

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas Imunossupressão
em Transplante Pulmonar



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante Cardíaco foi um trabalho conjunto de equipes transplantadoras e Ministério da Saúde, iniciado após publicação da Portaria SCTIE/MS Nº 03/2016, de 14 de janeiro de 2016, que incorporou os imunossupressores tacrolimo, sirolimo e everolimo em transplante pulmonar, como terapia de resgate e conforme estabelecido em Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O documento foi avaliado pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentado aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 48ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante Cardíaco segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência.

Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 1º de setembro de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições.

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS
IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE DE PULMÃO**

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE DE PULMÃO

Resumo Executivo

O transplante pulmonar é uma opção de tratamento para pacientes bem selecionados com doença pulmonar avançada. No Brasil, entre 1997 a julho 2015 a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, registrou 890 transplantes de pulmão, 22,5% dos quais foram realizados no âmbito do Sistema Único de Saúde, público do Brasil, o SUS. Durante os últimos 30 anos, mais de 47.000 transplantes foram realizados nos diversos centros mundiais.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas na base de dados Medline/Pubmed, Biblioteca Cochrane e UpToDate. A data da primeira busca foi 08 de julho de 2015 e última atualização foi 21 de setembro de 2015, ver Anexo II.

Na base de dados Medline/Pubmed foi realizada busca com os unitermos "*Lung Transplantation*" AND "*Immunosuppression*". A primeira busca restringiu-se a artigos em humanos e dos tipos ensaio clínico randomizado (n=119), revisões sistemáticas e meta-análise(n=21), resultando em 140 artigos. Entre os estudos clínicos randomizados, 37 ensaios foram excluídos por não serem em receptores de transplante pulmonar.

Na base de dados da Cochrane, utilizando-se os termos "*LungTransplantation*" AND "*Immunosuppression*" foram localizadas 14 revisões sistemáticas, das quais apenas 01 foi específica de transplante pulmonar e já havia sido identificada na Medline/Pubmed.

2 RESULTADOS

Ao final, foram incluídos 82 artigos neste Protocolo, dos quais 32 foram estudos clínicos controlados. Além disso, foram incluídos na revisão outros artigos de contexto referenciados e 04 revisões pelos autores do UpToDate 19.2.

O tratamento de indução com anti-timoglobulina, ATG, ou antagonistas de receptor de interleucina, IL-2, confere maior sobrevida e menor incidência de rejeição. Os antagonistas de IL-2R geram menor incidência de complicações infecciosas. Recomenda-se terapia de indução em transplante de pulmão com antagonistas de IL-2R (Basiliximabe) com base em 03 coortes retrospectivas com mais de 1.000 pacientes [2 A, Grade: B Recomendação razoável a favor].

Após resgate de episódios que levaram à conversão para tacrolimo, em termos de densidade de incidência de mortalidade ou diferença média ponderada de ocorrência de rejeição: existem evidências, observadas em tratamento de manutenção de até 03 anos em 03 ensaios clínicos controlados e 01 meta-análise, que o tacrolimo não difere significativamente da ciclosporina.

Recomenda-se o uso de tacrolimo como terapia de resgate episódios de rejeição [1B, Grade: Recomendação forte a favor].

Não existe evidência que permita concluir benefício do micofenolato em relação à Azatioprina em relação a sobrevida. No entanto, o micofenolato se mostra mais eficiente na prevenção de rejeição celular aguda (03 estudos controlados, 2 estudos prospectivos e 01 coorte retrospectiva com mais de 1000 pacientes, utilizando micofenolato em associação com ciclosporina). Não há diferença em relação ao desenvolvimento de bronquiólite. Recomenda-se a utilização de micofenolato, quando a opção do inibidor da calcineurina for pela ciclosporina [1B, Grade: Recomendação forte a favor].

Existem evidências que as alternativas terapêuticas da classe *mTOR*(everolimo)associadas com doses reduzidas dos ICNs apresentam benefício de redução de cerca de 5% de ocorrência de progressão da nefrotoxicidade associada à ciclosporina, em pacientes que apresentem disfunção renal durante o período estudado, até 36 meses em 01 estudo multicêntrico, controlado. Recomenda-se a utilização de everolimo em associação a inibidores de calcineurina em doses baixas, em pacientes que evoluem com insuficiência renal crônica [1B, Grade: A Recomendação forte a favor].

Existem evidências não conclusivas que as alternativas terapêuticas da classe *mTOR* trouxeram redução da mortalidade ou de rejeição crônica em 03 estudos controlados e 01 revisão de utilização em uma coorte no Brasil. Recomenda-se associação de inibidores da *mTOR* em pacientes que evoluem com disfunção crônica do enxerto [2B, Grade: Não é possível generalizar esta recomendação].

Sumário

RESUMO EXECUTIVO	I
1 <i>Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura</i>	<i>i</i>
2 <i>Resultados.....</i>	<i>i</i>
INTRODUÇÃO	1
CONTEXTO	1
Contexto histórico.....	1
Indicações Clínicas e resultados observados	2
TRATAMENTOS.....	3
CLASSIFICAÇÃO, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO	4
CLASSIFICAÇÃO DA REJEIÇÃO	4
<i>Rejeição Celular Aguda:</i>	<i>4</i>
<i>Rejeição Mediada por Anticorpos (Humoral):</i>	<i>4</i>
<i>Rejeição Crônica:.....</i>	<i>5</i>
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO CELULAR AGUDA	5
Tabela 1. Classificação e graduação da rejeição do enxerto pulmonar revisada	5
Exames Complementares.....	6
Radiografia do tórax.....	6
Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax	6
Espirometria.....	6
Fibrobroncoscopia	7
Lavado Broncoalveolar.....	7
Biópsia Transbrônquica.....	7
Broncoscopia de vigilância	8
DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS	8
Detecção de anticorpos HLA	9
Tecnologias de fase sólida para o rastreio e identificação de anticorpos.....	9
Considerações pré-transplante para pacientes sensibilizados.....	9
Mecanismos de resposta humoral pós transplante	9
Tipos de rejeição mediada por anticorpos	10
Tabela 2. Classificação geral de resposta imune humoral.....	10
DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO DA REJEIÇÃO CRÔNICA	11
Definição.....	11
Classificação.....	11
CLAD OBSTRUTIVA (CLAD-O)	11
CLAD RESTRITIVA (CLAD-R)	11
Apresentação clínica	12
Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico de CLAD	13
TRATAMENTO DA REJEIÇÃO NO TRANSPLANTE PULMONAR	13
<i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>13</i>
<i>Critérios de exclusão</i>	<i>13</i>
<i>Centro de referência</i>	<i>14</i>
TRATAMENTO DE INDUÇÃO	14
AGENTES DE INDUÇÃO	15
Agentes Policlonais:	15
- Imunoglobulina Antitimócito e Imunoglobulina Antilinfócito	15
Descrição dos estudos sobre Imunoglobulinas Intravenosas localizados:	15
Agentes Monoclonais:.....	16
- Basiliximabe, outros anticorpos e Muromonab-CD3 (OKT3)	16
Descrição dos estudos sobre Agentes Monoclonais localizados:.....	17
TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO	18
Agentes de Manutenção.....	19
- <i>Glicocorticóides (corticoesteróides).....</i>	<i>19</i>
- <i>Inibidores da Calcineurina (Ciclosporina / Tacrolimo)</i>	<i>19</i>
Ciclosporina	20
Tacrolimo	20
Análise dos ensaios clínicos sobre ICNs localizados	22

<i>Agentes Antimetabólicos</i>	24
Micofenolato /Azatioprina	24
Micofenolato mofetil	24
Azatioprina	24
<i>Inibidores do Sinal da Proliferação (ISP) ou Inibidores mTOR</i>	25
Sirolimo / Everolimo	25
Sirolimo	26
Everolimo	27
TRATAMENTO DA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS	28
TRATAMENTO DA REJEIÇÃO CRÔNICA (DISFUNÇÃO CRÔNICA DO ENXERTO)	29
<i>Manejo da Imunossupressão em Disfunção Crônica do Enxerto Pulmonar</i>	29
Terapias de indução	29
Troca de ciclosporina (CSA) por tacrolimo (FK506)	29
Outros imunossupressores: Azatioprina, Micofenolato e inibidores da mTOR (sirolimo/everolimo)	29
<i>Outras Abordagens na CLAD</i>	30
RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES PARA IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE DE PULMÃO	31
Tabela 3. Lista dos FÁRMACOS, Apresentações Farmacêuticas e Nível das Evidências	31
Tabela 4. Estimativa de uso mensal do tratamento de manutenção, Apresentações Farmacêuticas, Doses e posologia recomendadas	31
Tabela 5. Estimativa de uso eventual para tratamento por episódio de rejeição, Apresentações Farmacêuticas, Doses e posologia recomendadas	31
Tempo de tratamento - critérios de interrupção	32
Critérios para interrupção dos medicamentos:	32
<i>Benefícios Esperados</i>	32
<i>Monitoramento</i>	32
REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR	33
APÊNDICE — ESQUEMAS DAS ABORDAGENS NO PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE DE PULMÃO	35
PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO	36
<i>Fluxo Pré-operatório, Intra-operatório, Pós-operatório</i>	36
<i>Fluxograma de dispensação de Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato de Sódio e Tacrolimo</i>	37
Resumo das Doses Recomendadas para Imunossupressão em transplante de Pulmão	38
PRÉ-OPERATÓRIO: (INDUÇÃO)	38
INTRA-OPERATÓRIO:	38
PÓS-OPERATÓRIA: (MANUTENÇÃO)	38
Tabela 6. Monitoramento do nível sérico	39
PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO	39
MANEJO DA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS (HUMORAL)	39
MANEJO DA REJEIÇÃO AGUDA CELULAR	40
<i>Se Refratário: Resgate Substituindo a CSA pelo Tacrolimo</i>	40
<i>Tratamento Antilinfocítico</i>	40
Timoglobulina (ATG)	40
<i>Fluxo de Tratamento da Rejeição Celular Aguda</i>	41
Proposta terapêutica da rejeição aguda celular baseada no grau das alterações histológicas ISHLT	41
ANEXO I — TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER	43
ANEXO II — FLUXO DAS BUSCAS BIBLIOGRÁFICAS E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	48
ANEXO III — RESUMO DAS EVIDÊNCIAS	49
<i>Tabelas de Evidências</i>	49
Tabela 7. Estudos analisando Imunoglobulina Antitimócito e Imunoglobulina Antilinfócito para tratamento de indução em transplante pulmonar	49
Tabela 8. Estudos analisando IL-2RA para tratamento de indução em transplante pulmonar	49
Tabela 9. Estudos analisando Inibidores da Calcineurina para tratamento de manutenção em transplante pulmonar	51
REFERÊNCIAS	52

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE DE PULMÃO

INTRODUÇÃO

CONTEXTO

O transplante pulmonar é uma opção de tratamento para pacientes bem selecionados com doença pulmonar avançada. Conforme a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), no Sistema Único de Saúde, SUS, do Brasil¹ foram realizados 80 transplantes de pulmão em 2013 e 67 em 2014 [1, DATASUS 2015], para o **CID 10 - Z94.2: Pulmão transplantado**. No Brasil como um todo, entretanto, entre 1997 a julho 2015 a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, registrou 890 transplantes de pulmão realizados nos dados do Registro Brasileiro de Transplantes da ABTO e do Sistema Nacional de Transplantes. O crescimento do número de transplantes de pulmão tem sido constante no nível internacional² durante os últimos 30 anos, em comparação com a realidade no Brasil, mais de 47.000 transplantes foram realizados em 241 centros mundiais [2], incluindo três centros brasileiros.

Contexto histórico

O primeiro transplante de pulmão em humanos foi realizado em 1963; o paciente transplantado sobreviveu apenas 18 dias, evoluindo para óbito por insuficiência renal e desnutrição³[3]. Apesar, deste insucesso, ficou demonstrado que o transplante de pulmão era tecnicamente possível e que a rejeição poderia ser manejada através da administração de agentes imunossupressores. Nos 15 anos seguintes, poucos procedimentos foram realizados, com uma mortalidade peri-operatória de 100% dos receptores, principalmente por complicações nas anastomoses brônquicas. Contudo, em 1981 foi realizado o primeiro transplante de coração-pulmão em um paciente portador de hipertensão arterial pulmonar idiopática⁴[4]. Em 1983, Dr. Cooper e a Equipe do Toronto General Hospital realizaram o primeiro transplante pulmonar unilateral, com sucesso, em um paciente com fibrose pulmonar idiopática⁵[5] e em 1986 o primeiro transplante bilateral em um paciente com enfisema⁶[6]. Este sucesso foi atribuído à melhoria nas técnicas cirúrgicas e ao advento da ciclosporina como imunossupressor. Nos poucos anos seguintes o número de transplantes de pulmão realizados aumentou rapidamente, e esta cirurgia passou a ser aceita para o tratamento de pacientes com doença pulmonar avançada.

No Brasil, o primeiro transplante de pulmão foi realizado em 1989, no Hospital Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre. Desde então, apesar de um lento processo de desenvolvimento, novos centros de transplante pulmonar foram criados no Brasil, aumentando, significativamente, o volume anual deste procedimento e a sobrevida pós-operatória. Apesar de inúmeros fatores serem identificados como responsáveis por estes resultados, destaca-se a necessidade de haver um grupo de trabalho com especialistas altamente treinados e envolvidos, melhoria das técnicas cirúrgicas e o acompanhamento, ininterrupto, do clínico especializado no cuidado destes pacientes.

Indicações Clínicas e resultados observados

Entre as doenças com indicações mais frequentes para o transplante pulmonar destacam-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar, fibrose cística e hipertensão pulmonar. Estas doenças de base são responsáveis por, aproximadamente, 85% das indicações desta cirurgia no mundo. Os 15% restantes consistem de uma variedade de doenças pulmonares avançadas como sarcoidose, bronquiectasias, linfangioliomomatose, histiocitose das células de Langerhan's, silicose e outras [2].

Os resultados apresentados para o transplante pulmonar têm sido progressivamente melhores, tanto em curto e em longo prazo [2]. Apesar desta realidade, alguns problemas de difícil solução limitam estes programas, como a escassez de pulmões viáveis para transplantar, a disfunção primária do enxerto, a disfunção crônica do enxerto e as complicações secundárias à imunossupressão de longa duração.

Os resultados após um transplante pulmonar podem ser avaliados por diferentes critérios: sobrevida, qualidade de vida, mudanças fisiológicas do enxerto e relação custo-efetividade. A sobrevida do paciente e do enxerto são critérios muito diretos para a avaliação de resultados. A *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) controla o registro de 47.647 transplantes de pulmão, em 241 centros de transplante, em 33 países ao redor do mundo. De acordo com a publicação do *Registry* em 2014, a mediana de sobrevida para receptores adultos é de 5.7 anos. Os receptores de transplante de pulmão bilateral apresentam uma mediana de sobrevida superior à observada com o transplante unilateral (7.0 vs. 4.5 anos, respectivamente). Apesar desta estatística, ainda não é claro se esta vantagem é diretamente relacionada à escolha do tipo de procedimento ou às características da doença de base. Os receptores portadores de DPOC apresentaram a melhor sobrevida no primeiro ano, mas a menor em 10 anos após o transplante quando comparados aos portadores de enfisema por deficiência de alfa-1 antitripsina e fibrose cística [2].

Comparativamente aos demais, os receptores com fibrose pulmonar idiopática têm a mais baixa sobrevida em 1 e 10 anos. O *Registry* também tem publicado uma melhora significativa na sobrevida de um ano, entre os anos 2000 e 2009 quando comparada com os dois períodos anteriores (1988 a 1994 e 1995 a 1999) [2].

Dentre as principais causas de morte após o transplante pulmonar, destacam-se a falha aguda do enxerto, a disfunção crônica do enxerto e as infecções em geral (bacterianas, virais e fúngicas) [2].

O mau funcionamento agudo do enxerto, clinicamente apresentado na forma de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou dano alveolar difuso (DAD), é a principal causa de morte nos primeiros 30 dias após o transplante⁷[7]. Em 2005, o ISHLT propôs uma nova definição e rebatizou a disfunção primária do enxerto⁸ (PGD) [8]. O sistema de classificação de PGD incorporou a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e descobertas radiografia de tórax^{9,10}[9, 10]:

- PGD grau 0: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ e sem edema pulmonar na radiografia de tórax
- PGD grau 1: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ e edema pulmonar na radiografia de tórax
- PGD grau 2: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 200$ a 300 e edema pulmonar na radiografia de tórax
- PGD grau 3: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ e edema pulmonar na radiografia de tórax

A rejeição crônica ou disfunção crônica do enxerto (CLAD), que se manifesta predominantemente como a síndrome da bronquiolite obliterante (BOS), é a principal causa de

morte após um ano do transplante, e representa mais de 40% das mortes [2]. Em longo prazo, o desenvolvimento da bronquiolite obliterante é o principal obstáculo na sobrevivência destes pacientes¹¹[2, 11]. As complicações infecciosas permanecem como as principais causas de morte em todas as etapas após o transplante pulmonar; são responsáveis por 35% das mortes no primeiro ano e 20% nos anos seguintes[2, 11]. A bronquite bacteriana e a pneumonia são as infecções mais comuns; aquelas causadas por fungos, citomegalovírus, vírus respiratórios adquiridos na comunidade e micobactérias, também contribuem para estes resultados¹²[2, 12].

As doenças malignas não são umas das principais causas de morte nesta população de pacientes, especialmente no primeiro ano depois do transplante. Após este período, o percentual varia de 7 a 10%. O câncer de pele, não melanoma, é a doença maligna mais prevalente, mas a doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) é mais comum no primeiro e segundo ano após o transplante. O câncer de cólon, mama, fígado, bexiga e sarcoma de Kaposi são outras neoplasias que podem ocorrer [2].

Em relação à qualidade de vida¹³, após a recuperação pós-operatória, a maioria dos pacientes é capaz de retomar um estilo de vida sem restrições [13]. Mais de 80% dos pacientes não apresentam limitações às atividades diárias usuais¹⁴ e quase 40% dos sobreviventes com cinco anos após o transplante estão trabalhando¹⁵, pelo menos em tempo parcial. Além disso, vários estudos têm documentado a melhoria da qualidade de vida geral após o transplante pulmonar¹⁶[14-16].

Uma preocupação clínica, de extrema importância, com os pacientes submetidos a um transplante de pulmão é o risco de rejeição do enxerto. Embora os novos esquemas imunossupressores tenham reduzido substancialmente a incidência de rejeição, até 40% dos receptores vão apresentar pelo menos um episódio de rejeição aguda que necessitará tratamento durante o primeiro ano após o implante. A rejeição aguda é responsável por, aproximadamente, 4% das mortes nos primeiros 30 dias após o transplante [5].

TRATAMENTOS

O desenvolvimento dos transplantes foi baseado no uso de imunossupressores que possibilitaram a tolerância dos receptores aos órgãos transplantados. Atualmente, existem vários esquemas de imunossupressores que serão descritos a seguir. A maioria destes esquemas consiste em uma combinação de medicamentos usados concomitantemente. Os esquemas imunossupressores podem ser classificados como de indução, manutenção, rejeição (celular aguda e humoral) e resgate. Todo tratamento imunossupressor após transplante de pulmão, entretanto, está governado pelos seguintes três princípios gerais¹⁷[17]:

1º - A reatividade imunológica e a tendência à rejeição do enxerto são maiores nos primeiros seis meses após o implante do enxerto e diminuem com o passar do tempo. Portanto, a maioria dos esquemas emprega maior intensidade de imunossupressão imediatamente após a cirurgia e diminui sua intensidade ao longo do primeiro ano. Deve-se estabelecer um nível suficiente de imunossupressão que previna a rejeição do enxerto com mínima toxicidade dos medicamentos.

2º-Sempre que possível, prefere-se uso de doses baixas de múltiplos medicamentos, sem sobreposição de toxicidades, ao invés de doses mais altas de poucos fármacos mais potentes.

3º- Evita-se imunossupressão intensa que leve a muitos efeitos indesejáveis e maior susceptibilidade a infecções e neoplasias malignas.

