (32%) comparada com aquela observada no estudo *TRANSFORM* (7%).(97) Pacientes que desenvolvem função tardia do enxerto apresentam maior risco de desenvolverem rejeição aguda e recuperação lenta e incompleta da função renal. O benefício do uso de globulina antitimócito em pacientes com função tardia do enxerto é amplamente documentado em pacientes recebendo micofenolato e confirmado nessa análise também em pacientes utilizando everolimus.(114, 115)

Acreditamos, no entanto, que o processo de escolha do regime de imunossupressão de manutenção deva ser cada vez mais individualizado, levando em consideração as características do receptor, do doador e do transplante. Estudo recentemente publicado pelo nosso centro, por exemplo, demonstrou maior incidência de falha de tratamento em receptores de transplante renal de doador falecido de critério expandido que receberam everolimo.(122) Os pacientes que receberam EVR apresentaram risco 89% menor de desenvolver infecção ou doença por CMV quando

comparado a MPS, mas a custa de aumento na incidência de rejeição aguda comprovada por biopsia (16% vs. 5%), perda do enxerto (11% vs. 1%), óbito (10% vs. 1%) e descontinuação do tratamento (40% vs. 28%), além pior taxa de filtração glomerular estimada ($31,8 \pm 18,8$ vs. $42,6 \pm 14,9$), levando à interrupção precoce do estudo. Em um cenário de elevada incidência de função tardia do enxerto como é o brasileiro, que pode chegar a quase 70% como a população estudada por *Ferreira et al.*, pensamos que ainda é correto afirmar que o regime padrão de imunossupressão consista na associação de micofenolato com tacrolimo, pela possibilidade dos inibidores da mTOR retardarem a recuperação da lesão de isquemia e reperfusão do enxerto, o que pode levar à pior função renal e ter impacto na sobrevida do enxerto e do paciente.(118, 119, 122)

Faltam dados de ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia de longo prazo de everolimo e micofenolato em pacientes que recebem tacrolimo e indução com globulina antitimocitária ou basiliximabe, como é o caso do estudo *TRANSFORM*.(97) A comparação da eficácia de everolimo ou sirolimo *versus* micofenolato em pacientes que recebem tacrolimo e indução apenas com globulina antitimocitária também é objeto de estudo local em andamento (ClinicalTrials.gov, NCT03468478). É provável que o uso de micofenolato nessa população se relacione com aumento da incidência de infecção ou doença por CMV. Levantamento retrospectivo publicado por *Felipe et al.* em 2017 demonstrou que 52% dos pacientes que receberam globulina antitimocitária e micofenolato apresentaram um primeiro episódio de CMV, sendo que 41% tiveram alguma recorrência, o que levou a redução da imunossupressão em 54% dos pacientes e a descontinuação do antimetabólico em 12% dos casos.(123) Essa associação pode ser ainda mais preocupante na população de maior risco de infecção por CMV, isto é, CMV D+/R-, em um cenário de indisponibilidade de profilaxia farmacológica para essa população como é o sistema de saúde brasileiro, mas o efeito da imunossupressão sobre a ocorrência de CMV nesse subgrupo de pacientes é controverso.(48, 124)

A interpretação e a extrapolação dos resultados encontrados nesse estudo devem ser feitas com cautela. Primeiramente, porque se trata de um estudo de centro único, com uma população de baixo a intermediário risco imunológico com características demográficas específicas, especialmente a elevada incidência de função tardia do enxerto entre os receptores de transplante de doador falecido. Em segundo lugar, porque é uma análise de 5 anos de seguimento de pacientes que foram

incluídos em um ensaio clínico cujo tamanho amostral foi calculado inicialmente para avaliar a incidência de infecção ou doença por CMV e pode não ser suficientemente grande para os outros desfechos avaliados nesse estudo. Ainda, não foram realizadas biópsias protocolares ao final de 5 anos de seguimento, que poderiam acrescentar informações sobre inflamação subclínica e cronicidade do enxerto renal. Por outro lado, os resultados de função renal e *dnDSA* em 60 meses, com uma taxa de perda de seguimento menor que 10%, fornecem mais evidências sobre a eficácia dessa estratégia imunossupressora, enquanto ainda faltam resultados de longo prazo de ensaios clínicos em andamento.

6. CONCLUSÃO

Em receptores de transplante renal de baixo a moderado risco imunológico, a indução com dose única de 3 mg/kg de r-ATG e o uso de EVR em combinação com doses reduzidas de TAC foi associado a resultados similares em 5 anos na incidência de rejeição aguda, *dn*DSA, perda do enxerto e óbito e estabilidade da função renal, quando comparado ao regime padrão de imunossupressão.