As estratégias imunossupressoras utilizadas no transplante de pulmão têm sido resultado de experiências com os transplantes de outros órgãos sólidos. Até recentemente¹⁸[17, 18], não havia consenso sobre o melhor esquema imunossupressor após o transplante de pulmão.

Embora o objetivo dos esquemas imunossupressores seja prevenir ou tratar a rejeição do enxerto, minimizando os efeitos adversos e a toxicidade dos medicamentos utilizados, principalmente, infecções, disfunções e malignidades [17], a frequência de efeitos adversos aos fármacos é elevada após o transplante, sendo que apenas 13% dos pacientes não apresentam nenhum¹⁹[19].

CLASSIFICAÇÃO, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO

CLASSIFICAÇÃO DA REJEIÇÃO

A rejeição após transplante de pulmão (CID X: T 86.8) [Procedimento SUS código 0506020070 — Tratamento de intercorrência pós transplante de pulmão uni/bilateral - pós transplante crítico], segue a classificação definida abaixo:

REJEIÇÃO CELULAR AGUDA:

É o tipo predominante de rejeição aguda após o transplante de pulmão e é mediada por linfócitos T que reconhecem o complexo maior de histocompatibilidade (MHC) ou antígenos leucocitários humanos (HLA). O risco da rejeição aguda no transplante de pulmão é maior nos primeiros meses após o transplante, diminuindo, significativamente, com o passar do tempo. Muitos fatores têm sido implicados no desenvolvimento da rejeição celular aguda: incompatibilidade HLA, fatores genéticos²⁰, regimes de imunossupressão²¹, idade do receptor e deficiência de vitamina D²²[20-22].

REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS (HUMORAL):

Esta forma é bem menos comum do que a rejeição celular aguda. É mediada por anticorpos do receptor, direcionados contra o HLA do doador. Esses anticorpos podem estar presentes no receptor antes do transplante ou se desenvolverem ao longo do tempo. A rejeição hiperguda é uma forma de rejeição humoral, que ocorre nas primeiras 24hs após o transplante de pulmão em pacientes que tenham anticorpos anti-HLA pré-existentes. Resulta na falência do enxerto nas primeiras 24 horas após o implante, devido à presença de anticorpos pré-formados na circulação do receptor, geralmente contra as moléculas HLA de classe I ou contra o sistema ABO²³. Esta rejeição é um processo que leva à isquemia e necrose difusa do enxerto, quase sempre fatal. O diagnóstico é de exclusão de outras causas e pelos achados ao exame anatomopatológico. É um quadro dramático e, atualmente, infrequente. O dano ao enxerto é gravíssimo e ocorre no momento do transplante. O tratamento deve ser iniciado imediatamente e preferencialmente na sala cirúrgica [23].

REJEIÇÃO CRÔNICA:

Atualmente é melhor denominada disfunção crônica do enxerto (CLAD) e é a manifestação patológica de tecido fibroso denso afetando principalmente as pequenas vias aéreas[23]. Clinicamente, a rejeição crônica do transplante pulmonar é mais frequentemente manifestada como síndrome de bronquiolite obliterante (BOS)[23]. Funcionalmente, é definida por uma queda progressiva no volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1)²⁴[24]. Existem outras formas de CLAD que serão discutidas na sequência.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO CELULAR AGUDA

A incidência de rejeição aguda é maior em transplante de pulmão que em outros órgãos sólidos. No primeiro ano após transplante, a incidência é de até 55%. O principal diagnóstico diferencial de rejeição celular aguda é infecção e, no período perioperatória, a lesão de reperfusão. Rejeição aguda e episódios de infecção causam obstrução ventilatória, com queda de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). A sensibilidade do VEF1 para detecção de tais complicações é de 60-75% em transplantes bilaterais e de 48-72% em unilaterais. Portanto, o exame padrão-ouro é a broncoscopia com realização de lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia pulmonar transbrônquica (BxTB). O diagnóstico histológico de rejeição consiste em infiltrado mononuclear perivascular e intersticial que é graduado conforme a intensidade e composição de células no infiltrado e sua extensão no parênquima alveolar. A Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão definiu graus para as alterações em espaço perivascular ou arterial (denominado A0 a A4) e para o infiltrado inflamatório brônquico (denominando B0 a B2R, ver tabela²⁵ 1 [25]). Na presença de infiltrados perivascularres \geq A2, o aumento da imunossupressão e/ou pulsoterapia com corticosteróides devem ser considerados [2, 17-25].

Tabela 1. Classificação e graduação da rejeição do enxerto pulmonar revisada

A: rejeição aguda	B: inflamação vias aéreas	C: bronquiolite obliterante	D: esclerose vascular do enxerto
A0 – ausência	B0 – ausência	C0 - ausente	D - presente
A1 – mínima	B1R - baixa	C1 - presente	
A2 - leve	B2R - alta		
A3 - moderada	Bx – não graduada		
A4 - grave			

Obs: “R” significa graduação revisada do consenso de 1996.[25]

A rejeição celular aguda ocorre com maior frequência nos seis primeiros meses após o transplante pulmonar²⁶[2, 17, 25, 26]. Muito frequentemente, os pacientes são assintomáticos e o diagnóstico só é confirmado através da análise histopatológica do material de biópsia transbrônquica de vigilância²⁷[27]. Quando os sintomas estão presentes, são semelhantes às outras complicações, como infecções pulmonares, que podem ocorrer neste período. Os sintomas mais frequentes são: febre baixa, dispnéia e tosse seca ou produtiva. Portanto, o espectro clínico da rejeição aguda é amplo e compreende manifestações clínicas que percorrem pacientes oligossintomáticos e sintomas inespecíficos leves até quadros de insuficiência respiratória aguda com necessidade de assistência ventilatória mecânica.

A presença de derrame pleural é comum nas primeiras duas semanas após o transplante de pulmão e não requer análise do líquido pleural, exceto daqueles derrames volumosos e em pacientes com evidências clínicas de infecção. Entre os pacientes, com derrame pleural associado à rejeição aguda a análise do líquido pleural é tipicamente linfocítico. O quilotórax, que é outra causa de

derrame após um transplante de pulmão, pode se desenvolver devido à perfuração do ducto torácico ou, uma complicação de linfangioleiomiomatose.

EXAMES COMPLEMENTARES

Testes para avaliar a função pulmonar (espirometria), exames de imagem e broncoscopia são necessários para fazer o diagnóstico diferencial entre rejeição aguda do enxerto e outras complicações como estenose das vias aéreas e infecção. Quando a rejeição aguda é confirmada, é necessário intensificar a imunossupressão, a qual pode ser deletéria na presença de uma infecção oportunista não identificada e tratada. Para o diagnóstico diferencial de infecção são necessários testes microbiológicos e culturas de sangue, escarro e do lavado broncoalveolar. Recomenda-se investigar infecção por *citomegalovirus* (CMV) o que pode ser realizado por pesquisa direta de viremia (antigenemia e/ou quantificação carga viral) e/ou em lavado broncoalveolar [25-26].

Radiografia do tórax

A **radiografia do tórax** é realizada para avaliar sintomas como dispnéia e tosse. Mas o seu principal papel está em identificar outras doenças listadas no diagnóstico diferencial da rejeição aguda. Nos primeiros 3 meses após o transplante, a radiografia do tórax pode demonstrar opacidades peri-hilares e edema intersticial com ou sem derrame pleural. Contudo, a especificidade e a sensibilidade da radiografia do tórax é baixa²⁸. Nos episódios de rejeição aguda mais tardios²⁹, as alterações radiológicas ocorrem em menos de 20% dos casos [27, 28].

Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax

A **tomografia computadorizada de alta resolução do tórax** (TCAR) é realizada para demonstrar a gravidade e a distribuição da doença. Também, guiar o local para a coleta dos materiais do lavado broncoalveolar e das biópsias transbrônquicas pela broncoscopia. Os achados de rejeição aguda na TCAR incluem opacidades em vidro despolido, espessamento dos septos, redução de volume e derrame pleural. Contudo, esses achados da TCAR não diferenciam entre infecção e rejeição³⁰[29].

Espirometria

A avaliação funcional do pulmão através da **espirometria** é realizada de rotina no acompanhamento dos pacientes submetidos a transplante pulmonar. No paciente transplantado de pulmão com rejeição aguda, a espirometria apresenta uma obstrução ao fluxo aéreo manifestada por redução no volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1)³¹[31]. A sensibilidade^{32,33} da redução do VEF1 para a detecção de rejeição aguda³⁴ é de 60% [31-34]. É importante salientar, que uma prova funcional pulmonar com valores estáveis não exclui o diagnóstico de rejeição aguda. A espirometria tem uma sensibilidade de 60% na detecção de rejeição de grau \geq A2 ou de infecção entre os receptores de transplante de pulmão bilateral [33]. Um declínio de 10% nos valores espirométricos, persistindo por mais de dois dias, tem sido descrito como um forte indicador de rejeição ou infecção [31-34]. Entretanto, atualmente, a espirometria não é considerada como o método diagnóstico diferencial entre rejeição aguda e infecção respiratória.

Fibrobroncoscopia

A **fibrobroncoscopia** é um método diagnóstico de grande importância nos protocolos de transplante pulmonar. Quando os pacientes apresentam uma síndrome clínica sugestiva de rejeição ou infecção, a maioria dos centros realizam a broncoscopia para a coleta do lavado broncoalveolar e da biópsia transbrônquica, na tentativa de estabelecer um diagnóstico específico. Na prática clínica, os materiais para análise laboratorial são coletados de vários lobos e segmentos de um único enxerto de pulmão. Em pacientes com alterações radiográficas focais, o LBA e as biópsias são direcionados a essas áreas. As amostras devem ser enviadas para a citologia, microbiologia e histopatologia.

As complicações relatadas com a broncoscopia flexível em receptores de transplante de pulmão são raras^{35,36,37} e incluem hipoxemia transitória (10%), hemorragia superior a 100 mL (4%), pneumonia pós-procedimento (2%), pneumotórax (1 a 3%) e arritmia (1 a 4%) [35-37].

Lavado Broncoalveolar

Durante os três primeiros meses após o transplante de pulmão, a análise do lavado broncoalveolar mostra uma elevação na contagem total de células e uma alveolite neutrofílica (por exemplo, 25 a 50 por cento de neutrófilos)³⁸[38]. Em contraste, a rejeição celular aguda está associada com uma alveolite linfocítica (por exemplo, 10 a 60 por cento de linfócitos), com uma diminuição da proporção de CD4/CD8. No entanto, estes achados são inespecíficos e alveolite linfocítica também é visto em pneumonias virais e bronquiolite obliterante [38].

Biópsia Transbrônquica

Quando os estudos de imagem sugerem doença difusa ou, se apresentam sem anormalidades, as biópsias transbrônquicas são geralmente obtidas a partir dos lobos inferiores; quando a doença é radiograficamente irregular, as biópsias são obtidas de áreas doentes^{26,39,40}[25, 39, 40]. Na prática, existe uma variabilidade sobre o número de biópsias transbrônquicas que devem ser obtidas para uma amostragem adequada. Estudos em animais sugerem que três boas biópsias transbrônquicas, tem uma sensibilidade de 92% na identificação de moderada à severa rejeição, e cinco biópsias têm uma sensibilidade semelhante na identificação de rejeição leve⁴¹[41]. A maioria dos centros tenta obter de 06 a 10 biópsias para atingir 05 espécimes "adequados". A sensibilidade da biópsia transbrônquica²⁷, para o diagnóstico de rejeição aguda, é 61-94% e a especificidade⁴² maior do que 90% [27, 42]. A sensibilidade para o diagnóstico de pneumonia por citomegalovírus é de aproximadamente 90%.

Geralmente, apenas um pulmão é biopsiado durante o exame broncoscópico de um transplante de pulmão bilateral. A principal exceção a esta prática, é em pacientes que receberam transplantes bilaterais lobares de doadores vivos⁴³. Nestes pacientes, os lobos inferiores são provenientes de dois doadores diferentes [43], e a rejeição é normalmente limitada a um dos lobos doados.

Broncoscopia de vigilância

Rejeição aguda de repetição é o maior fator de risco para o desenvolvimento da disfunção crônica do enxerto após o transplante pulmonar. Ela se manifesta na forma de bronquiolite obliterante. Sendo assim, podem ser de extrema importância o monitoramento e o diagnóstico da rejeição celular aguda do enxerto mesmo em pacientes assintomáticos, a fim de reduzir as complicações tardias através do tratamento preventivo.

Como em todos os casos, os dois exames de primeira linha para o monitoramento são a espirometria e a biópsia transbrônquica[30-42].

O papel da broncoscopia de vigilância com biópsia transbrônquica em pacientes assintomáticos, entretanto, ainda é controversa^{35,44,45,46,47} e varia entre os muitos centros de transplante pulmonar^{37,48}. A justificativa para a inclusão de protocolos de biópsia transbrônquica de vigilância baseia-se em estudos que mostram uma prevalência substancial de rejeição aguda em pacientes assintomáticos [41-42]. Nestes casos, ainda não há consenso sobre a periodicidade da broncoscopia de vigilância na literatura [35, 37, 44-48].

DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS

Alguns receptores de transplante de pulmão parecem montar uma resposta humoral contra o enxerto. A principal hipótese sugere que esta resposta humoral ocorra contra antígenos MHC do doador, embora outros antígenos epiteliais ou endoteliais expressos no pulmão possam tornar-se alvos de anticorpos. As células T ativadas por meio de apresentação indireta para proporcionar ajuda das células B de memória, a troca de classe de anticorpos e a maturação da afinidade imunológica na presença de citocinas específicas e fatores co-estimuladores auxiliam no desenvolvimento de rejeição humoral^{49,50}, da mesma forma como já extensamente descrito no transplante renal[49, 50].

Estimulação imune (por infecções prévias, gravidez, transfusões ou autoimunidade) pode contribuir para o desenvolvimento de anticorpos para alloMHC naqueles pacientes sem fatores de risco identificáveis. Estes anticorpos pré-existentes podem reagir com antígenos do doador, levando à perda imediata do enxerto (rejeição hiperaguda) ou rejeição humoral acelerada.

Rejeição de aloenxertos mediada por anticorpos é uma entidade cada vez mais reconhecida no transplante de pulmão. As primeiras observações foram baseadas sobre o fenômeno da rejeição hiperaguda, onde os anticorpos preexistente, específicos contra os antígenos do doador, levam à ativação do complemento e perda do enxerto rápido [49, 50]. Com o uso do *crossmatch*, antes do transplante, a incidência de rejeição hiperaguda em todos os órgãos diminuiu. Com o desenvolvimento de melhores técnicas de detecção de anticorpos, anticorpos específicos contra aloenxertos foram implicados no desenvolvimento de rejeição aguda e crônica, em transplantados renais e de coração, motivo pelo qual este conceito foi expandido para o transplante de pulmão⁵¹[51].

Detecção de anticorpos HLA

As tecnologias usadas para rastreio e identificação de anticorpos HLA incluem citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e as tecnologias de fase sólida tais como ELISA, citometria de fluxo e os ensaios de matriz do grânulo Luminex⁵²[52].

O ensaio CDC pode ser usado para a tipagem HLA, pesquisa de anticorpos irregulares, identificação sorológica e reações cruzadas diretas. O princípio do ensaio é que a reatividade específica entre o anticorpo do soro e antígeno da superfície celular irá ativar o complemento, causando a morte celular. As células mortas podem ser posteriormente identificadas ao microscópio utilizando corantes específicos⁵³ contra estas células[53].

Tecnologias de fase sólida para o rastreio e identificação de anticorpos

Estas tecnologias são significativamente mais sensíveis e específicas do que os ensaios baseados em CDC. A sua característica comum é o uso de uma matriz sólida revestida com antígenos HLA purificados e obtidos a partir de linhagens celulares de ou tecnologia recombinante. Tecnologias de fase sólida utilizadas rotineiramente incluem ELISA, citometria de fluxo, e Luminex.

O método ELISA é o menos sensível das metodologias de fase sólida. Ele utiliza uma placa de microtítulos, em que a superfície de cada poço é pré-revestida com antígenos HLA purificados. Após a incubação com soro de um paciente e um anticorpo secundário, uma reação cromogênica visualiza as ligações de anticorpos específicos para o antígeno.

Ao medir a imunofluorescência indireta, citometria de fluxo e Luminex permitem detectar anticorpos HLA mediante ligação a micropartículas revestidas com antígenos HLA purificados ou antígenos recombinantes individuais[53]. A metodologia de fase sólida mais utilizada para a detecção de antígeno único é Luminex, que pode detectar simultaneamente um máximo de 100 grânulos coloridos diferentes, proporcionando uma melhor cobertura de diversidade de antígenos [53].

CONSIDERAÇÕES PRÉ-TRANSPLANTE PARA PACIENTES SENSIBILIZADOS

Um dos principais objetivos na seleção de doadores é evitar anticorpos contra antígenos HLA que o potencial receptor tenha pré-formados. Cerca de 10 a 15% dos receptores de transplante de pulmão são pré-sensibilizados para antígenos HLA. Quando um doador se torna disponível, informações sobre os antígenos HLA dos doadores e os anticorpos do receptor são comparados, constituindo um "*crossmatch* virtual". Esse procedimento tem reduzido significativamente o tempo de espera para os receptores com painel imunológico positivo e os resultados possuem correlação com resultados dos *crossmatch* prospectivos realizados no momento do transplante [52, 53].

Mecanismos de resposta humoral pós transplante

Os mecanismos pelos quais os anticorpos promovem lesão pulmonar no enxerto permanecem pouco compreendidos. Ligação de anticorpos ao alloMHC ou a outros alvos endoteliais ou epiteliais, no pulmão, podem levar à ativação da cascata do complemento e esses depósitos do complemento levam à lesão endotelial celular, à produção de citocinas pró-inflamatórias e recrutamento de células inflamatórias. Mecanismos mediados por anticorpos independentes do complemento também podem induzir a ativação de células endoteliais sem lesão celular, conduzindo

a um aumento da expressão de gene e a proliferação linfocitária subsequente. Anticorpos anti-HLA podem causar a proliferação de células epiteliais das vias respiratórias, bem como, a produção de fatores de crescimento e de estimulação de fibroblastos, que podem contribuir para a geração de lesões obliterantes das vias aéreas⁵⁴[52-54].

TIPOS DE REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS

A rejeição hiperaguda, que ocorre nas primeiras 24 horas após o transplante de pulmão, tem sido raramente relatada por causa do uso de *crossmatch*, tanto o virtual, como o prospectivo. A histopatologia característica da rejeição hiperaguda de pulmão inclui vasculite dos pequenos vasos e necrose, hemorragia intra-alveolar e dano alveolar difuso, com a presença de plaquetas e trombos de fibrina, congestão capilar com neutrófilos e macrófagos, bem como a deposição de anticorpo em superfícies endoteliais, paredes vasculares, espaços alveolares e septos.

As primeiras descrições de rejeição humoral tardia foram de capilarite pulmonar que é pouco responsiva aos esteróides, com alguma capacidade de resposta a plasmaférese. Estudos posteriores mostraram a presença de anticorpos e complemento depósitos no espaço subendotelial e nos septos alveolares. Produtos do complemento, tais como C1q, C3d, C4d e C5b - 9 ter sido descrito em associação com anticorpos anti-HLA.

Assim, na suspeita de rejeição humoral, é feita a pesquisa de anticorpos formados contra antígenos do doador (DSA) por Luminex, na tentativa de identificar anticorpos contra o doador que não estavam presentes na prova cruzada (*crossmatch*) do transplante. Com amostra tecidual do pulmão, adquirida por biópsia transbrônquica, pode-se avaliar a presença de capilarite, bem como a deposição de produtos do complemento principalmente C4d^{55,56}[55,56].

Pouco se sabe, entretanto, do comportamento da rejeição mediada por anticorpos no transplante pulmonar. A detecção de anticorpos para HLA, entre receptores de transplante de pulmão, tem sido reconhecida como um fator de risco significativo para rejeição aguda persistente e de alto grau e para o desenvolvimento da síndrome de bronquiolite obliterante (BOS). Além disso, já está bem estabelecido o papel dos anticorpos específicos de doadores pré-formados, na gênese da rejeição hiperaguda após o transplante pulmonar. No entanto, na revisão mais recente da nomenclatura de rejeição aguda, pós-transplante pulmonar, pela Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão, ainda não houve consenso definitivo sobre as características histológicas de rejeição mediada por anticorpos^{57,58}[57, 58].

O grupo de trabalho da Conferência Norte-Americana de Rejeição Mediada por Anticorpos em Transplante de Órgãos Sólidos propôs uma classificação geral de resposta imune humoral para facilitar a investigação nesta área. De acordo com esta proposta, as quatro características, necessárias para rejeição anticorpo-mediada, incluem⁵⁹: (1) a detecção de anticorpos circulantes anti-HLA ou outros específicos de doadores, (2) evidência de deposição de C4d no enxerto, (3) alterações histopatológicas compatíveis e (4) disfunção do enxerto [58-59].

Tabela 2. Classificação geral de resposta imune humoral

Estágio	Anticorpo circulante	Deposição de C4d	Alteração histopatológica	Disfunção do enxerto
I: Resposta humoral latente	+	-	-	-
II: Reação humoral silente	+	+	-	-
III: Rejeição humoral sub-clínica	+	+	+	-
IV: Rejeição humoral	+	+	+	+

DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO DA REJEIÇÃO CRÔNICA

DEFINIÇÃO

O termo disfunção crônica do enxerto pulmonar (CLAD – *Chronic Allograft Lung Dysfunction*) vem substituindo o uso de Rejeição Crônica ou Síndrome de Bronquiolite Obliterante para definir a perda de função crônica do enxerto pulmonar. Tal disfunção pode ser documentada por avaliação de volumes pulmonares à espirometria, perda de capacidade de troca gasosa ou de capacidade de exercício. Atualmente a definição aceita pela sociedade médica internacional se refere a uma queda sustentada do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) maior que 20% em relação ao melhor valor obtido pelo paciente após o transplante, na ausência de causas potencialmente reversíveis como infecções, rejeição aguda celular ou estenoses de anastomose brônquica [59].

CLASSIFICAÇÃO

Além de uma mudança na terminologia, publicações diversas nos últimos cinco anos têm demonstrado diferentes fenótipos com características clínicas e prognóstico distintos dentre os pacientes com critério funcional para definição de CLAD^{60,61,62,63}[60-63].

Assim sendo, atualmente sempre consideramos definir um dos possíveis fenótipos da CLAD, apesar destes apresentarem fatores de risco comuns e frequentemente se sobrepõem funcionalmente.

CLAD OBSTRUTIVA (CLAD-O)

Representa a maioria dos casos de CLAD dentro do fenótipo da Síndrome de Bronquiolite Obliterante (BOS), caracterizada funcionalmente por um distúrbio ventilatório obstrutivo com redução do VEF1 persistente (mais de três semanas) e maior que 20% dos melhores valores alcançados pelo paciente no pós-operatório, além de tomografia de tórax com espessamento brônquico associado a áreas de aprisionamento aéreo⁶⁰[60].

Dentre estes pacientes com fenótipo de BOS, alguns apresentam como característica a presença de neutrofilia persistente no lavado broncoalveolar e com resposta ao tratamento contínuo com azitromicina, podendo haver melhora funcional significativa (maior que 10% do VEF1) ou estabilização da perda funcional. Esta variação do fenótipo obstrutivo é denominada atualmente de Disfunção do Enxerto Reversível à terapia com Azitromicina (ARAD – *Azithromycin Reversible Allograft Dysfunction*). Este subgrupo de pacientes apresenta uma evolução funcional melhor em relação a todas as outras formas de rejeição crônica⁶⁴[64].

CLAD RESTRITIVA (CLAD-R)

Também denominada de Síndrome Restritiva do Enxerto (RAS – *Restrictive Allograft Syndrome*), este fenótipo da rejeição crônica foi recentemente normatizada pela sociedade

internacional, após a descrição por alguns centros transplantadores de uma forma de disfunção do enxerto pulmonar com características clínicas, funcionais, tomográficas e, sobretudo, com prognóstico distinto dos pacientes com BOS⁶⁵[65]. Esta síndrome é caracterizada por deterioração clínica mais rápida, distúrbio funcional pulmonar com padrão restritivo persistente, com redução da capacidade pulmonar total (CPT) maior que 10% ou da capacidade vital forçada (CVF) maior que 20% dos melhores valores alcançados no pós-operatório; além disso, tomograficamente apresenta infiltrados pulmonares bilaterais com predomínio nos lobos superiores⁶⁶[58, 60, 66].

É importante ressaltar que devido à baixa sensibilidade da biópsia transbrônquica, a confirmação histológica do diagnóstico de rejeição crônica é dispensável, sendo possível a sua confirmação somente por critérios funcionais associados à tomografia de tórax e dados clínicos para a distinção dos seus fenótipos e adequação do tratamento. Pela histopatologia, quando disponível, é possível a definição de outra forma menos frequente de rejeição crônica do enxerto, a rejeição vascular, caracterizada por sinais de aterosclerose ou espessamento fibroproliferativo da parede de arteríolas pulmonares. Quando encontrado habitualmente já se acompanha de graus mais avançados de deterioração do enxerto²⁵[25].

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

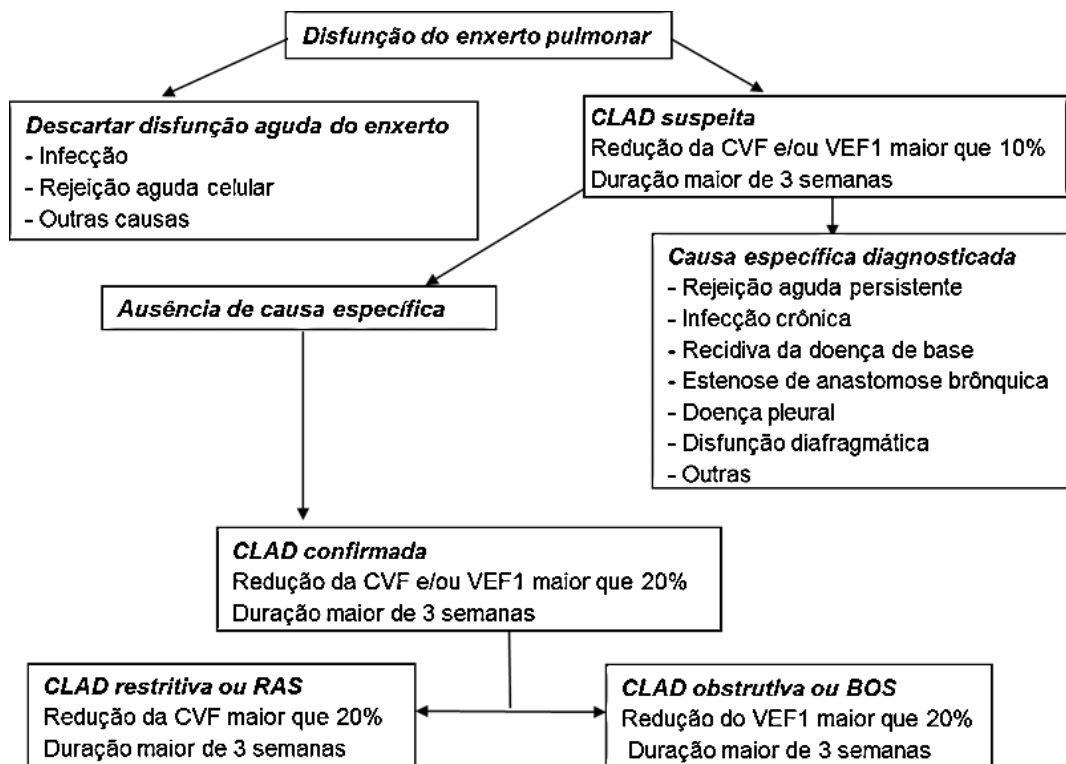
A disfunção crônica do enxerto pulmonar habitualmente é multifatorial, e sua apresentação clínica pode variar desde uma detecção de perda funcional pulmonar assintomática num paciente ambulatorial, até a insuficiência respiratória rapidamente progressiva iniciada após um quadro infeccioso viral respiratório ou episódio de rejeição aguda celular grave.

Sempre se deve monitorar e tratar rapidamente, quando possível, as principais condições identificadas como fatores de risco para o seu desenvolvimento⁶⁷[67], que são listadas a seguir:

- a. – Disfunção primária do enxerto grave
- b. – Rejeição aguda celular recorrente ou persistente
- c. – Bronquiolite linfocítica ou pneumonia fibrinosa aguda
- d. – Rejeição mediada por anticorpos
- e. – Refluxo gastroesofágico e broncoaspirações
- f. – Infecções bacterianas e fúngicas recorrentes
- g. – Infecções virais: vírus respiratórios e citomegalovírus
- h. – Sensibilização autoimune.

É importante ressaltar que a prevenção e o adequado manejo dos fatores de risco imunológicos e não imunológicos constitui a principal estratégia para prevenção de morbimortalidade na rejeição crônica do enxerto pulmonar, uma vez que na maioria dos casos, uma vez instalada, a deterioração funcional é progressiva a despeito de medidas clínicas, sendo o retransplante a principal alternativa de tratamento nos casos mais graves[60, 67].

Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico de CLAD [67]



TRATAMENTO DA REJEIÇÃO NO TRANSPLANTE PULMONAR

Os protocolos de tratamento imunossupressor em transplante pulmonar podem ser divididos em quatro categorias de tempo e evolução clínica: indução, manutenção e tratamento de rejeição (celular aguda e humoral) e resgate (ou tratamento da rejeição crônica ou refratária). A maioria destes esquemas consiste da combinação de dois ou mais medicamentos usados concomitantemente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento imunossupressor todos os pacientes submetidos a transplante pulmonar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do respectivo esquema de tratamento pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade a algum dos medicamentos deste Protocolo e que não possa ser substituído por outro medicamento constante neste Protocolo.

CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes transplantados devem ser avaliados periodicamente em centros de referência em relação à eficácia do tratamento imunossupressor e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica, bem como para o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

Tratamento de Indução

O tratamento de indução é administrado por um curto período de tempo (no período peri-operatório), utilizando-se um potente agente imunossupressor, imediatamente após o término da cirurgia, a fim de reduzir a intensidade da resposta imune inicial, dos linfócitos T ao órgão transplantado. As drogas de indução agem na depleção e na interrupção da ativação e proliferação dos linfócitos T. Estas são as primeiras células mediadoras da rejeição. As células T, após fazerem o reconhecimento dos antígenos no pulmão transplantado, iniciam um processo que resulta na secreção de interleucina-2 (IL-2), importante fator de crescimento e proliferação das células T. A interrupção da atividade das interleucinas-2 suprime a proliferação dos linfócitos T⁶⁸[68].

Os agentes de indução podem ser classificados em dois grupos: agentes monoclonais e agentes policlonais, todos utilizados antes do transplante. No caso específico do basiliximabe, é realizada uma segunda dose no quarto dia pós-operatório.

A administração de altas doses de corticóides no transoperatório, antes da reperfusão do enxerto pulmonar, tem como objetivo reduzir o risco de injúria de reperfusão. Apesar desta utilização, os corticosteróides não são considerados como parte do tratamento de indução.

A indicação de tratamentos de indução ainda permanece com certa controvérsia no transplante pulmonar. Apesar de controverso, muitos centros transplantadores tem indicado alguma forma de tratamento de indução. De acordo com o registro da ISHLT, este aumento foi de 24% em 1997 para 55% em 2013⁶⁹[69].

Em 2009, de acordo com o registro da ISHLT, 60% dos receptores de transplante pulmonar foram submetidos a algum tipo de tratamento de imunossupressão de indução [58]. Atualmente [2], o uso de indução com preparações de anticorpos policlonais reduziu para 5%. Opostamente a isto, houve um aumento em 45% no uso dos antagonistas IL-2 (IL-2RAs) e também do alentezumab[2].

Tratamento de indução é indicado de rotina por alguns grupos, excluindo o seu uso naqueles pacientes com contraindicações. Outros grupos limitam o uso nos pacientes sensibilizados, ou seja, pacientes com painel reator (PRA reator). Geralmente, o tratamento de indução é evitado em pacientes mais velhos (>65a) e em pacientes com elevado risco de infecção (CMV doador+/receptor-). No Brasil, a medicação mais utilizada para indução é o basiliximabe.

Agentes de Indução

AGENTES POLICLONAIS:

- Imunoglobulina Antitimócito e Imunoglobulina Antilinfócito

A imunoglobulina anti-linfócitos T (timoglobulina, ATG) é um anticorpo policlonal contra linfócitos T originário de um coelho ou cavalo é efetivo para a prevenção e tratamento de rejeição. O efeito imunossupressor se dá pela depleção dos linfócitos T, por promover lise das células T pré-ativadas ou não. Não possui ação nefrotóxica, por isso é indicado para pacientes que também apresentam disfunção renal no momento do transplante. Geralmente é administrada no período intra-operatório como opção na terapia de indução da imunossupressão ou no tratamento de rejeição em pacientes cortico-resistentes.

As preparações de imunoglobulinas intravenosas, contendo principalmente imunoglobulina G, têm aplicação no tratamento de diversas doenças associadas a níveis anormais de imunoglobulina. Estas podem ser usadas em pacientes com elevados níveis de anticorpos contra antígenos leucocitários humanos classe I e II (HLA-I e HLA-II) detectados em painéis imunológicos pré ou pós-transplante de órgãos sólidos. No período pré-transplante, objetiva-se dessensibilizar o paciente; e no período pós-transplante, o uso de imunoglobulina é um opção terapêutica para casos de rejeição humoral ou mediada por anticorpos⁶⁹[69].

Não há ensaios clínicos controlados, randomizados e duplo-cego que tenham analisado a eficácia do uso da imunoglobulina em pacientes pré- ou pós-transplante pulmonar. Entretanto, seu uso tem sido reconhecido internacionalmente⁷⁰[2, 58, 70].

A imunoglobulina intravenosa foi aprovada pelo *Food and Drugs Administration (FDA)* dos Estados Unidos para o tratamento de imunodeficiências primárias e adquiridas, leucemia linfocítica crônica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, púrpura trombocitopênica idiopática e doença de Kawasaki. Esta está aprovada no Brasil, sendo comercializada por diversos laboratórios, registrada para o tratamento de imunodeficiências humorais congênitas e adquiridas, tais como a imunossupressão pós-transplante, profilaxia e tratamento de doenças infecciosas e tratamento de doenças por lesão imunológica dos tipos II e III (púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica autoimune, etc.).

Descrição dos estudos sobre Imunoglobulinas Intravenosas localizados:

Foram localizados 22 artigos. Dezoito foram excluídos por tratarem do uso de imunoglobulina para outros fins que não dessensibilização pré-transplante ou tratamento de rejeição pós-transplante pulmonar (por exemplo: uso no tratamento de infecções virais ou em pacientes portadores de bronquiectasias por deficiência de imunoglobulina). Não foi encontrada nenhuma meta-análise no banco de dados Cochrane. Os 04 artigos selecionados estão descritos na tabela de evidências no Anexo III.

O estudo de Hartwig MG et cols⁷⁰[70] foi o trabalho com maior número de pacientes (380 transplantados em 10 anos e 35 pacientes com painel HLA reativo). Este estudo comparou 12 pacientes, que receberam tratamento de dessensibilização peri-transplante com imunoglobulina aos 23 sem tratamento específico. Para o grupo que recebeu tratamento com imunoglobulina os

resultados foram: menor gravidade ($p = 0.03$) e menor número de rejeições agudas ($p = 0.05$), e tendência a maior tempo livre de bronquiolite obliterante na curva de Kaplan-Meier ($p = 0.32$). É relevante ressaltar que a Síndrome da Bronquiolite Obliterante é a principal forma de disfunção crônica de enxerto, com impacto direto na sobrevida destes pacientes. Entretanto, o estudo não analisou os efeitos adversos da terapia, tais como infecções virais e fúngicas. Apesar de o estudo haver sido retrospectivo e com pequeno número de pacientes, a experiência do centro (Centro médico da Universidade de Duke – Carolina do Norte/ EUA) é notória. Duke é um dos principais dos EUA realizando grande parte dos transplantes pulmonares no país, sendo que em 2014 foi o centro que mais realizou transplantes de pulmão nos EUA (segundo dados da *United Network for Organ Sharing, UNOS* [2]). Isto justifica a manutenção desta terapêutica para pacientes sensibilizados pré-transplante.

No Brasil [1] como mundialmente [2], ressalta-se o número restrito de pacientes submetidos ao transplante pulmonar. Assim, mesmo em estudos multicêntricos e vários anos de seguimento, o número de pacientes analisados permanece pequeno [58]. Avanços científicos nesta área só ocorrerão, portanto, se houver incentivo para novas terapêuticas, tais como o uso de imunoglobulinas em pacientes sensibilizados.

O uso de imunoglobulinas peri-transplante pulmonar pode trazer benefícios aos pacientes sensibilizados. Há impacto potencial na redução do número e da gravidade de rejeições celulares agudas [7]. Há ainda relatos de casos com sucesso terapêutico de imunoglobulinas no tratamento de rejeições humorais.

Apesar do pequeno número de estudos sobre o assunto, as experiências relatadas por centros transplantadores nacionais e internacionais apontam benefícios consistentes e desfechos clínicos favoráveis. Por isto, este Protocolo recomenda, quando apropriado, o uso de imunoglobulinas em transplante pulmonar.

AGENTES MONOCLONAIS:

- Basiliximabe, outros anticorpos e Muromonab-CD3 (OKT3)

São os agentes mais utilizados no tratamento de indução para transplante pulmonar pela maioria dos centros transplantadores [2, 68].

O Basiliximabe é o anticorpo monoclonal incorporado no SUS. Ele é um anticorpo monoclonal quimérico com afinidade ao receptor IL-2 (CD-25) do linfócito T ativado, que inibe a proliferação e ativação dos linfócitos T, sem sua destruição. Sua administração usual é realizada em duas doses, sendo 20 mg no D0 no pré-operatório, preferencialmente antes do implante pulmonar⁷¹[71], repetido no 4º dia pós-operatório.

Para conhecimento, outros anticorpos monoclonais como basiliximabe estão sendo estudados. Um exemplo é o daclizumab que, como basiliximabe, é um anticorpo monoclonal (mAb) misto (humano/rato) direcionado contra a cadeia alfa do receptor da IL-2. Ambos os agentes foram desenvolvidos para a administração em conjunto com os inibidores da calcineurina (ICN) e sinergicamente reduzirem a produção de IL-2. Apesar disso, o uso de mAb anti-CD25 é administrado como monoterapia no período pós-operatório imediato do transplante, a fim de permitir uma introdução mais tardia dos ICN nos pacientes insuficiência renal aguda. Como os mAbs anti-CD25 não

causam depleção importante nas células T, eles são capazes de manter um excelente efeito imunossupressor com baixa incidência de infecções oportunistas.

Outro anticorpo monoclonal em estudo é o alentuzumabe. Este é uma preparação de anticorpos monoclonais de rato, humanizada, direcionada aos antígenos CD52 presentes nos linfócitos T e B. O alentuzumabe leva à uma depleção das células T através de um efeito direto celular citotóxico e mediado por ativação do complemento. Ele tem sido utilizado no tratamento da artrite reumatóide, doenças malignas do sistema linfóide, doença do enxerto-hospedeiro e no transplante de medula óssea. No transplante de órgãos sólidos, foi utilizado pela primeira vez em 1998⁷²[72]. Como agente de indução, o alentuzumabe foi utilizado internacionalmente em 10% dos transplantes de pulmão realizados entre 2002 e 2009[2, 17, 58]. A dose usual para a imunossupressão de indução é de 30mg do mAb, infundido em 2hs. Como o OKT3, na primeira dose do alentuzumabe também há uma forte reação de citocinas. Esta reação foi de menor intensidade do que a vista com o OKT3 nos estudos publicados e com boa resposta ao tratamento profilático com metilprednisolona 15 mg/Kg IV, difenidramina 50mg VO ou IV e acetaminofem 500 a 1000 mg VO 30 minutos antes do início da infusão do alentuzumabe. Entretanto, a linfopenia que resultou do uso do alentuzumabe foi importante e de longa duração; os níveis de células T (CD4 e CD8) permaneceram baixos por até 3 anos. Os níveis de linfócitos B também ficaram reduzidos, mas por períodos mais curtos, como 03 meses. O uso do alentuzumabe para o tratamento de indução está descrito como um fator risco independente para infecções oportunistas. Isto foi demonstrado em um estudo com 547 receptores de transplantes de órgãos sólidos[72]. Hemorragia alveolar difusa está descrita em pacientes que receberam alentuzumabe⁷³[73].