7. REFERÊNCIAS

1. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(5 Pt 2):1111-31.
2. UNOS. Annual Report. <http://www.unos.org>; 2015.
3. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2562-75.
4. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(8):1876-85.
5. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):Cd003897.
6. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1997;63(7):977-83.
7. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*. 1997;64(3):436-43.
8. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 1999;318(7191):1104-7.
9. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet*. 2002;359(9308):741-6.
10. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation*. 2003;75(12):2048-53.
11. Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(5):968-73.
12. Webster A, C Woodroffe R, S Taylor R, R Chapman J, Craig J. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients 2005. CD003961 p.
13. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups*. *Transplantation*. 1997;63(1):39-47.

14. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Minnick P, Bastien MC, Sechaud R, Yeh CM, et al. Randomized calcineurin inhibitor cross over study to measure the pharmacokinetics of co-administered enteric-coated mycophenolate sodium. *Clinical transplantation*. 2005;19(4):551-8.
15. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(12):Cd007746.
16. Marcen R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 2009;69(16):2227-43.
17. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003;3(4):445-51.
18. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int*. 2004;66(1):329-37.
19. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13 Suppl 4:93-106.
20. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. Impact of cytomegalovirus serology on graft survival in living related kidney transplantation: implications for donor selection. *Surgery*. 1997;121(5):563-8.
21. Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(3):428-34.
22. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(9):2134-43.
23. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006;82(2 Suppl):S15-7.
24. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol*. 2002;12(6):402-9.
25. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos I, Manuel O, Preiksaitis J, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(5):1214-22.
26. de Paula MI, Bae S, Shaffer AA, Garonzik-Wang J, Felipe CR, Cristelli MP, et al. The Influence of Antithymocyte Globulin Dose on the Incidence of CMV Infection in

High-Risk Kidney Transplant Recipients without Pharmacological Prophylaxis. Transplantation. 2020.

27. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, Stuart F, Thistlethwaite JR, Neylan JF, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(1):18-26.
28. Conti DJ, Freed BM, Singh TP, Gallichio M, Gruber SA, Lempert N. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplants recipients. *Arch Surg.* 1995;130(11):1217-21; discussion 21-2.
29. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs.* 2010;70(8):965-81.
30. Luan FL, Samaniego M, Kommareddi M, Park JM, Ojo AO. Choice of induction regimens on the risk of cytomegalovirus infection in donor-positive and recipient-negative kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(6):473-9.
31. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clinical transplantation.* 2000;14(2):136-8.
32. Song AT, Abdala E, Bonazzi PR, Bacchella T, Machado MC. Does mycophenolate mofetil increase the risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients?--A mini-review. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 2006;10(2):132-8.
33. Schachtner T, Zaks M, Otto NM, Kahl A, Reinke P. Simultaneous pancreas/kidney transplant recipients are predisposed to tissue-invasive cytomegalovirus disease and concomitant infectious complications. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5).
34. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degre M, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2002;2(9):850-6.
35. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;46(6):840-6.
36. Santos CA, Brennan DC, Fraser VJ, Olsen MA. Delayed-onset cytomegalovirus disease coded during hospital readmission after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;98(2):187-94.
37. Hakimi Z, Aballea S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5).
38. Birk PE, Chavers BM. Does cytomegalovirus cause glomerular injury in renal allograft recipients? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 1997;8(11):1801-8.
39. Liapis H, Storch GA, Hill DA, Rueda J, Brennan DC. CMV infection of the renal allograft is much more common than the pathology indicates: a retrospective analysis of qualitative and quantitative buffy coat CMV-PCR, renal biopsy pathology and tissue CMV-PCR. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(2):397-402.
40. Vichot AA, Formica RN, Jr., Moeckel GW. Cytomegalovirus glomerulopathy and cytomegalovirus interstitial nephritis on sequential transplant kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):536-9.

41. Borchers AT, Perez R, Kaysen G, Ansari AA, Gershwin ME. Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection: a review of possible mechanisms. *Transpl Immunol.* 1999;7(2):75-82.
42. Perez-Sola MJ, Caston JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(1):38-47.
43. Freeman RB, Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2009;9(11):2453-8.
44. Linares L, Sanclemente G, Cervera C, Hoyo I, Cofan F, Ricart MJ, et al. Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients. *Transplantation proceedings.* 2011;43(6):2145-8.
45. L'Huillier AG, Ferreira VH, Ku T, Bahinskaya I, Kumar D, Humar A. Improving our mechanistic understanding of the indirect effects of CMV infection in transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* 2019;19(9):2495-504.
46. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo. *Clinical transplantation.* 2007;21(2):149-58.
47. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2006;81(2):139-45.
48. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-31.
49. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecova M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2008;8(1):69-77.
50. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, Schnitzler MA, Lippmann BJ, Buller RS, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1997;64(12):1843-6.
51. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. N Engl J Med.* 1999;340(19):1462-70.
52. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2004;4(4):611-20.
53. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2010;10(5):1228-37.
54. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *American journal of transplantation : official journal of the*

American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2008;8(5):975-83.

55. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation*. 2012;93(1):61-8.

56. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2005;365(9477):2105-15.

57. Jung C, Engelmann E, Borner K, Offermann G. Preemptive oral ganciclovir therapy versus prophylaxis to prevent symptomatic cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2001;33(7-8):3621-3.

58. Singh N, Yu VL, Miele L, Wagener MM, Miner RC, Gayowski T. High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1994;120(5):375-81.

59. Zhang LF, Wang YT, Tian JH, Yang KH, Wang JQ. Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(6):622-32.

60. Tedesco Silva H, Jr. The Long Journey of mTOR Inhibitors and the Long Path That Is Still Ahead. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 1):S1-s2.

61. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)*. 1975;28(10):727-32.

62. Heitman J, Movva NR, Hiestand PC, Hall MN. FK 506-binding protein proline rotamase is a target for the immunosuppressive agent FK 506 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(5):1948-52.

63. Liko D, Hall MN. mTOR in health and in sickness. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(10):1061-73.

64. Zaza G, Granata S, Caletti C, Signorini L, Stallone G, Lupo A. mTOR Inhibition Role in Cellular Mechanisms. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 1):S3-s16.

65. Johnson EM, Zimmerman J, Duderstadt K, Chambers J, Sorenson AL, Granger DK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerance, and preliminary pharmacokinetics of ascending single doses of orally administered sirolimus (rapamycin) in stable renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 1996;28(2):987.

66. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999;67(7):1036-42.

67. Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation*. 1999;68(10):1526-32.

68. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Haberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*. 1997;64(1):36-42.

69. Schuurman HJ, Cottens S, Fuchs S, Joergensen J, Meerloo T, Sedrani R, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: synergism with cyclosporine. *Transplantation*. 1997;64(1):32-5.
70. Bohler T, Waiser J, Budde K, Lichter S, Jauho A, Fritsche L, et al. The in vivo effect of rapamycin derivative SDZ RAD on lymphocyte proliferation. *Transplantation proceedings*. 1998;30(5):2195-7.
71. Neumayer HH, Paradis K, Korn A, Jean C, Fritsche L, Budde K, et al. Entry-into-human study with the novel immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(5):694-703.
72. Kahan BD, Wong RL, Carter C, Katz SH, Von Fellenberg J, Van Buren CT, et al. A phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68(8):1100-6.
73. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet*. 2000;356(9225):194-202.
74. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001;71(2):271-80.
75. Flechner SM. mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Kidney. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 1):S17-s8.
76. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(13):1317-23.
77. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(25):2612-20.
78. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000;69(7):1252-60.
79. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation*. 2002;74(8):1070-6.
80. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(11):1776-85.
81. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2005;18(1):22-8.
82. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyo J, Legendre C, Russ G, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(8):1633-44.
83. Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM, et al. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. *Transplantation*. 2013;95(10):1233-41.

84. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87(2):233-42.
85. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(1):119-28.
86. Tedesco Silva H, Jr., Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(6):1401-13.
87. Cibrik D, Silva HT, Jr., Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013;95(7):933-42.
88. Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, et al. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation*. 2008;85(6):821-6.
89. Langer RM, Hene R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Jr., Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2012;25(5):592-602.
90. Dafoe DC, Tantisattamo E, Reddy U. Precision Medicine and Personalized Approach to Renal Transplantation. *Semin Nephrol*. 2018;38(4):346-54.
91. Pascual J, Berger SP, Chadban SJ, Citterio F, Kamar N, Hesselink DA, et al. Evidence-based practice: Guidance for using everolimus in combination with low-exposure calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in kidney transplant patients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019;33(4):191-9.
92. Perez CP, Patel N, Mardis CR, Meadows HB, Taber DJ, Pilch NA. Belatacept in Solid Organ Transplant: Review of Current Literature Across Transplant Types. *Transplantation*. 2018;102(9):1440-52.
93. Siddiqui Z, Tedesco-Silva H, Riella LV. Belatacept in kidney transplantation - past and future perspectives. *J Bras Nefrol*. 2017;39(2):205-12.
94. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(3):535-46.
95. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(11):Cd010699.
96. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. 2005;80(2):244-52.
97. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2018;29(7):1979-91.

98. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from TRANSFORM study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2019.
99. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation*. 2019.
100. O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, Potena L, Zeevi A, Djamali A, et al. The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016;100(1):39-53.
101. Perbos E, Juinier E, Guidicelli G, Dromer C, Merville P, Billes MA, et al. Evolution of donor-specific antibodies (DSA) and incidence of de novo DSA in solid organ transplant recipients after switch to everolimus alone or associated with low dose of calcineurin inhibitors. *Clinical transplantation*. 2014;28(9):1054-60.
102. Budde K, Zeier M, Witzke O, Arns W, Lehner F, Guba M, et al. Everolimus with cyclosporine withdrawal or low-exposure cyclosporine in kidney transplantation from Month 3: a multicentre, randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):1060-70.
103. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schonemann C, et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(5):1192-8.
104. Pascual J, Diekmann F, Fernandez-Rivera C, Gomez-Marques G, Gutierrez-Dalmau A, Perez-Saez MJ, et al. Recommendations for the use of everolimus in de novo kidney transplantation: False beliefs, myths and realities. *Nefrologia*. 2017;37(3):253-66.
105. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(10):2655-64.
106. Ferreira A, Felipe C, Cristelli M, Viana L, Basso G, Stopa S, et al. Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigens Antibodies, Acute Rejection, Renal Function, and Histology in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus and Everolimus. *American journal of nephrology*. 2017;45(6):497-508.
107. Felipe C, Tedesco-Silva H, Ferreira Brigido A, Bessa A, Ruppel P, Hiramoto L, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Everolimus versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving No Pharmacological Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection: A Short-Term Pharmacoeconomic Evaluation (12 Months). *Value Health Reg Issues*. 2017;14:108-15.
108. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 Meeting Report: Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(3):464-71.
109. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*. 2007;53(4):766-72.

110. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
111. Budhiraja P, Kaplan B, Mustafa RA. Handling of Missing Data. *Transplantation.* 2020;104(1):24-6.
112. Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B, Kim DY, Luan FL, Peddi VR, et al. Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2017;17(5):1358-69.
113. Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, Schenker P, Hauser IA, Witzke O, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney International.* 2019.
114. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation.* 2003;76(5):798-802.
115. Chappell D, Beiras-Fernandez A, Hammer C, Thein E. In vivo visualization of the effect of polyclonal antithymocyte globulins on the microcirculation after ischemia/reperfusion in a primate model. *Transplantation.* 2006;81(4):552-8.
116. Jiang S, Tang Q, Rong R, Tang L, Xu M, Lu J, et al. Mycophenolate mofetil inhibits macrophage infiltration and kidney fibrosis in long-term ischemia-reperfusion injury. *Eur J Pharmacol.* 2012;688(1-3):56-61.
117. Ergin B, Heger M, Kandil A, Demirci-Tansel C, Ince C. Mycophenolate mofetil improves renal haemodynamics, microvascular oxygenation, and inflammation in a rat model of supra-renal aortic clamping-mediated renal ischaemia reperfusion injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017;44(2):294-304.
118. Goncalves GM, Cenedeze MA, Feitoza CQ, Wang PM, Bertocchi AP, Damiao MJ, et al. The role of heme oxygenase 1 in rapamycin-induced renal dysfunction after ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int.* 2006;70(10):1742-9.
119. Fuller TF, Freise CE, Serkova N, Niemann CU, Olson JL, Feng S. Sirolimus delays recovery of rat kidney transplants after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation.* 2003;76(11):1594-9.
120. Hahn D, Hodson EM, Hamiwka LA, Lee VW, Chapman JR, Craig JC, et al. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2019;12:Cd004290.
121. Ying T, Wong G, Lim WH, Clayton P, Kanellis J, Pilmore H, et al. Everolimus and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Registry-based 10-year Follow-up of 5 Randomized Trials. *Transplantation.* 2019;103(8):1705-13.
122. Ferreira AN, Felipe CR, Cristelli M, Viana L, Mansur J, de Paula M, et al. Prospective randomized study comparing everolimus and mycophenolate sodium in de novo kidney transplant recipients from expanded criteria deceased donor. *Transplant International.* 2019;32(11):1127-43.
123. Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, Abait T, Ruppel P, Paula MI, et al. The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *J Bras Nefrol.* 2017;39(4):413-23.

124. Cristelli MP, Esmeraldo RM, Pinto CM, Sandes-Freitas TV, Felipe C, Lobo CF, et al. The influence of mTOR inhibitors on the incidence of CMV infection in high-risk donor positive-recipient negative (D+/R-) kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(4):e12907.