Como registro histórico, o Muromonab-CD3 (OKT3) foi um anticorpo monoclonal de rato que foi utilizado, entre 1980 e início dos anos 2000, como um agente de indução para a prevenção da rejeição celular aguda no transplante pulmonar⁷⁴ [74]. O seu uso foi decrescendo; em 2009 menos de 10% dos centros incluíram esta medicação nos protocolos de imunossupressão por apresentar muitos efeitos colaterais. A produção de OKT3 foi descontinuada no mundo. O OKT3 se ligava ao receptor-CD3 dos linfócitos, resultando em redução dos linfócitos T. O regime de administração do OKT3 era de 5 mg/dia, IV, para pacientes com 80 kg ou mais ou 2.5 mg/dia para pacientes com menos de 80 kg. A primeira era administrada, imediatamente, após o transplante e era repetida diariamente por 5 a 7 dias, acompanhando a contagem diária dos linfócitos. A dose era para ser suspensa quando a contagem de linfócitos CD3 fosse menor do que 5% ou uma contagem total de linfócitos menor do que $<50 \text{ cells/mm}^3$. Os sintomas presentes após à administração da primeira dose eram: febre, calafrios, náusea, vômito, diarréia e, em alguns casos, instabilidade hemodinâmica. Era importante o uso de pré-medicação, 1 hora antes da dose de OKT3, com glicocorticoides (metilprednisolona 125 mg IV), anti-histamínicos (difenidramina 50 mg VO ou IV), e antitérmicos (paracetamol 750mg VO), da mesma forma que ocorre com os outros anticorpos monoclonais em estudo. Outros efeitos colaterais associados ao uso do OKT3 incluíram edema pulmonar e meningite asséptica. Por isto, a produção de OKT3 foi descontinuada no mundo.

Descrição dos estudos sobre Agentes Monoclonais localizados:

Um estudo comparando o tratamento de indução em transplante pulmonar com o OKT3, ATG e daclizumabe⁷⁵ mostrou equivalência na prevenção de rejeição aguda e na sobrevida em 2 anos[75]. Outro estudo retrospectivo do registro da *United Network for Organ Sharing* (UNOS), de coorte, com 12.858 pacientes mostrou benefício na sobrevida (44%) para o grupo que recebeu indução⁷⁶, em comparação com o grupo sem indução ($p<0,0001$)[76].

De acordo com o estudo retrospectivo da coorte de 3.970 receptores de transplante pulmonar do registro da ISHLT⁷⁷, os resultados sugerem um benefício na sobrevida de quatro anos após o transplante. Aqueles que receberam antagonista de receptor de IL-2 (64%), os pacientes tratados com ATG apresentaram maior sobrevida (60%) em comparação com aqueles que não receberam tratamento de indução (57%)[77].

Durante a última década, muitos estudos têm analisado o impacto do uso dos inibidores de IL-2RA na rejeição aguda, infecção, BOS e sobrevida do transplante pulmonar, comparando sem indução, com ATG ou OKT3 (ver na tabela de evidências no Anexo III). Apesar de alguns destes estudos serem prospectivos, seus resultados são limitados por representarem a análise de um único centro e de um número pequeno de pacientes [75, 133-143]. Nos estudos retrospectivos e com um número maior de pacientes incluídos, os dados também foram baseados em um único centro ou compararam os desfechos com achados históricos [67,76,77,134-132]. Analisando estes resultados e, mais recentemente, aqueles apresentados pelo registro da ISHLT [2] podemos concluir: (1) o tratamento de indução (ATG/ALG ou IL-2RA) está associado com um número menor de episódios de rejeição do que sem indução; (2) a indução está associada a melhor sobrevida a longo prazo[77]; (3) o tratamento de indução não tem efeito significativo na prevenção do desenvolvimento de BOS⁷⁸[2,68,77,78].

Em um estudo prospectivo, de um único centro, comparando OKT3, ATG e daclizumabe como tratamento de indução, o uso do OKT3 não resultou em redução na incidência de rejeição aguda ou de bronquiolite obliterante dois anos após o transplante [75]. Contudo, neste mesmo estudo, o grupo que recebeu OKT3 apresentou uma incidência, significativamente maior de infecção bacteriana, por isto foi abandonado. A produção de OKT3 foi descontinuada no mundo.

O uso do alemtuzumabe para o tratamento de indução está descrito como um fator risco independente para infecções oportunistas. Isto foi demonstrado em um estudo com 547 receptores de transplantes de órgãos sólidos [72].

No momento, existem vários estudos de grande porte, prospectivos em andamento, a fim de esclarecer melhor o papel do tratamento de indução no transplante pulmonar.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

O tratamento imunossupressor de manutenção é administrado a todos os receptores de transplante de pulmão para ajudar a prevenir a rejeição aguda, crônica e a perda do aloenxerto pulmonar. Um progresso importante tem sido feito para desenvolver regimes imunossupressores capazes de reduzir a rejeição aguda e crônica e, também reduzir os efeitos colaterais da imunossupressão. No entanto, apesar das melhorias na terapia imunossupressora, os episódios de rejeição aguda e crônica permanecem obstáculos importantes para maior sucesso do transplante de pulmão como tratamento de pacientes com doença pulmonar avançada.

Na grande maioria dos pacientes submetidos ao transplante pulmonar, o tratamento imunossupressor de manutenção é baseado em esquemas triplos, compostos de um inibidor de calcineurina (Ciclosporina ou Tacrolimo), um antimetabólico (Azatioprina, Micofenolato Mofetil ou Micofenolato Sódico) e corticoesteróides⁷⁹[37,79]. Como um quarto grupo apresentam-se os inibidores da proliferação celular, em particular, os inibidores do *mTOR* (*Mammalian Target of*

Rapamycin) Sirolimo e Everolimo. Mais frequentemente, estes dois últimos citados, são utilizados em adição ou como substitutos dos ICN ou dos antimetabólitos. Diferentemente a outros transplantes de órgãos sólidos, ainda é pequena e pouco conclusiva a experiência de protocolos de imunossupressão de manutenção com a retirada dos corticoesteróides^{80,81}[80,81].

De acordo com dados analisados do período de 2002-2007, diversos centros de transplante pulmonar já utilizavam os esquemas de imunossupressão de manutenção baseados no uso do tacrolimo e do micofenolato. No primeiro ano, 77% dos receptores já haviam sido tratados com a combinação de ICN e antimetabólito, mantendo-se um percentual muito similar (70%) até no quinto ano após o transplante [79].

Os protocolos de imunossupressão de manutenção, de acordo com a literatura, para receptores de transplante de pulmão serão analisados como indicados, a seguir.

AGENTES DE MANUTENÇÃO - GLICOCORTICÓIDES (CORTICOESTERÓIDES)

Os glicocorticóides sempre estão incluídos na terapia de manutenção para o transplante de pulmão. Os glicocorticóides inibem a imunidade humoral e a mediada por células⁸²[82]. O principal efeito dos glicocorticóides é de desligar a transcrição dos genes inflamatórios. O resultado é uma redução na resposta inflamatória, através da redução da produção de citocinas, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6), interferon-gama(IFN) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF)⁸³[83].

Universalmente, uma dose inicial de glicocorticóide é administrada no período peri-operatório, sendo o equivalente a 500 a 1.000 mg de metilprednisolona, administrada uma única vez, por via endovenosa, imediatamente antes do declampamento da artéria pulmonar. Subsequentemente, a prednisona é administrada 0,5 a 1 mg / kg por dia via oral, ou uma dose equivalente endovenosa. A prednisona é reduzida para 5 a 10 mg / dia durante o primeiro ano após o transplante do pulmão. Na maioria dos pacientes com boa função do enxerto, após segundo ano do transplante, a prednisona pode ser reduzida para 5 mg / dia. Os episódios de rejeição aguda são tratados com altas doses de glicocorticóide endovenoso de até 500 mg, que são reduzidas para a dose de manutenção ao longo de várias semanas. A maioria dos pacientes permanecerá com prednisona para a vida toda[81,82].

Os glicocorticóides são associados a um número de efeitos colaterais incluindo: diabetes, retenção de líquidos, hipertensão, labilidade emocional, dificuldade de cicatrização e aumento na susceptibilidade às infecções. Esforços têm sido direcionados para minimizar a utilização dos glicocorticóides na população submetida ao transplante pulmonar, a fim de evitar estes efeitos colaterais. No entanto, muito poucas tentativas de retirada completa dos glicocorticóides têm sido bem sucedidas [80, 81].

- INIBIDORES DA CALCINEURINA (CICLOSPORINA / TACROLIMO)

Entre os agentes inibidores da calcineurina estão a ciclosporina (CSA) e o tacrolimo (TAC). Estes são componentes essenciais da imunossupressão de manutenção, e os protocolos sem um destes agentes não são recomendados, devido à imunossupressão ser insuficiente. No entanto, a primeira escolha no SUS deve sempre ser a ciclosporina⁸⁴[84] principalmente pelo custo inferior em relação ao tacrolimo. No SUS o tacrolimo se justifica como resgate, onde se mostrou custo-

efetivo^{85,86,87}[85-87] frente aos gastos com tratamento intra-hospitalar de rejeição aguda. O TAC possui funções de alternativa adicional no tratamento da rejeição aguda recorrente e da rejeição crônica, manifestada comumente como a síndrome de bronquiólite obliterante (BOS).

Ciclosporina

Em 1983 o sucesso da ciclosporina (CSA) foi demonstrado, pela primeira vez, no transplante do pulmão⁸⁸[88]. O uso da CSA foi crucial na área de transplante de órgãos, porque foi a primeira droga com ação seletiva nas células T. A CSA se liga às proteínas intracelulares (ciclofilina) que inibem a calcineurina, uma proteína que é essencial para a ativação de células T. Através da inibição da calcineurina, a transcrição de interleucina -2 (IL -2), e várias outras citocinas são inibidas. Portanto, a CSA inibe a ativação e a proliferação dos linfócitos T^{89,90}[89,90].

De acordo com os registros da ISHLT, a ciclosporina foi incluída no esquema de imunossupressão de manutenção em aproximadamente 20 por cento dos transplantes pulmonares realizados entre janeiro de 2002 e junho de 2009 [17].

A dose inicial de CSA é de 2 a 3 mg / kg, administrada no pós-operatório, após a admissão do paciente na Unidade de Terapia Intensiva, em uma infusão de 24 horas, até que o paciente seja capaz de tomar medicamentos por via oral; a dosagem é ajustada através da medida do nível sérico da CSA. A dose oral de manutenção é de 3 a 5 mg / kg duas vezes por dia, por via oral, na forma de comprimido ou suspensão.

Existe uma variabilidade inter- e intra-individual muito grande na absorção da CSA, e uma janela terapêutica estreita, tornando fundamental o monitoramento dos níveis séricos deste agente⁹¹[91]. Os níveis mínimos são direcionados para 250 a 350 ng / mL. Em casos de transplante de pulmão, os níveis de CSA duas ou três horas após a dose (denominado C2 e C3, respectivamente) são altamente preditivos para estimar a exposição ao longo do tempo a CSA. O objetivo é manter os níveis de C2 entre 900 e 1200 ng / mL para o primeiro ano após o transplante. O metabolismo da CSA se faz via hepática, no sistema enzimático citocromo P450 (CYP-3A). Inúmeros outros medicamentos, usados em conjunto à imunossupressão, podem alterar os níveis séricos, por inibição ou indução enzimática.

Diferentes preparações comerciais de ciclosporina possuem absorções gastrointestinais variáveis e o monitoramento farmacocinético vigilante deve acompanhar qualquer alteração na formulação⁹²[92].

A piora da função renal é um efeito colateral comum relacionado com a dose, tornando-se um problema sério do tratamento em longo prazo⁹³[93].

Tacrolimo

O Tacrolimo é um membro da classe de antibióticos macrolídeos descoberto em 1984 através da fermentação da bactéria *Streptomyces tsukubaensis*. Seu efeito imunossupressor foi observado no início da década de 1990 e seu uso aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América para transplante hepático a partir de 1994, estendendo-se esta indicação para os demais transplantes de órgãos sólidos. O seu uso já ultrapassou o da CsA em

transplante pulmonar⁹⁴, embora alguns centros transplantadores, como o da Universidade de Toronto, ainda utilizem a CsA como primeira opção[94].

Assim como a ciclosporina, o tacrolimo age como um inibidor de calcineurina. Porém, por apresentar ligação específica ao complexo de imunofilinas sua potência imunossupressora, *in vitro*, é 50-100 vezes maior que o da ciclosporina⁹⁵[95]. Quando o paciente é capaz de tomar medicamentos por via oral, a dose usual TAC é de 0,1 mg / kg a cada 12 horas e ajustada de acordo com os níveis sanguíneos.

Como CsA, o TAC tem má absorção oral, a biodisponibilidade é variável e uma janela terapêutica estreita. Para melhorar a absorção, os pacientes devem tomar a droga com o estômago vazio ou duas horas após uma refeição. Monitoramento cuidadoso dos níveis sanguíneos é essencial, o objetivo é manter os níveis séricos no intervalo entre 5 e 15 ng / mL. O nível exato, dentro desta gama, depende das circunstâncias clínicas. O nível-alvo pode ser mais elevado quando existe evidência de rejeição do enxerto, ou menor, quando existe toxicidade relacionada ao TAC. Tacrolimo é eliminado na bile após uma extensa metabolização no fígado, através do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP-3A) [94].

O Tacrolimo inibe a ativação do linfócito T, apesar de seu exato mecanismo de ação não ser conhecido. Evidências experimentais sugerem que o tacrolimo se liga a uma proteína intracelular, FKBP-12. Um complexo de tacrolimo-FKBP-12, cálcio, calmodulina e calcineurina então se forma e a ação da fosfatase da calcineurina é inibida. Esse efeito pode impedir a defosforilação e translocação do fator nuclear das células T-ativadas, um componente nuclear que inicia a transcrição genética para a formação de linfocinas (tais como interleucina-2, interferon gama). O resultado do mecanismo é a inibição da ativação do linfócito T[94]. Farmacocinética: devido à variabilidade interindividual na farmacocinética do tacrolimo, é necessária a individualização da posologia para a otimização da terapia através da dosagem do nível sérico do fármaco.

Foram localizados três ensaios clínicos controlados randomizados abertos analisando a eficácia do tacrolimo em relação à ciclosporina como inibidor de calcineurina para imunossupressão em transplante pulmonar e duas meta-análises^{96,97}[96,97]. Os resultados dos estudos incluídos na meta-análises mais recente estão descritos na tabela de evidências no Anexo III.

De acordo com os dados da Sociedade Internacional de Transplantes de Coração e Pulmão, desde 2003, a escolha do tacrolimo como inibidor de calcineurina nos esquemas imunossupressores tem aumentado em todos os centros mundiais, chegando a ser usado em mais de 85% pacientes ao final do primeiro ano após transplante pulmonar[2]. Em 2010⁹⁸, observou-se também que o número de pacientes que apresentaram episódios de rejeição celular aguda durante primeiro ano pós-transplante foi maior no grupo com ciclosporina em comparação ao grupo com tacrolimo (62% versus 33,6% em associação com azatioprina e 42,2% versus 29% em associação com micofenolato de mofetila, respectivamente) [98].

Os efeitos colaterais do tacrolimo podem ser graves e incluem: infecção/sepsis, hipertensão, hipercalemia, hipomagnesemia, turvação visual, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, hiperglicemia/diabetes, prurido, alterações neuropsiquiátricas como hiporexia, insônia, confusão mental, fadiga, depressão, neuropatia periférica, leucoencefalopatia reversível, espasmos musculares, convulsões, tremor de extremidades e catatonia[94].

O diagnóstico de diabetes mérito pós-transplante, neurotoxicidade e complicações gastrointestinais são observados menos frequentemente em pacientes em uso de ciclosporina; enquanto hipertensão arterial sistêmica, hirsutismo e hiperplasia gengival são eventos adversos

pouco observados no grupo de pacientes com tacrolimo[96, 97]. A nefrotoxicidade é semelhante em ambos os grupos[96, 97]. Dislipidemia foi medida em apenas 01 estudo pequeno, que mostrou tendência de ocorrer mais com ciclosporina[97]. Tendo em vista a elevada incidência de hipertensão arterial (85,3%), dislipidemia (53,6%) e diabetes (35,5%), sendo este último identificado como fator de risco para mortalidade em 05 anos[98], a escolha do inibidor de calcineurina também deve considerar o perfil dos fatores de risco e co-morbidades associados a cada paciente.

O uso de imunossuppressores pode aumentar o risco de malignidades, sendo linfomas não-Hodgkin e neoplasias cutâneas os mais comumente observados. O risco relaciona-se com a intensidade e duração da imunossupressão[96,97].

A alternativa para o uso de tacrolimo como inibidor de calcineurina no esquema imunossupressor do transplante pulmonar é a ciclosporina. Estudos que compararam a eficácia entre esses dois fármacos e a troca de ciclosporina para tacrolimo na presença de rejeições aguda e crônica do enxerto são descritas na tabela de evidências no Anexo III.

Para a população pediátrica, pelos efeitos em sistema nervoso central serem mais frequentes com o uso da ciclosporina, além do risco maior de rejeição celular aguda, em decorrência de respostas imunológicas mais exuberantes, recomenda-se a utilização do tacrolimo como primeira opção entre os inibidores de calcineurina.

Análise dos ensaios clínicos sobre ICNs localizados

Foram localizados cinco ensaios clínicos controlados randomizados e abertos analisando a eficácia do tacrolimo em relação à ciclosporina como inibidor de calcineurina após transplante pulmonar. Griffith B⁹⁹ *et cols.* e Keenan RJ¹⁰⁰ *et cols.* são do mesmo centro e publicaram dados parciais em 1994 (74 pacientes) e resultados finais em 1995 (133 pacientes) [99,100]. Dois outros trabalhos também se referem ao mesmo estudo: Treede¹⁰¹ publicou os dados parciais em 2001 e Zuckermann¹⁰² relatou os resultados finais do estudo em dois centros em 2003 [101,102]. Portanto, discutem-se apenas 03 trabalhos clínicos randomizados. Duas meta-análises foram publicadas[96, 97] sobre o tema e descrevem exatamente os 03 estudos que aqui foram citados. Os resultados dos 03 estudos e a primeira meta-análise estão descritos na tabela de evidências no Anexo III.

Ressaltam-se várias limitações. A primeira é que os trabalhos realizaram o monitoramento dos níveis séricos de ciclosporina antes da dose (chamado nível C0), enquanto sabe-se que a concentração 2 horas após a dose (nível C2) correlaciona melhor a exposição sistêmica ao fármaco com o seu perfil farmacocinético¹⁰³, ou seja, nível terapêutico[103]. A segunda se relaciona com a escolha do antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila) a ser associado e o uso do tratamento imunossupressor de indução também que possuem impacto relevante nos desfechos de cada estudo, assim como demonstra os dados da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão[103]. E, por fim, vale a ressalva sobre o pequeno número de transplantes de pulmão realizados, em relação aos demais órgãos sólidos, e o impacto da pequena amostra de cada estudo no valor do erro alfa.

Kennan *et cols.*[100] publicaram os primeiros dados comparativos entre tacrolimo e ciclosporina como inibidores de calcineurina no tratamento imunossupressor de manutenção após transplante pulmonar. É o estudo com maior número de pacientes avaliados (N=133). Neste estudo, não foram usados fármacos imunossuppressores para indução e a azatioprina foi o antiproliferativo associado. Não houve diferença entre os grupos no que se referia à sobrevida, rejeição celular aguda (RCA) e episódios de infecção. Porém, houve menor incidência da síndrome de bronquiolite

obliterante (BOS) e menor taxa de conversão de fármacos no grupo tacrolimo ($p < 0,003$ e 3% vs. 19,4%, respectivamente). Em 2002, este grupo publicou resumo em congresso com os mesmos dados após 7 anos de seguimento: não mais encontraram diferença entre os grupos em relação a BOS ($p = 0,19$); porém, a taxa de conversão de ciclosporina para tacrolimo devido a episódios de rejeição celular aguda e BOS mantinha-se elevada ($p = 0,0004$).

Zuckermann *et cols.*[102] avaliaram 74 receptores de transplante pulmonar e usaram ATG como indução e micofenolato de mofetila como antiproliferativo associado. Não observaram diferenças entre os grupos referente à presença de rejeição celular aguda e o número rejeição celular aguda /100 pacientes-dia ($p = 0,77$ e $p = 0,09$, respectivamente). Em relação aos desfechos secundários, a ciclosporina apresentou maior tendência de ocorrência de infecções ($p = 0,059$) e maior incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) após-transplante ($p = 0,003$).

Hachem *et cols.*¹⁰⁴[104] optaram por realizar um desfecho cumulativo (soma dos componentes A e B da biópsia pulmonar transbrônquica), visando minimizar a amostra e obter poder estudo de 80%. Na primeira parte do trabalho avaliou tacrolimo *versus* ciclosporina em associação com azatioprina no esquema imunossupressor de manutenção. Na segunda parte, a azatioprina foi substituída pelo sirolimo naqueles pacientes que encontravam os critérios do desfecho primário, ou seja, rejeição celular aguda e rejeição crônica cumulativa. Os autores evidenciaram menor número de rejeição celular aguda cumulativa no grupo tacrolimo ($p = 0,004$); porém, não observaram diferença na incidência de BOS ($p = 0,09$). Em relação aos desfechos secundários, houve maior número de infecções virais no grupo ciclosporina ($p = 0,007$) e tendência de maior risco de diabetes mérito (DM) no grupo tacrolimo ($p = 0,066$).

Fan *et cols.*[96] reuniram os dados acima na primeira meta-análise publicada sobre o tema. Uma segunda meta-análise foi publicada pelo grupo da *Cochrane Collaboration*, com maiores detalhes e com base nos mesmos três estudos [97]. Não encontraram diferença entre os grupos em relação à sobrevida global, BOS, incidência de hipertensão arterial sistêmica, neoplasias e disfunção renal pós-transplante. Evidenciaram maior taxa de conversão entre ciclosporina para tacrolimo ($p = 0,003$), menor número de rejeição celular aguda /100 pacientes-dia ($p = 0,04$) no grupo tacrolimo e maior risco de diabetes mérito pós-transplante para este grupo ($p = 0,03$).

- O tacrolimo mostrou ser medicamento seguro nos estudos clínicos avaliados.
- Os dados ainda não são conclusivos, porém, há tendência a menor número de rejeição celular aguda e incidência da BOS em pacientes tratados com tacrolimo, em relação aos que usaram ciclosporina, sobretudo no 1º. ano após o transplante pulmonar.
- O tacrolimo mostrou-se como opção segura para troca/conversão do inibidor de calcineurina em pacientes com rejeição celular aguda recorrente ou com BOS em uso de ciclosporina.
- Em comparação com a ciclosporina, tacrolimo está relacionado ao maior desenvolvimento de diabetes mérito após transplante.
- O tacrolimo, até o presente momento, não demonstrou alterar a sobrevida global de pacientes após transplante pulmonar. As evidências apontam para benefícios em desfechos intermediários, sendo a tendência a menor número de rejeição celular aguda, menor incidência de BOS e opção segura para troca/conversão da ciclosporina as justificativas para o seu uso.
- O tacrolimo é considerado, portanto, o inibidor de calcineurina de escolha para resgate de episódios de rejeição refratários e de troca baseada no perfil dos fatores de risco e comorbidades associados a cada paciente.

AGENTES ANTIMETABÓLICOS

Micofenolato /Azatioprina

Os agentes antimetabólicos são agentes bloqueadores de nucleotídeos e comumente utilizados nos esquemas de imunossupressão de manutenção após o transplante de pulmão. A azatioprina foi a pioneira disponível no SUS. Atualmente, após a incorporação de micofenolato[18] desde 2008, a escolha pode ser adaptada às necessidades dos pacientes sob o critério do centro transplantador. O micofenolato sódico e o micofenolato de mofetila já são incorporados, pelo SUS, para tratamento intra-hospitalar e não para tratamento ambulatorial.

Micofenolato mofetil

Micofenolato de mofetila (MMF) é um produto da fermentação de *Penicillium brevicompactum* e fungos relacionados. Após administração oral, o MMF é rapidamente absorvido e convertido no fígado para a sua forma ativa, ácido micofenólico (MPA)¹⁰⁵[105]. MPA depleta os nucleotídeos de guanosina nos linfócitos T e B, inibindo assim a proliferação de células T e B. Entre janeiro de 2002 e junho de 2009, cerca de 45 por cento dos receptores de transplante pulmonar receberam regime imunossupressor de manutenção contendo MMF¹⁰⁶[85,106].

A dose inicial de MMF é de 250 mg duas vezes por dia, começando dentro de 72 horas após o transplante. A dose é ajustada até uma dose máxima de 500 a 1000 mg por via oral, dadas duas vezes por dia. Devido à potente mielossupressão, deve-se manter um monitoramento cuidadoso e regular da contagem sanguínea. Outros efeitos colaterais importantes incluem diarreia, náusea e dor abdominal, mas não nefrotoxicidade.

MMF está disponível como uma cápsula. MPA contém ácido micofenólico em um comprimido oral de liberação lenta. As seguintes conversões entre micofenolato mofetil (MMF) e micofenolato de sódio devem fornecer quantidades equimolares de MPA: -- A dose máxima preconizada de MMF é de 1500 mg, por via oral, duas vezes por dia. -- A dose equivalente de micofenolato sódico é de 720 mg por duas vezes ao dia.

O monitoramento dos níveis séricos de MMF não é realizado rotineiramente. Existem, entretanto, drogas e agentes comuns que interagem com o MPA¹⁰⁷, incluindo pílulas anticoncepcionais, antiácidos, aciclovir, ganciclovir, azatioprina e colestiramina[107] necessitando vigilância proativa.

Azatioprina

A azatioprina (AZA) é um anti-metabólito, que foi utilizado no transplante de pulmão em combinação com os glicocorticóides desde 1960. Ao impedir a síntese de novo das purinas¹⁰⁸ e, portanto, interferir com a síntese de RNA e DNA, AZA¹⁰⁹, inibe a replicação das células T e células B¹¹⁰[108-110]. Com base em dados do registro ISHLT, AZA está incluído nos regimes de imunossupressão de manutenção de cerca de 30% dos transplantes pulmonares adultos realizados entre janeiro de 2002 e junho de 2009[58].

AZA é tipicamente iniciada no primeiro dia depois do transplante a uma dose de 1 a 2 mg / kg por dia, até um máximo de 200 mg por dia numa dose única, por via oral. A toxicidade na medula

óssea, fígado e pâncreas são seus potenciais efeitos colaterais. A AZA não deve ser utilizado em combinação com alopurinol, devido à diminuição do metabolismo e a toxicidade aumentada da droga[109].

Dados de outros transplantes de órgãos sólidos apoiam o uso de MMF sobre a azatioprina, mas na literatura, em relação ao transplante de pulmão, existe apenas tendências não significativas em favor do MMF. No entanto, o MMF é usado com maior frequência do que AZA para a imunossupressão de manutenção após o transplante de pulmão. De acordo com o registro da ISHLT, cerca de dois terços dos regimes de imunossupressão de manutenção incluem o MMF[2].

Dados comparando MMF e AZA não são conclusivos. Estudos de pequenas séries de casos sugeriram superioridade do MMF a AZA na prevenção da rejeição aguda^{111,112,113}[111-113]. No entanto, dois estudos randomizados comparando MMF e AZA^{114,115}, em transplante pulmonar, não mostraram uma superioridade clara do MMF [114,115]. Um destes foi um estudo randomizado, multicêntrico comparando MMF com AZA em 315 receptores de transplante de pulmão em um regime à base de ciclosporina, após a indução de globulina antitimócito (ATG) [115]. Na análise inicial, a sobrevida aos 12 meses foi melhor no grupo MMF do que na AZA (88,1% contra 79,1%, respectivamente, $p = 0,038$). No entanto, a sobrevida em 03 anos não foi, significativamente, diferente nos dois grupos. Além disso, a incidência de rejeição aguda e BOS comprovada por biópsia não foi diferente entre os dois grupos. As taxas de infecção e malignidade foram semelhantes em ambos os grupos. Um achado importante e significativo foi o de que houve maior número de pacientes saíram do grupo da AZA, principalmente por falta de resposta terapêutica.

De acordo com dados, não randomizados, do registro da ISHLT, o MMF está associado a uma diminuição da taxa de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante [98]. A rejeição aguda ocorreu em 40% dos transplantados que receberam a combinação de MMF / ciclosporina em comparação com 60% entre aqueles com AZA / ciclosporina. A vantagem de MMF sobre AZA pode depender do inibidor da calcineurina associado (ex: rejeição aguda entre MMF e AZA foi menos aparente quando ambos fármacos foram combinados com o tacrolimo). A rejeição aguda ocorreu em 30% dos pacientes com MMF / tacrolimo comparado com 35% entre aqueles com AZA / tacrolimo [98].

Em pacientes com história de pancreatite aguda, recomenda-se a utilização de micofenolato ao invés de azatioprina, por esta última apresentar maior risco da pancreatite como efeito colateral.

INIBIDORES DO SINAL DA PROLIFERAÇÃO (ISP) OU INIBIDORES mTOR

Sirolimo / Everolimo

Sirolimo e Everolimo são inibidores da mTOR. Os mTORs têm uma estrutura semelhante à dos inibidores da calcineurina, mas exercem os seus efeitos imunossupressores através de mecanismos independentes da calcineurina[110].

Os inibidores de mTOR exercem o seu efeito imunossupressor por ligação a FKBP12, um membro da família de proteínas imunofilina[110]. O inibidor de mTOR - FKBP12 bloqueia o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), interrompendo a síntese de DNA e a proliferação das células T, B, e NK. Ambas as drogas também inibem a proliferação de fibroblastos, resultando em má cicatrização[110].

Como os inibidores de mTOR têm efeitos adversos significativos^{116,117}, eles são normalmente reservados para os pacientes que não toleram ou apresentam rejeição do enxerto refratária aos agentes bloqueadores de nucleotídeos. Assim, os inibidores da mTOR são adicionados, quando necessário, no curso mais tardio após o transplante. Um levantamento realizado entre janeiro de 2002 e junho de 2009, mostrou que 18% dos pacientes estavam em uso de sirolimo 05 anos após a cirurgia, e apenas 1% deles um ano após o transplante[116,117].

Os dois primeiros estudos com os inibidores da mTOR em transplantados de pulmão, foram estudos pilotos¹¹⁸, realizados em único centro, com 19 pacientes tratados no período peri-operatório com rapamicina; 7 destes pacientes apresentaram importantes complicações na anastomose da via aérea (5 com deiscência parcial ou completa do brônquio) e 5 pacientes morreram [118]. Os estudos com a rapamicina, em transplante de coração, rim e fígado mostraram problemas similares. Atualmente, esta classe de imunossupressor deixou de ser tratamento de primeira linha para tratamento imunossupressor de "reserva" para a manutenção de pacientes que sofrem de diferentes problemas. Um exemplo clássico, nos dias de hoje, em vários estudos de pequeno porte, é a introdução da rapamicina em substituição aos inibidores da calcineurina naqueles pacientes que apresentam perda progressiva da função renal, secundária à nefrotoxicidade.

Sirolimo

É um antibiótico macrolídeo, derivado do actinomiceto *Streptomyces hygroscopicus*, com propriedades antifúngicas e imunossupressoras potentes¹¹⁹; já o everolimo é um derivado de sirolimo[119].

Os estudos atuais com sirolimo e everolimo tem sido desenvolvidos empregando estes imunossupressores em esquemas de manutenção, para a prevenção ou o tratamento da bronquiolite obliterante.

Dois ensaios clínicos randomizados^{120,121} entre pacientes transplantados de pulmão, mostraram um aumento significativo de eventos adversos graves e má tolerância associada com inibidores de mTOR em comparação com azatioprina[120, 121]. Os efeitos adversos levaram a uma interrupção, mais frequente, do inibidor de mTOR (64%) *versus* azatioprina (49%) [121].

Um destes estudos foi apresentado em 2008, no Congresso da ISHLT por Bhorade et al. [120] os dados do AIRSAC, estudo multicêntrico, randomizado e prospectivo, que comparou sirolimo *versus* azatioprina (ambos com tacrolimo e esteróides) em 181 pacientes transplantados de pulmão. Para evitar os problemas com a cicatrização brônquica, os pacientes foram randomizados somente após o terceiro mês da cirurgia. A incidência de rejeição aguda em 12 meses não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos. Este estudo apresentou algumas limitações importantes; 66% dos pacientes em uso do sirolimo descontinuaram a medicação contra 47% no grupo da azatioprina; havia um desequilíbrio em termos do diagnóstico pré-transplante (grupo do sirolimo mais pacientes com fibrose pulmonar e fibrose cística). Infecções em geral foram mais frequentes na presença do sirolimo, exceto infecção por CMV que foi, significativamente, mais baixa do que no grupo com azatioprina[120].

Hiperlipidemia, rash cutâneo, úlceras orais anemia, trombocitopenia, edema, anemia, síndrome urêmica hemolítica e atraso na cicatrização de feridas são efeitos colaterais associados com a rapamicina. Toxicidade pulmonar tem sido descrita em receptores de transplante renal, fígado e coração, apresentando-se na forma de pneumonia intersticial, alveolite linfocítica, BOOP e hemorragia alveolar¹²²[122]. Em transplante pulmonar, alguns poucos casos de pneumonite

associada ao sirolimo também tem sido relatados^{123,124}, constituindo um desafio diferenciar isto como um efeito colateral ou um evento primário de disfunção do enxerto. Muitos dos pacientes descritos melhoraram sem apresentar sequelas depois da descontinuação da medicação, indicando uma etiologia alérgica/tóxica, provavelmente mediada por células T [123, 124].

Everolimo

É o inibidor mTOR mais recentemente introduzido¹²⁵. Aprovado na Europa em 2004, este inibidor da proliferação celular apresenta biodisponibilidade modificada, com uma meia vida de 28hs, metade da rapamicina¹²⁶[125,126]. Apesar dos efeitos colaterais serem sobrepostos aos da rapamicina, dados mais recentes, em transplante cardíaco, indicam menos problemas de cicatrização e menos casos de toxicidade pulmonar com o everolimo^{127,128}[127,128].

Um estudo internacional, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com 213 receptores de transplante pulmonar comparou a eficácia entre azatioprina (1-3mg/Kg/d) e everolimo (3mg/d), em combinação com ciclosporina e esteróides, na prevenção de bronquiolite obliterante. Os resultados mostraram uma redução, significativamente menor, na queda do VEF1 e menos rejeição aguda no final de 12 meses no grupo com everolimo; em 24 meses somente a incidência de rejeição aguda permaneceu menor entre os grupos [121].

Em 2008, Strueber¹²⁹ apresentou a análise parcial de um ano de estudo, único centro, prospectivo, randomizado, em 100 receptores de transplante pulmonar comparando everolimo com MMF em combinação com ciclosporina e esteróides. Nesta análise, houve um benefício significativo na sobrevida a favor do grupo do everolimo ($p=0.043$). Como no estudo apresentado por Bhorade et al[87], o grupo do everolimo também apresentou bem menos infecções por CMV, quando comparado com o MMF [129].

Mais recentemente, em março de 2012 foram publicados os resultados do NOCTET¹³⁰ (*NOrdic Certican Trial in HEart and lung Transplantation*)[130]. Este foi um estudo multicêntrico, randomizado, controlado, com seguimento de 12 meses, em 282 pacientes receptores de transplante de órgão torácico (coração, pulmão ou combinado coração-pulmão). Este estudo analisou a introdução de everolimo, como esquema imunossupressor de manutenção, em combinação com o uso de doses reduzidas do inibidor da calcineurina, em pacientes com insuficiência renal. O grupo com everolimo e doses reduzidas do ICN mostrou melhora significativa na função renal, especialmente naqueles com avançada e moderada insuficiência renal. Este efeito benéfico ficou limitado para os pacientes submetidos à conversão cinco anos ou menos após o transplante, indicando uma janela apropriada para a intervenção farmacológica com o everolimo.

Outro estudo com desenho similar ao de Strueber[129], na Europa + Austrália, está em andamento, com um tempo de seguimento de 3 anos, analisando a incidência de bronquiolite obliterante como desfecho primário.

O uso do everolimo é preferível ao do sirolimo em transplante de pulmão, pois apresenta absorção menos errática e menor risco de toxicidade pulmonar.

TRATAMENTO DA REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS

Plasmaférese é a base para a remoção do anticorpo da circulação e já foi demonstrado que pode levar a uma melhora clínica em outros transplantes de órgãos sólidos, com rejeição humoral, bem como nos receptores de transplante de pulmão com capilarite pulmonar¹³¹[49,52,70,131].

A imunoglobulina intravenosa (IVIG) é uma das terapias mais comumente utilizadas para diminuir a imunidade mediada por anticorpos [52]. IVIG provoca a apoptose das células B, reduz o número de células B, e subregula vários antígenos de superfície de células B, além de bloquear a ligação de anticorpos e de poder inibir a ativação do complemento[70].

Para o tratamento de rejeição humoral, os trabalhos publicados relatam o uso da imunoglobulina em doses que variam de 2g/Kg até 4g/kg¹³²[51-53,70,132]. Tendo em vista o pequeno número de trabalhos em transplante pulmonar e a exemplo de outros transplantes de órgãos sólidos, recomendamos a dose mais estudada de 500mg/Kg/dia durante 5 a 7 dias (dose total: 2,5g/kg a 3,5g/Kg).

Os efeitos adversos estão presentes em cerca de 5-20% das infusões de imunoglobulina e podem ser divididos basicamente em hematológicos e não hematológicos. Entre os hematológicos, destaca-se a hemólise e a neutropenia transitória.

- Entre as reações não hematológicas estão as reações anafiláticas, cefaléia, meningite asséptica, insuficiência renal aguda e as complicações trombóticas. Por ser um produto hemoderivado, há ainda o risco de contrair infecções (HIV, HCV, entre outros).
- O seu uso é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à imunoglobulina ou a um dos componentes da formulação.

Pulsoterapia com corticóide, imunoglobulina antitimocítica (ATG) e basiliximabe (inibidor do receptor de interleucina2) também têm sido descritos[50], no tratamento de rejeição humoral, mas de forma adjuvante^{133,134}[49,133,134].

Como, no transplante pulmonar a rejeição mediada por anticorpos ainda é uma patologia recente e pouco diagnosticada, utilizando-se ainda de critérios usados para enxertos renais e cardíacos, o seu tratamento se baseia no relato da experiência de centros transplantadores, não havendo, até o momento, um consenso a respeito da hierarquização das medidas e das medicações, bem como das suas associações.

Outras medicações estão em estudo e se mostraram promissoras, por isto estão mencionadas em título de conhecimento. Quando as evidências justificarem, Pareceres Técnicos Científicos para submeter ao Ministério da Saúde serão desenvolvidos para a atualização do presente PCDT. Uma delas é o rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20 que provoca depleção de células B e diminuição da maturação e ativação dos plasmócitos. O rituximab se mostrou eficaz no tratamento de rejeição humoral em pacientes transplantados renais apenas em conjunto com IVIG e, no futuro, quando estiver melhor estudado, poderá vir a ser uma opção alternativa no tratamento de rejeição humoral pós-transplante pulmonar refratária¹³⁵[52,135]. Ainda não há estudos deste medicamento em pacientes com transplante de pulmão.

TRATAMENTO DA REJEIÇÃO CRÔNICA (DISFUNÇÃO CRÔNICA DO ENXERTO)

A disfunção crônica do enxerto pulmonar ainda é o principal problema a ser solucionado visando melhora da sobrevida tardia dos pacientes. Maior responsável pela mortalidade após o primeiro do transplante segundo os dados atualizados anualmente pela *International Society for Heart and Lung Transplantation*[2], também é diretamente relacionado à piora de qualidade de vida e necessidade de internações hospitalares. Apesar disso, até o presente momento, poucas estratégias têm se mostrado eficazes em ao menos estabilizar a perda funcional progressiva, uma vez que o paciente preencha os critérios funcionais para o diagnóstico.

MANEJO DA IMUNOSSUPRESSÃO EM DISFUNÇÃO CRÔNICA DO ENXERTO PULMONAR

Terapias de indução

Não existe nenhuma evidência na literatura de benefício para o tratamento de declínio funcional na BOS baseado em alguma terapia de indução. Ross e cols.¹³⁶ descreveram uma série de 10 casos de pacientes com BOS instalada que foram submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona, sem nenhum benefício em estabilização funcional dos pacientes[136]. Nenhum outro agente de indução foi testado com objetivo semelhante.

Troca de ciclosporina (CSA) por tacrolimo (FK506)

Após a descoberta e início do uso do tacrolimo na imunossupressão pós-transplante na década de 90, muitos estudos se destinaram a avaliar os possíveis efeitos desta mudança na estabilização da função pulmonar dos pacientes. Kesten e cols.¹³⁷ descreveram num estudo aberto sem grupo controle que a conversão de CSA para FK506 numa série de 12 casos ocasionou estabilização da função pulmonar sem agravo em efeitos colaterais[137]. Após diversas publicações com descrição de séries de casos demonstrando efeitos semelhantes na estabilização da função pulmonar, somente em 2004 Sarahrudi¹³⁸[138] publicou um estudo retrospectivo com maior número de casos (134 pacientes com BOS), mostrando neste grupo uma menor incidência de episódios de rejeição aguda celular e redução da velocidade de perda funcional nestes pacientes[138]. Treede e cols.¹³⁹ avaliaram em ensaio clínico randomizado multicêntrico aberto, como desfecho primário, a incidência cumulativa de BOS após o transplante em 149 pacientes que tinham como terapia de manutenção FK506 *versus* CSA em associação ao micofenolato mofetil e prednisona[139]. Houve uma menor incidência de BOS no grupo do FK506, apesar de incidência semelhante de episódios de rejeição aguda nos dois grupos, apesar de não demonstrar benefício em mortalidade. O impacto indireto em custos, qualidade de vida e necessidade de internações hospitalares não foi avaliado.

Outros imunossupressores: Azatioprina, Micofenolato e inibidores da mTOR (sirolimo/everolimo)

A azatioprina *versus* micofenolato mofetila, em terapia de imunossupressão baseada no FK506, não demonstrou nenhuma diferença em desfechos de evolução para BOS, estabilização de perda de função pulmonar em pacientes com BOS instalada ou mortalidade¹⁴⁰[140].

Dentre os inibidores da mTOR somente o everolimo foi avaliado em estudos clínicos randomizados e multicêntricos em relação à incidência cumulativa de BOS, mas não para paciente já com BOS instalada. Snell e cols. demonstraram um menor declínio funcional e menor incidência de BOS após 1 ano do transplante, com everolimo iniciado após o terceiro mês em substituição à azatioprina, numa terapia de imunossupressão baseada em FK506 e prednisona; no entanto este benefício não foi sustentado após três anos de seguimento[121]. Em novo estudo multicêntrico, randomizado, aberto recentemente publicado por Glanville e cols.¹⁴¹ após um seguimento de 3 anos, não houve diferença na incidência cumulativa de BOS entre 165 paciente incluídos para receber everolimo ou micofenolato sódico, numa terapia imunossupressora formada por CSA e prednisona[141]. Vale ressaltar que a incidência e severidade de disfunção renal foram semelhantes entre os grupos, a descontinuidade do tratamento foi significativamente maior no braço recebendo everolimo, apesar de uma maior incidência de diarreia e infecção por citomegalovírus no braço do micofenolato sódico.

Em resumo, não se recomenda excesso de imunossupressão após o primeiro ano após o transplante pulmonar, porque não existem evidências conclusivas de benefícios sobre o curso clínico e, sobretudo, na mortalidade dos pacientes com disfunção crônica do enxerto já instalada. Existe, entretanto, consenso internacional em considerar a troca de imunossupressores durante o primeiro ano após o transplante pulmonar, sobretudo a conversão de Ciclosporina para Tacrolimo, com evidências significativas de estabilização funcional e diminuição da mortalidade [106].

OUTRAS ABORDAGENS NA CLAD

Atualmente existem evidências recomendando o uso da Azitromicina em todo paciente com diagnóstico de CLAD obstrutiva (ou BOS) instalada, independente da presença de neutrofilia no lavado broncoalveolar. Uma parcela destes pacientes (ARAD) apresentou resposta com melhora funcional com AZA e esta deve ser mantida com a terapia em longo prazo.

Outros tratamentos possíveis, mencionados para conhecimento, são tratamento cirúrgico anti-refluxo gastroesofágico, uso de antagonistas de leucotrienos, fotoforese extracorpórea, e mais recentemente o uso do anti-fibrótico pirfenidona¹⁴²[142], que foram publicados apenas em série de casos individualizados. Estes tratamentos potenciais, entretanto, não estão devidamente estudados em pacientes com transplante de pulmão. Portanto, devem ser propostos apenas em contexto de estudos clínicos com minuciosa avaliação de risco e efeitos colaterais, uma vez que se baseiam em experiências limitadas de centros pontuais. Quando as evidências justificarem, Pareceres Técnicos Científicos para submeter ao Ministério da Saúde serão desenvolvidos para a atualização deste PCDT.

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES PARA IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE DE PULMÃO

Tabela 3. Lista dos FÁRMACOS, Apresentações Farmacêuticas e Nível das Evidências.

LISTA DOS FÁRMACOS	NÍVEL DAS EVIDÊNCIAS
Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml); e frasco-ampola de 50mg.	Classe I A
Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5mg.	Classe I A
Azatioprina: comprimidos de 50 mg.	Classe I A
Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.	Classe II A
Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg.	Classe II A
Micofenolato de mofetila: comprimido de 500 mg.	Classe I A
Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg.	Classe I A
Sirolimo: drágeas de 1 e 2 mg; solução oral de 1 mg/ml frasco de 60 ml.	Classe II A
Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg.	Classe II A
Imunoglobulina humana: frascos de 320mg; 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0 e 6,0 g.	Classe II B
Imunoglobulina antitimócito: frasco-ampola com 25 e 100 mg injetável com 0,5 ml; frasco-ampola com 200 mg injetável com 10 ml.	Classe II A
Basiliximabe: Frasco-ampola com 20 mg + ampola com 5 mL de água para injeção.	Classe II A

Tabela 4. Estimativa de uso mensal do tratamento de manutenção, Apresentações Farmacêuticas, Doses e posologia recomendadas

FÁRMACOS	Medianas±Intervalo *
Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml); e frasco-ampola de 50mg.	200 mg/ 2 X dia ± 150 mg/ 2 X dia
Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5mg.	4 mg/ 2 X dia± 3 mg/ 2 X dia
Azatioprina: comprimidos de 50 mg.	125 mg/ 1 X dia± 25 mg/ 1 X dia
Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.	5 a 40 mg/ 1 X dia no 1º. Ano; Após: 5 a 10 mg/ 1 X dia após o 1º. ano
Micofenolato de mofetila: comprimido de 500 mg.	1 g / 2 X dia± 500 mg/ 2 X dia
Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg.	540 mg/ 2 X dia± 180 mg/ 2 X dia
Sirolimo: drágeas de 1 e 2 mg; solução oral de 1 mg/ml frasco de 60 ml.	2 mg/ 1 X dia± 1 mg/ 1 X dia
Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg.	1,5 mg/ 2 X dia± 1 mg/ 2 X dia

*As doses podem variar de acordo com a necessidade do nível sérico desejado

Tabela 5. Estimativa de uso eventual para tratamento por episódio de rejeição, Apresentações Farmacêuticas, Doses e posologia recomendadas

FÁRMACOS	Medianas±Intervalo *
Metilprednisolona: Frasco-ampola de 500 mg	500 a 1.000 mg como Indução E, 500 a 1.000 mg de 3 a 5 dias no tratamento de rejeição
Imunoglobulina humana: frascos de 320mg; 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0 e 6,0 g.	± 560g = 2g/kg 1 a 4 vezes por semana por episódio de rejeição
Imunoglobulina antitimócito: frasco-ampola com 25 e 100 mg injetável com 0,5 ml; frasco-ampola com 200 mg injetável com 10 ml.	1,5 mg/Kg IV em 4 a 12hs de infusão (3 a 7 dias).
Basiliximabe: Frasco-ampola com 20 mg + ampola com 5 mL de água para injeção.	2 doses como Indução 50% a 100% dos pacientes

Tempo de tratamento - critérios de interrupção

- A tratamento de imunossupressão deverá ser mantida por toda a vida. A magnitude da imunossupressão será reduzida com o tempo, sujeita a intensificações episódicas nos momentos de rejeição.
- É aceita a manutenção do esquema de imunossupressão com biópsias até o grau 1R da ISHLT. O aparecimento de neoplasias, principalmente as linfoproliferativas, demanda redução das doses. A maioria destas neoplasias no pós-transplante origina-se de células B e são associadas ao vírus Epstein-Barr, tanto em crianças como em adultos. Nestes casos, a redução da imunossupressão tem sido bem sucedida como terapia adjunta. Frequentemente diminuem-se os níveis dos inibidores da calcineurina ou do MMF dentro de padrões seguros, como primeira medida terapêutica a ser tomada.

Critérios para interrupção dos medicamentos:

- CSA: piora da função renal (clearance de creatinina menor ou igual a 40 ml/min, creatinina sérica igual ou maior do que 2,5 mg/dl); convulsão, rejeição não controlada, hiperplasia gengival não controlada, hirsutismo.
- TAC: piora da função renal (clearance de creatinina menor ou igual 40 ml/min, creatinina sérica igual ou maior do que 2,5 mg/dl); convulsão, rejeição não controlada, diabetes de difícil controle.
- MMF: intolerância gástrica, diarreia, leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm³).
- Micofenolato de sódio: leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm³).
- Inibidores do sinal da proliferação (EVL e SRL): proteinúria acima de 1,5 g/dl; trombocitopenia. Raramente pode ocorrer pneumonite intersticial com SRL, que requer interrupção do tratamento.
- Azatioprina: mielossupressão, hepatite, leucopenia (menos de 3.000 leucócitos).
- Metotrexato: pancitopenia

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- O objetivo principal da terapia de imunossupressão é a modulação seletiva da resposta imunológica do receptor para prevenir a rejeição e aumentar a sobrevida do enxerto e dos pacientes e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada aos agentes imunossupressores, principalmente em relação às complicações infecciosas e neoplásicas permitindo o bom funcionamento do órgão transplantado.

MONITORAMENTO

- A manutenção viável do enxerto e a prevenção da rejeição aguda e tardia impõem vigilância com avaliações clínicas, biópsias transbrônquicas do parênquima pulmonar, provas de função pulmonar seriadas, RX e TC do tórax, dosagens séricas dos imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, everolimo e sirolimo) e exames laboratoriais de rotina - hemograma e plaquetas, ureia e creatinina, glicose, eletrólitos (sódio e potássio), provas de

função hepática (TGO/AST, TGP/ALT, GGT, bilirrubinas) e perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicerídeos).

- Este protocolo orienta controle destes exames, semanal no primeiro mês após o transplante, quinzenal do 2º ao 3º mês, e mensal até completar um ano do transplante. No segundo ano em diante os controles devem ser, pelo menos trimestrais. Na presença de qualquer efeito adverso, deve-se identificar a causa e tratar o problema especificamente.
- Além da nefrotoxicidade, outras complicações causadas pelos inibidores da calcineurina são diabetes melito, dislipidemia, hipertensão arterial, derrame pericárdico e infecções. A rejeição aguda e as infecções são fatores de risco para a BOS, a principal causa de morte após o primeiro ano do transplante pulmonar. Os efeitos adversos mais relacionados ao TAC são diabetes, anemia, hipomagnesemia, complicações neurológicas e doenças linfoproliferativas. O TAC não causa hirsutismo, hiperplasia gengival e crescimento anormal dos ossos da face como a CsA e apresenta menor incidência de HAS e dislipidemia.
- O monitoramento da rejeição é realizado por meio de biópsias transbrônquicas seriadas (broncoscopia de vigilância) com avaliação histológica do tecido pulmonar.
- Broncoscopia de vigilância: 2º e 6º semana, 3º, 6º, 9º e 12º, 16º e 24º mês.
 - Coletar lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica (BXTB).
 - Coletar LBA correspondente ao lado transplantado.
 - No caso de transplante bilateral: coletar do lobo médio para o pulmão direito e da línula para o pulmão esquerdo.
 - A BXTB será obtida unilateralmente mesmo nos casos de transplante bilateral. Coletar de diferentes segmentos no lobo inferior (preferentemente pulmão direito). Mínimo de 5 fragmento.
- O monitoramento dos níveis séricos de AZA não é necessária. Deve-se manter o número de leucócitos acima de 3.000/mm³. Já o controle do MMF pela dosagem dos níveis plasmáticos do ácido micofenólico (MPA) tem sido sugerido após o transplante pulmonar, para controlar aderência e adaptação da dose em caso de efeitos adversos. O monitoramento do MPA é útil também na investigação individual do perfil farmacocinético/dinâmico nos casos de disfunção renal e durante a redução da dose da CsA ou dos corticoides. A concentração pré-dose recomendada é de 1 - 3,5 mcg/mL para minimizar o risco de rejeição após o transplante.
- O monitoramento do nível sérico dos medicamentos imunossupressores é essencial e é realizada conforme Tabela 6.

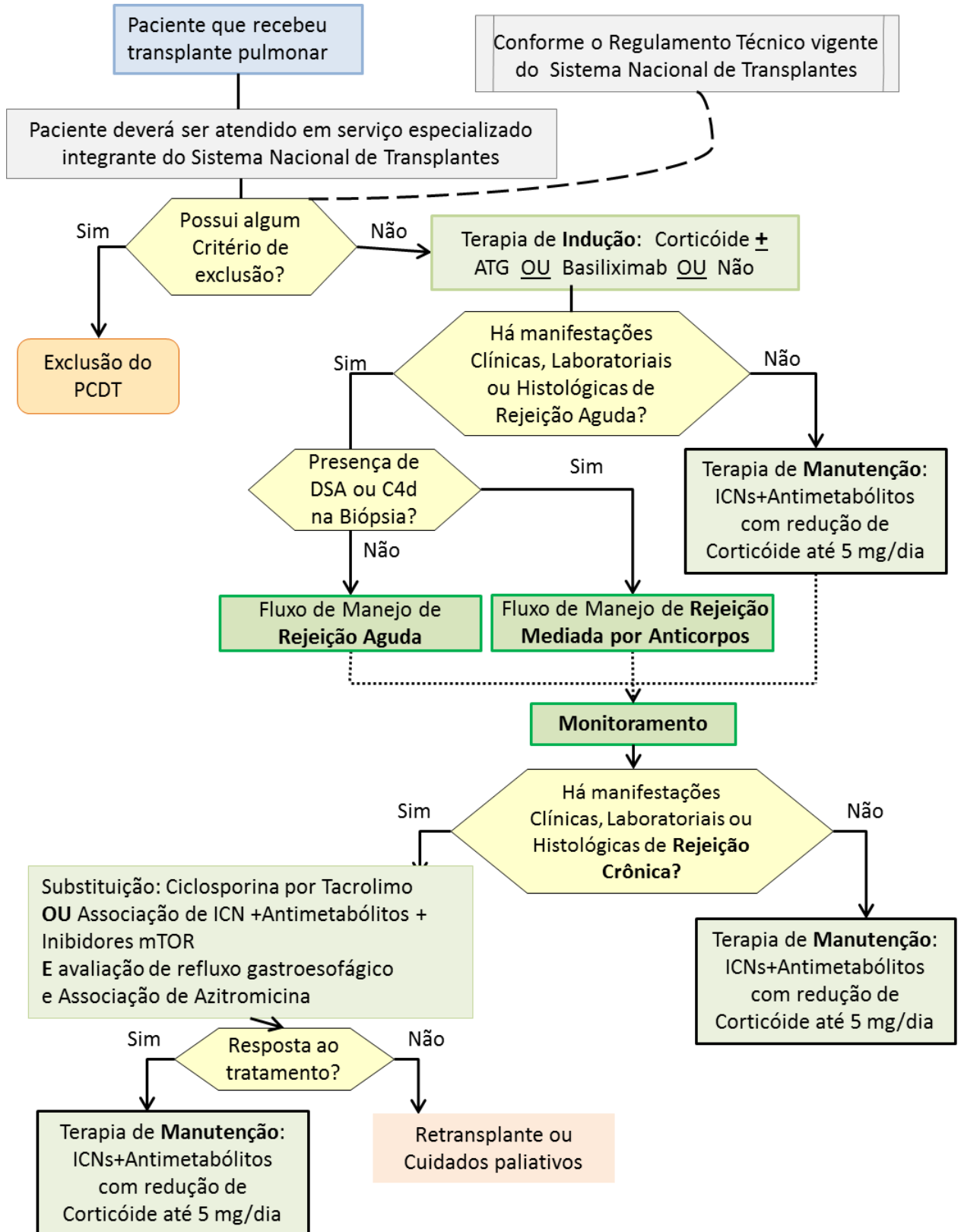
Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

- Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.
 - Pacientes transplantados de pulmão devem ser atendidos em serviços especializados, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes, para sua adequada inclusão neste Protocolo e acompanhamento.

**APÊNDICE — Esquemas das Abordagens no Protocolo de
IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE de PULMÃO**

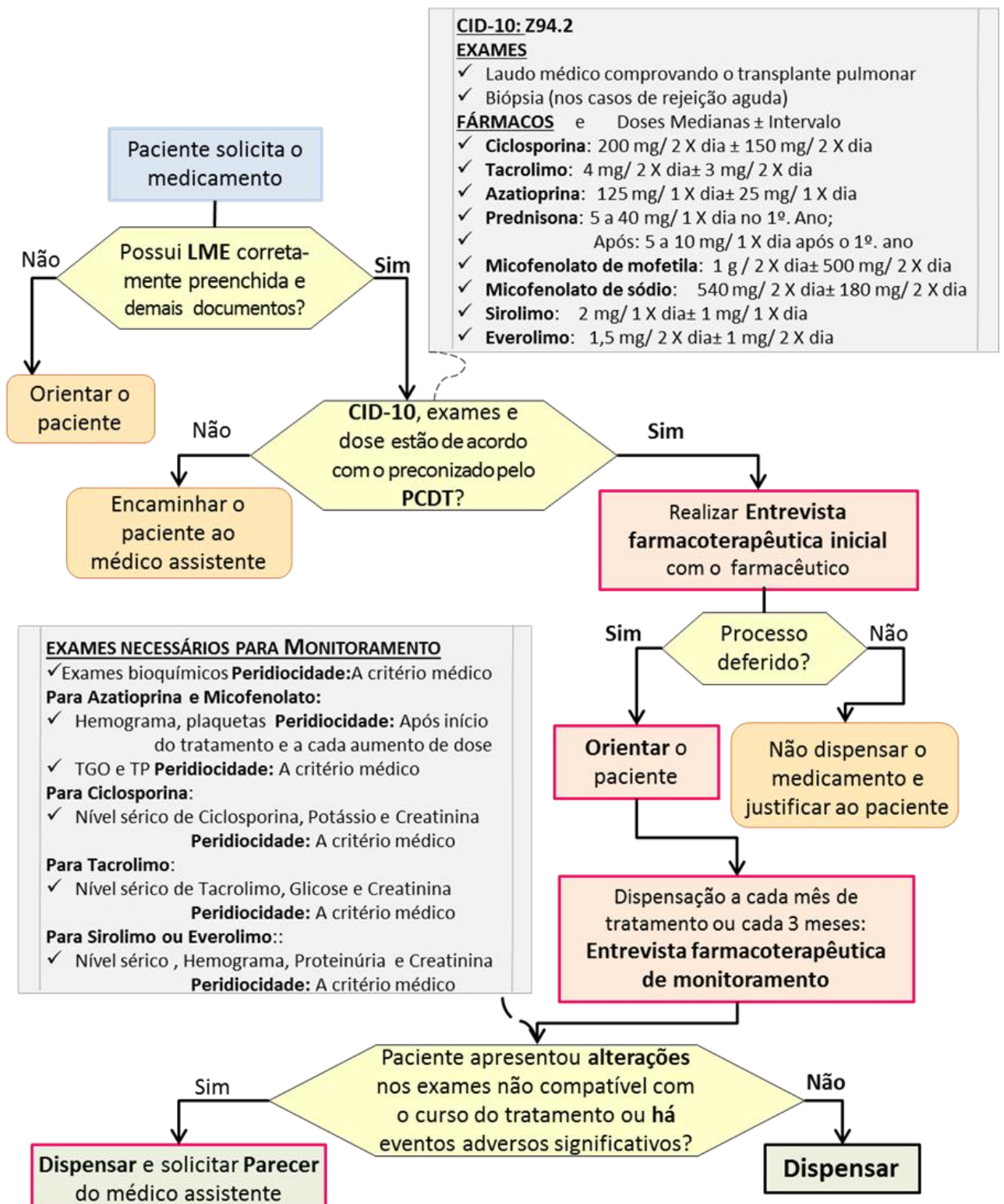
PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO

FLUXO PRÉ-OPERATÓRIO, INTRA-OPERATÓRIO, PÓS-OPERATÓRIO



IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE PULMONAR

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, MICOFENOLATO DE MOFETILA, MICOFENOLATO DE SÓDIO E TACROLIMO



Resumo das Doses Recomendadas para Imunossupressão em transplante de Pulmão

As doses usuais dos medicamentos imunossupressores recomendadas em cada período neste Protocolo estão listadas a seguir:

Pré-operatório: (Indução)

Tacrolimo: 0.05mg/Kg VO, ou

Ciclosporina: 5mg/Kg VO (dose máxima de 350mg)

*Fica a critério da equipe, a administração ou não de um inibidor de calcineurina antes do paciente ser conduzido ao centro cirúrgico.

Basiliximabe: 20mg (1 frasco) IV, infusão em 1 hora, no dia 0 e dia 4 PO.

Imunoglobulina antitimócito: 1,5 mg/Kg/dia IV em 4 a 12 hs de infusão durante 7dias.

Para pacientes sensibilizados

Intra-operatório:

Metilprednisolona 500 mg IV, imediatamente, na indução anestésica (ou antes da abertura do pinçamento da artéria pulmonar).

Pós-operatória: (Manutenção)

Metilprednisolona: 0.5mg/Kg/dia IV por 3 dias.

Prednisona: 0.5mg/Kg/dia a contar do dia 4 PO, reduzindo 5 mg/semana, até 0.25 mg/Kg/dia.

> 12 meses PO, dependendo da evolução da função do enxerto, pode-se manter em 0.15 mg/dia.

Tacrolimo: 0,1 mg/Kg VO 2xdia; dose ajustada pelo nível sérico (Tabela abaixo), ou

Ciclosporina: 5 mg/Kg VO 2xdia; dose ajustada pelo nível sérico.

Se for necessária administração endovenosa, iniciar 1/3 da dose VO 2xdia.

Azatioprina: 1.5 – 2.5 mg/kg/dia VO ou SNG.

Mesma dose de manutenção, mantendo leucócitos acima de 3.000/mm³, ou

Micofenolato Mofetila: 0.5 a 1.5 mg VO 2xdia.

Iniciar 500mg VO 2xdia, e no dia 3 aumentar, ou

Micofenolato Sódico: 540 a 720 mg VO 2xdia.

Iniciar 360 mg VO 2xdia, e no dia 3 aumentar.

Sirolimo: Dose ataque de 6 mg VO. Manutenção 2 mg VO 1xdia; dose ajustada pelo nível sérico. Quando utilizados em associação com os inibidores da calcineurina, devem ter sua dose reduzida em 50%.

* Uso autorizado somente após o 3 mês de pós-operatório, ou certeza de cicatrização da anastomose brônquica.

Everolimo: 1mg VO 2xdia, dose ajustada pelo nível sérico (Tabela 6.)

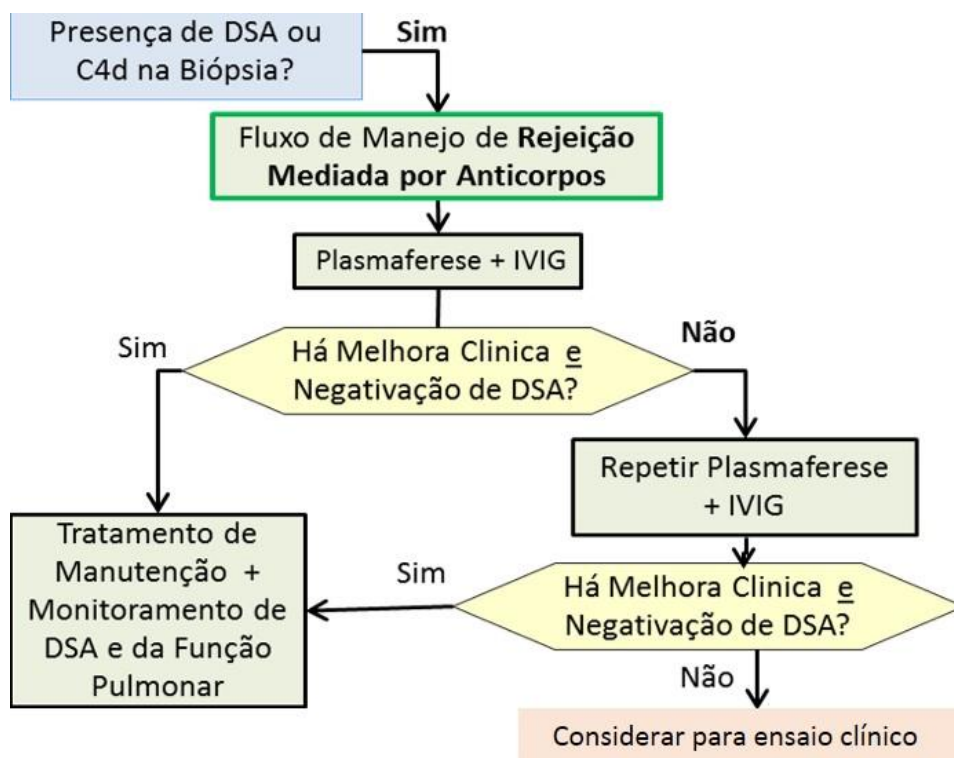
Tabela 6. Monitoramento do nível sérico

Meses:	1-3	3-6	6-9	9-12	> 12
Tacrolimo: µg/mL	12-15	12-15	10-12	10-12	8-10
Ciclosporina: (C0) ng/mL	250-350	250-300	200-250	200-250	150-200
Ciclosporina: (C2) ng/mL	1200-1600	1200-1400	1000-1200	1000-1200	800-1000
Azatioprina: mg/Kg/d	1.5-2	1.5-2	1.5-2	1.5-2	1.5-2
Prednisona: mg/Kg/d	0.25	0.25	0.15	0.15	0.15d/alternados
MMF (mofetila)	0.5-1.5g2Xd	0.5-1.5g2Xd	0.5-1.5g2Xd	0.5-1.5g2Xd	0.5-1.5g2Xd
MFS (sódico)	180 – 740 2xd	180 – 740 2xd	180 – 740 2xd	180 – 740 2xd	180 – 740 2xd
*Sirolimo c/ IC	---	5-10	5-10	5-10	5-10
*Sirolimo s/ IC	---	10-15	10-15	10-15	10-15
*Everolimo c/IC	---	6-8	6-8	6-8	6-8
*Everolimo s/IC	---	3-6	3-6	3-6	3-6

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE REJEIÇÃO

Manejo da Rejeição Mediada por Anticorpos (Humoral)

Os episódios de rejeição mediada por anticorpos devem ser tratados de acordo com a presença de anticorpos específicos contra o HLA do doador (DSA) e ou evidência histo-patológica (C4d, dano alveolar difuso) associados à disfunção do enxerto.



Plasmaférese: 1 -2 trocas de plasma diariamente por 4 sessões, em dias alternados ou consecutivos, seguidos de imunoglobulina humana, na dose total de 2g/Kg.

Imunoglobulina (IVIg): 2g/kg, 1 a 4 vezes por semana, frequentemente administrado após cada sessão de plasmaférese.

Deve-se seguir semanalmente os títulos de DSA para monitoramento da eficácia do tratamento.

Manejo da Rejeição Aguda Celular

Os episódios de rejeição celular devem ser tratados de acordo com a graduação/intensidade do processo inflamatório evidenciado a biópsia transbrônquica em associação com os achados clínicos, radiológicos e funcionais do paciente.

Metilprednisolona: 10 - 15mg/Kg/dia IV durante 3 - 5 dias. (Dose máxima 1g/d)

Prednisona: 0.5 mg/Kg/dia VO iniciando no dia 4 após a metilprednisolona; reduzindo 5mg a cada 5 dias, até a dose basal.

* Pacientes com *B. cepacia* (+), reduzir 5mg a cada 3 dias, até a dose basal.

* Pacientes de alto risco considerar profilaxia para CMV e antifúngica (ex: CMV recente / infecção ou doença)

SE REFRACTÁRIO: RESGATE SUBSTITUINDO A CSA PELO TACROLIMO

- Para calcular a dose inicial de tacrolimo, dividir a dose total diária de CSA por 100, e usar o número (mg) dividido em 2 doses.
- Com função renal normal e nível de CsA sérico desejado ou abaixo – iniciar o tacrolimo, somente, após a suspensão de duas doses da CSA. Não é necessário medir nível sérico da CSA.
- Com função renal reduzida ou nível de CSA sérico elevado – suspender a dose noturna da CSA. Medir nível sérico na manhã seguinte. Iniciar a primeira dose do tacrolimo, na noite seguinte a uma medida de nível sérico de CSA < 100 ou 150.
- Usar o procedimento similar na conversão do tacrolimo para ciclosporina

TRATAMENTO ANTILINFOCÍTICO

Indicação: Rejeição Aguda recorrente e prevenção de Rejeição Aguda quando outros imunossuppressores não podem ser utilizados.

Timoglobulina (ATG)

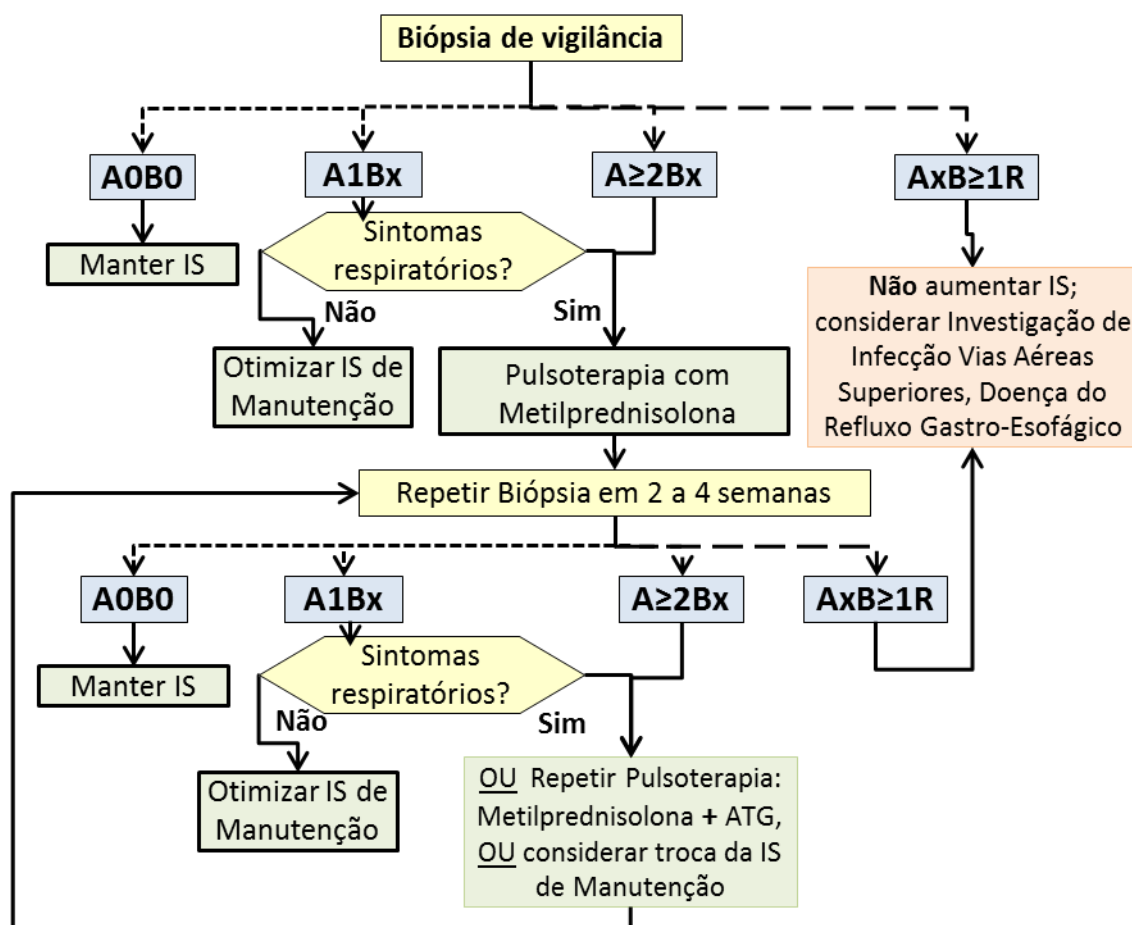
1.5 mg/Kg IV em 4 a 12hs de infusão (3 a 7 dias). Primeiro dia, infundir em >6hs; nos dias seguintes em >4hs, se o paciente tolerar. É necessário avaliar diariamente a contagem de linfócitos.

Pré-medicações:

- Metilprednisolona 1 mg/ Kg IV
- Cloridrato de prometazina 25-50 mg IV 1X
- Paracetamol 750mg VO 1X

Reduzir a dose pela metade se a contagem de leucócitos estiver entre 2.000 e 3.000 ou se a contagem de plaquetas estiver entre 50.000-75.000 células/mm³. Descontinuar se leucócitos < 2.000 células/mm³ ou plaquetas < 50.000 células/mm³ ou < 100 linfócitos totais.

FLUXO DE TRATAMENTO DA REJEIÇÃO CELULAR AGUDA



CLASSIFICAÇÃO E GRADUAÇÃO DA REJEIÇÃO AGUDA DO ENXERTO PULMONAR REVISADA

A: REJEIÇÃO AGUDA; **B:** INFLAMAÇÃO VIAS AÉREAS
A0 – ausência B0 – ausência
A1 – mínima B1R - baixa
A2 - leve B2R - alta
A3 - moderada Bx – não graduada
A4 – grave “R”: graduação Revisada
/ Consenso ISHLT, 1996.

Legenda - IS: imunossupressão; Bx: biópsia transbrônquica; ATG: anticorpo anti-timoglobulina.

Proposta terapêutica da rejeição aguda celular baseada no grau das alterações histológicas ISHLT

- Pacientes com rejeição moderada ou grave (grau A3, A4), sem evidência de infecção pulmonar está recomendado o tratamento.
- Tratar pacientes com rejeição leve (A2) e pacientes sintomáticos com rejeição mínima (grau A1) após a exclusão de infecção pulmonar.
- O tratamento usual é com metilprednisolona intravenosa (0,5 a 1 grama por dia IV ou 10-15mg/kg/dia) durante 3 – 7 dias. Após, os pacientes são tratados com glicocorticóides orais, tipicamente 0,5 a 1 mg / kg de prednisona / dia, que é reduzida para a dose de base do paciente ao longo de várias semanas.

- Para os pacientes com a rejeição aguda persistente, sugere-se uma segunda série de tratamento com glicocorticóides por via endovenosa (por exemplo: metilprednisolona endovenosa, 0,5 a 1 grama IV diariamente durante três dias). Uma alternativa, para pacientes em um regime baseado em ciclosporina, é mudar o agente imunossupressor de manutenção de ciclosporina para tacrolimo.
- Diretrizes para a broncoscopia de acompanhamento após tratamento de um episódio de rejeição aguda celular não são padronizados. Sugere-se realizar uma broncoscopia de seguimento em quatro semanas depois do tratamento (intervalo de 2-8 semanas).
- Se a evidência de rejeição celular aguda persiste no seguimento das biópsias após dois cursos de glicocorticóides, um agente imunossupressor alternativo, como, ATG ou um mAb é geralmente administrado.
- O regime de imunossupressão de manutenção é geralmente ajustado nos pacientes com evidência de rejeição aguda recorrente ou persistente, identificadas nas biópsias de vigilância. Possíveis mudanças incluem a substituição de tacrolimo para ciclosporina ou azatioprina para micofenolato.

ANEXO I — Termo de Esclarecimento e Responsabilidade - TER

- *É obrigatório dar ciência ao paciente, ou seu responsável legal, sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.*

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Prednisona, Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato Sódico, Sirolimo, Everolimo e Tacrolimo.

Eu, _____ (nome do (a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados aos medicamentos imunossupressores, para o tratamento preventivo ou terapêutico da rejeição do transplante pulmonar.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis. Fui devidamente esclarecido(a) que o transplante renal é uma das formas de tratamento e que a diálise seria a outra e que concordei em submeter-me ao transplante pulmonar.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios: diminuição das chances de rejeição do transplante; diminuição das complicações relacionadas ao transplante; aumento da sobrevida do órgão transplantado e dos pacientes.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

1- medicamentos classificados na gestação como:

- categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): ciclosporina, micofenolato(de mofetila ou sódico), prednisona, sirolimo, everolimo, tacrolimo e imunoglobulina humana;
- categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina;

2- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

3- aumento do risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer), principalmente com o uso associado destes medicamentos;

4- necessidade de dosar os níveis sanguíneos de alguns dos medicamentos;

- 5- possibilidade de ocorrência de diversos efeitos colaterais, de acordo com os diferentes medicamentos:
- Prednisona: principais efeitos tóxicos incluem infecções, aumento da glicemia, osteoporose, glaucoma, elevação do potássio, acne, candidíase oral, vaginal e cutânea, aumento de colesterol, irritabilidade, insônia, queda de cabelo, úlcera de estômago, dor de estômago, náuseas, vômitos, aumento do apetite, ganho de peso, estrias na pele, pressão alta, catarata, retinopatia, calor excessivo e transtorno de humor.
 - Azatioprina: principais efeitos tóxicos incluem os sistemas hematológico e gastrointestinal. Também podem ocorrer: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, pancreatite, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade, predisposição para câncer de pele e de outros órgãos.
 - Ciclosporina: principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicérides. Também podem ocorrer: formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.
 - Micofenolato(de mofetila ou sódico): principais reações adversas incluem diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos. Também podem ocorrer: dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, hipertrofia gengival, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabete mélico, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalemia, hipercalemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse.
 - Sirolimo: pressão baixa, palpitação, insuficiência cardíaca, desmaios, hemorragias, trombose, microangiopatia trombótica, doença vascular periférica, insônia, tremores, ansiedade, confusão, depressão, tontura, fraqueza ou rigidez muscular, neuropatia, formigamento, sonolência, aumento da quantidade de pêlos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo, ulcerações na pele, arrotos, gases, gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarreia, prisão de ventre, náusea, vômitos, perda de apetite, perda de peso, hipertrofia

gingival, alteração de enzimas hepáticas, diminuição das células brancas, vermelhas e das plaquetas do sangue, retardamento na cicatrização, síndrome hemolítico-urêmica, acúmulo de linfa, aumento do colesterol e dos triglicerídeos, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes mérito, febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata, alterações visuais.

- Everolimo: leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, fúngicas e bacteriana, sepse, trombocitopenia, anemia, trombocitopenia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítica urêmica, hipertensão, linfocele, tromboembolismo venoso, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos edema e artralgias. Não se sabe se everolimo é excretado pelo leite materno. Inexiste experiência suficiente para recomendar o uso de everolimo em crianças e adolescentes. A experiência clínica em pacientes maior de 65 anos de idade é limitada. Pacientes sob uso de everolimo estão mais suscetíveis a desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente de pele. Em pacientes com insuficiência hepática a concentração sanguínea mínima para everolimo deve ser monitorada com cautela. Pacientes devem ser monitorados quanto ao risco de rabdomiólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do fármaco. Métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos sob regime imunossupressor incluindo everolimo até que informações mais conclusivas estejam disponíveis.
- Tacrolimo: principais efeitos adversos incluem tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea e disfunção renal. Também podem ocorrer: dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, perda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, distúrbios na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hipercalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes mérito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais.

**O risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.*

Estou da mesma forma ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos imunossupressores que farão parte do meu tratamento;

Estou ciente que, se suspender este tratamento sem orientação médica, corro o risco de perder o transplante, de evoluir com disfunção do pulmão transplantado ou óbito.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Termo. Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento imunossupressor constará de uma combinação dos seguintes medicamentos:

- Azatioprina
- Ciclosporina
- Micofenolato de Mofetila
- Micofenolato Sódico
- Sirolimo
- Tacrolimo
- Everolimo
- Metotrexato

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			

Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:	CRM:	UF:	

Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia e, a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

NOTA 1: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS constam os seguintes procedimentos de imunoglobulina, na modalidade hospitalar:

- 0603020062 - Imunoglobulina equina antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml),
- 0603020070 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml),
- 0603020089 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml),
- 0603020097 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml),
- 0603030033 - Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco), 0603030033 - Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco),

0603030041 - Imunoglobulina humana 320 mg injetável(por frasco), 0603080073 - Imunoglobulina equina antilinfócitos 100 mg injetável, p/transplante (por frasco-ampola 0,5 ml),
0603080090 - imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável p/transplante (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603080103 - imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável p/transplante (por frasco-ampola 0,5 ml),
0603080111 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 200 mg injetável p/transplante (por frasco-ampola 10ml)

NOTA 2: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS constam os seguintes procedimentos de ciclosporina, na modalidade hospitalar:

0603020038 - Ciclosporina 100 mg/ml solução oral,
0603020054 - Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola),
0603080022 - Ciclosporina 10 mg p/ transplante (por cápsula),
0603080030 - Ciclosporina 100 mg p/ transplante (por cápsula),
0603080049 - Ciclosporina 25 mg p/ transplante (por cápsula) e
0603080057 - Ciclosporina 50 mg p/ transplante (por cápsula).

NOTA 3: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS constam os seguintes procedimentos de tacrolimo, na modalidade hospitalar:

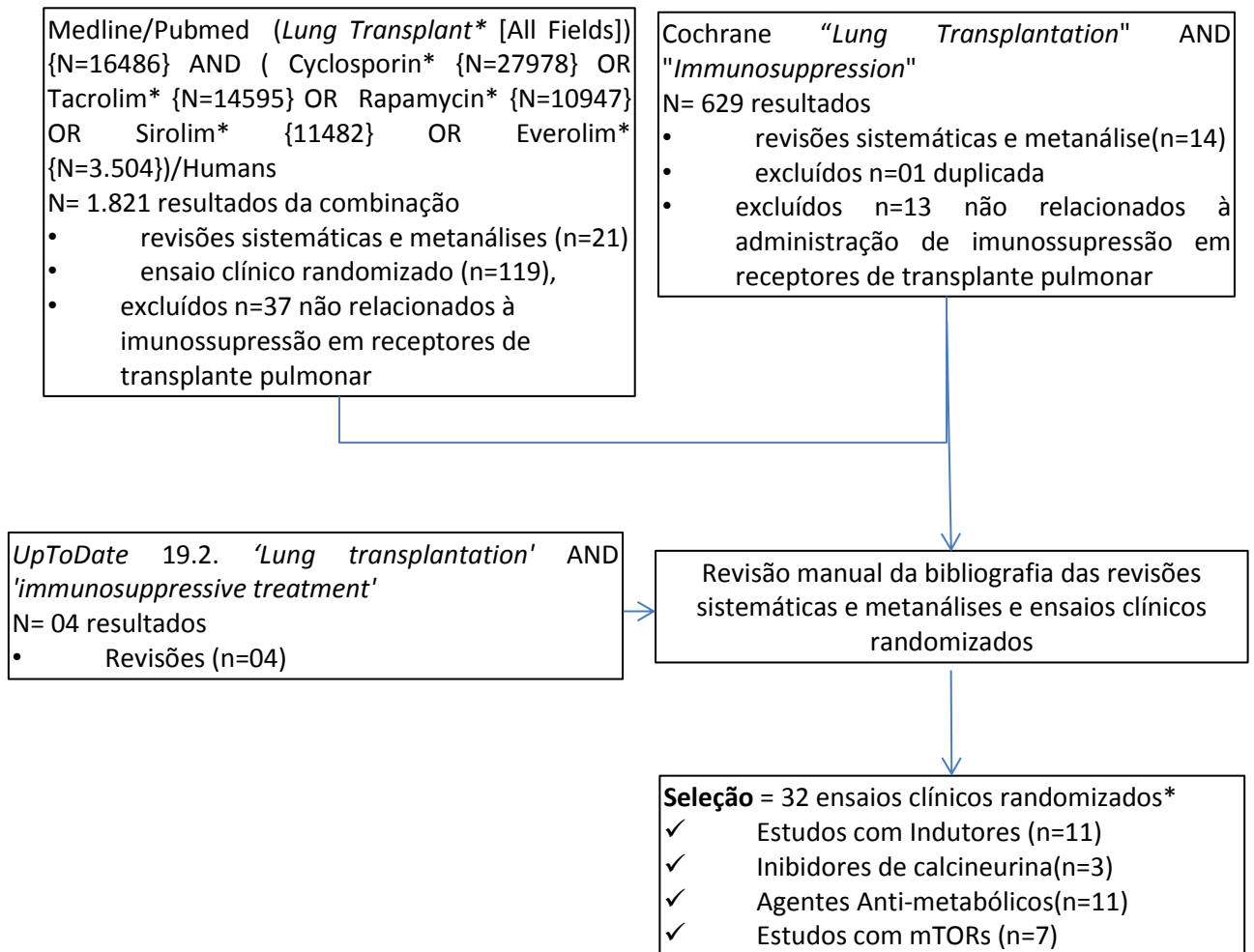
0603080197 - Tacrolimo 0,5 mg p/transplante (frasco-ampola).
0603080200 - Tacrolimo 1 mg p/ transplante (por cápsula) e
0603080219 - Tacrolimo 5 mg p/ transplante (por cápsula).

NOTA 4:Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS a administração intravenosa de basiliximabee é contemplada na modalidade hospitalar pelo procedimento0603080014 - Basiliximabee 20 mg injetável (por frasco-ampola) p/transplante.

NOTA 5: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS a administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada na modalidade hospitalar pelos procedimentos

0603010016 - Metilprednisolona 500 mg injetável (por ampola) e
0603080120 - Metilprednisolona 500mg injetável p/transplante(por frasco-ampola).

ANEXO II — Fluxo das buscas bibliográficas e seleção dos estudos



ANEXO III — RESUMO DAS EVIDÊNCIAS

TABELAS DE EVIDÊNCIAS

Tabela 7. Estudos analisando Imunoglobulina Antitimócito e Imunoglobulina Antilinfócito para tratamento de indução em transplante pulmonar

Referência	População	Intervenção	Desfechos	Observação
Robinson JA et cols [131] 1997	Relato de série de 06 casos transplante torácico (4 cardíacos e 2 pulmonares) com PRA reator.	Uso de IgIV em todos os pacientes		Sobre os pacientes submetidos ao transplante pulmonar: nenhuma rejeição celular grave, porém 01 paciente evoluiu com infecção e óbito por CMV e o outro com bronquiolite obliterante.
Miller GG et cols [56] 2004	Relato de 01 caso de rejeição humoral (insuficiência respiratória aguda) sem resposta a corticoterapia e ao uso de globulina antitimocitária.	Plasmaférese + IgIV		Diagnóstico baseado na detecção de anticorpos contra HLA-I e HLA-II do doador em sangue periférico e de C4d em lavado broncoalveolar. Recebeu 05 dias de tratamento com plasmaférese e imunoglobulina com melhora clínica e radiológica completa.
Hartwig MG et cols [70] 2005	Estudo retrospectivo. 35 pacientes submetidos ao transplante pulmonar com PRA reator	Dessensibilização com IgIV vs. sem dessensibilização	Rejeição BOS	Doze pacientes receberam dessensibilização peri-transplante com imunoglobulina e apresentaram, em relação ao grupo controle: menor média de episódios de rejeição celular aguda e tendência para maior tempo livre e bronquiolite obliterante e recuperação VEF1.
Morrell MR et cols [49] 2009	Relato de 01 caso de rejeição humoral pós-transplante, com descrição histológica e imunohistoquímica para C4d.	Plasmaférese + IgIV + rituximab + metilprednisolona		Tratamento com sucesso

Tabela 8. Estudos analisando IL-2RA para tratamento de indução em transplante pulmonar

Referência	População	Intervenção	Desfechos	Observação
Brock et al., 2001 [75]	Estudo controlado, prospectivo, único centro. 87 pacientes	OKT3 vs. ATG vs. Daclizumab.	Infecção, Rejeição, Sobrevida, BOS	Daclizumab apresentou menos infecção. Não houve diferença nos demais desfechos.
Borro et al., 2005 [133]	Estudo prospectivo, único centro. Grupo de alto risco 15 pacientes	Grupo de alto risco com Basiliximabe vs. sem indução.	RA, rejeição crônica(RC), sobrevida	Basiliximabe com tendência a menos RA e RC e melhor sobrevida em 2anos.
Mullen et	Estudo prospectivo,	ATG vs.	Tempo da	Daclizumab mostrou tendência atrasar

Referência	População	Intervenção	Desfechos	Observação
al. ¹⁴³ , 2005 [143]	randomizado, controlado, único centro. 1 ano 50 pacientes	daclizumab.	primeira rejeição, infecção, sobrevida e custo.	a primeira rejeição e melhor sobrevida. Daclizumab com mais infecção e CMV. Sem diferença no custo.
Hachem et al., 2004 [134]	Estudo retrospectivo, único centro. 3, 6,12 meses. 157 pacientes	Basiliximabe vs. ATG.	Rejeição aguda (RA), BOS.	Significativamente, mais pacientes com RA e BOS com basiliximabe vs. ATG.
Burton et al. ¹⁴⁴ , 2006 [144]	Estudo retrospectivo, único centro. 335 pacientes	ATG vs. daclizumab.	RA necessitando tratamento A2,A3 e A4.	Menos RA na presença de ATG vs. daclizumab
Lischke et al. ¹⁴⁵ , 2007 [145]	Estudo controlado, prospectivo, único centro. 25 pacientes	ATG vs. daclizumab.	Rejeição, infecção, BOS e sobrevida.	Livre de RA a favor do daclizumab. Não houve diferença para infecção, BOS ou sobrevivida em 1 ano.
Ailawadi et al. ¹⁴⁶ , 2008 [146]	Estudo retrospectivo, único centro, comparação histórica com 163 pacientes	ATG vs. daclizumab.	RA, BO, óbito	Daclizumab associado a menos RA, menos BO e melhora na sobrevivida geral.
Hachem et al., 2008 [77]	Estudo retrospectivo de coorte para o registro da ISHLT. 4 anos 3.970 pacientes	Sem indução vs. IL-2RA vs ATG.	Sobrevida e incidência de BOS	IL-2RA associada com melhor sobrevida do enxerto. Grupos com indução com menos rejeição, mas sem diferença na incidência de BOS. Grupo IL-2RA e ATG mostraram incidência mais elevada de tratamento para infecção.
Clinckart et al., 2009 [132]	Estudo retrospectivo, único centro. 7 anos 37 pacientes	ATG vs. basiliximabe	Sobrevida, rejeição, tolerabilidade.	Sem diferença estatística em relação a rejeição. Grupo com ATG tendendo a maior trombocitopenia. Maior sobrevida no grupo com basiliximabe
Whitson et al.,2014 [76]	Estudo retrospectivo coorte, análise da UNOS/OPTN STAR. 11 anos 12.858 pacientes	Indução vs. sem indução	Sobrevida, tratamento de rejeição	Maior sobrevivida no grupo que recebeu indução, com risco de morte menor no grupo que recebeu basiliximabe comparado aos outros grupos (vs. não indução ou ALT ou ATG ou timoglobulina). Foi evidenciado efeito protetor no tratamento de rejeição no grupo que recebeu tratamento de indução.
S. Kirkby et al., 2015 [67]	Estudo retrospectivo, coorte de pacientes com Fibrose Cística registrados no UNOS/OPTN STAR 11 anos 1721 pacientes	Indução (basiliximabe, alemtuzumab, ATG, ALG) vs sem indução	Sobrevida	Maior sobrevivida no grupo que recebeu indução

Tabela 9. Estudos analisando Inibidores da Calcineurina para tratamento de manutenção em transplante pulmonar

Autores	Keenan et al[100]	Zuckermann et al[102]	Hachem et al[104]	Fan et al[96]
Ano	1995	2003	2007	2009
Referência	9	10	11	12
Tipo estudo	ECRP tacrolimo vs. ciclosporina	ECRP tacrolimo vs. ciclosporina	ECRP tacrolimo vs. ciclosporina	Meta-análise Tacrolimo vs. ciclosporina
N=	n=133	n=74	n=90	n=297 (discute os estudos 2, 3 e 4)
População	Receptores adultos Tx pulmonar	Receptores adultos Tx pulmonar	Receptores adultos Tx pulmonar	Receptores adultos Tx pulmonar
Intervenção	Tacrolimo vs. ciclosporina em associação com azatioprina e corticóide *sem indução	Tacrolimo vs. ciclosporina em associação com mofetila e corticóide *indução ATG	Tacrolimo vs. ciclosporina em associação com azatioprina e corticóide (1ª parte estudo) *indução Basiliximabe	Tacrolimo vs. ciclosporina
Conflito interesse	Não relatado	Não relatado	Benefício Astellas U\$2.500,00 para o autor principal	Não relatado
Tempo estudo	02 anos	02 anos	02,7±0,87 anos	-
Desfecho primário	Sobrevida	Episódios de RCA e RCA/100pcts-dia	Cumulativo: soma dos componentes A e B à BxTB de RCA	Mortalidade
Desfecho secundário	RCA/100pcts-dia BOS Infecções Taxa de conversão entre drogas	Infecção Sobrevida BOS Efeitos adversos (HAS e DM)	Infecção Efeitos adversos	RCA Efeitos adversos Conversão entre drogas estudadas
Desfecho primário	Sem diferença estatística, porém com tendência a melhor sobrevida para grupo Tacrolimo (71% vs. 66%).	Sem diferença estatística, porém com tendência a menor número de rejeições para grupo Tacrolimo (46% vs. 35,2%).	Grupo tacrolimo apresentou menor número RCA (componente A - $p=0,004$) e tendência a menor BO (componente B - $p=0,09$)	Sem diferença estatística.
Desfechos Secundários	Menor número de pacientes com BOS (21,7% vs. 38%; $p=0,025$) no grupo tacrolimo. Sem diferença em relação a infecções e RCA/100pct-dia. Maior taxa de conversão de ciclosporina para tacrolimo por RCA e BO (19% vs. 3%)	Sem diferença estatística em sobrevida e BOS. Tendência de maior número de infecções no grupo ciclosporina ($p=0,059$) e maior incidência de HAS ($p=0,03$).	Infecção: grupo ciclosporina apresentou maior tendência a episódios de infecção geral e maior número de infecções virais ($p=0,007$). Efeitos adversos: grupo tacrolimo com tendência maior DM pós-Tx ($p=0,066$)	Maior conversão ciclosporina para tacrolimo ($p=0,003$) e menor número de RCA/100pct/dia no grupo tacrolimo ($p=0,04$). Tendência de vantagem do tratamento com tacrolimo: BOS ($p=0,1$), HAS ($p=0,15$) e neoplasias ($p=0,07$). Ciclosporina foi tratamento associado a menor risco de DM pós-TX ($p=0,03$).

Legenda:

ECRP: estudo clínico randomizado prospectivo
Tx: transplante
RCA: rejeição celular aguda

BOS: síndrome da bronquiolite obliterante
ATG: Anticorpo anti-timoglobulina
Pctcs: pacientes
BXTB: biópsia pulmonar transbrônquica

REFERÊNCIAS

- ¹ Brasil. Ministério da Saúde — Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Procedimentos hospitalares do SUS — por local de internação — Brasil. Taxa mortalidade por Ano competência segundo Procedimento: TRANSPLANTE DE PULMAO: Período: Jan/2008—Fev/2015. Disponível no *site* da Internet <http://www.datasus.gov.br>, acesso em 12 de mar de 2015.
- ² Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty—first adult lung and heart—lung transplant report—2014. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1009—24.
- ³ Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung Homotransplantation in man. *JAMA* 1963;186:1065.
- ⁴ Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart—lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557.
- ⁵ Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314:1140.
- ⁶ Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J. Double—lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:303.
- ⁷ Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127:161.
- ⁸ Thabut G, Vinatier I, Stern JB, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest* 2002;121:1876.
- ⁹ Christie JD, Carby M, Bag R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1454.
- ¹⁰ Prekker ME, Nath DS, Walker AR, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:371.
- ¹¹ Meyers BF, de la Morena M, Sweet SC, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single—center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1421.
- ¹² Sundaresan S, Trulock EP, Mohanakumar T, et al. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1341.
- ¹³ Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty—second official adult lung and heart—lung transplant report—2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:956.
- ¹⁴ Ramsey SD, Patrick DL, Lewis S, et al. Improvement in quality of life after lung transplantation: a preliminary study. The University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:870.
- ¹⁵ Gross CR, Savik K, Bolman RM 3rd, Hertz MI. Long—term health status and quality of life outcomes of lung transplant recipients. *Chest* 1995;108:1587.
- ¹⁶ Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, et al. Health—related quality of life in two hundred—eighty lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2262.
- ¹⁷ Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty—eighth Adult Lung and Heart—Lung Transplant Report— 2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1104.
- ¹⁸ Brasil. Secretaria de Estado da Saúde / Governo do Estado de São Paulo. *Protocolo Técnico – Micofenolatomofetil*. Disponível no *site* da Internet <http://www.farma.saude.sp.gov.br/protocolo/micofenolato.htm>, acesso em 22 de setembro de 2015.
- ¹⁹ Almenar L, Rueda J, Osa A, Arnau MA, Martinez—Dolz L, Palencia M. Incidence of side effects of immunosuppressants commonly used in heart transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31 (6):2519—21.
- ²⁰ Colobran R, Casamitjana N, Roman A, et al. Copy number variation in the CCL4L gene is associated with susceptibility to

acute rejection in lung transplantation. *Genes Immun* 2009;10:254.

- ²¹Zheng HX, Zeevi A, McCurry K, et al. The impact of pharmacogenomic factors on acute persistent rejection in adult lung transplant patients. *Transpl Immunol* 2005;14:37.
- ²²Lowery EM, Bemiss B, Cascino T, et al. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:700.
- ²³Girnita DM, Webber SA, Zeevi A. Clinical impact of cytokine and growth factor genetic polymorphisms in thoracic organ transplantation. *Clin Lab Med* 2008;28:423.
- ²⁴Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(2):156-66.
- ²⁵Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229—42.
- ²⁶Hopkins PM, Aboyoum CL, Chhajer PN, et al. Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1062.
- ²⁷Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, et al. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures. *Chest* 1992;102:1049.
- ²⁸Millet B, Higenbottam TW, Flower CD, et al. The radiographic appearances of infection and acute rejection of the lung after heart—lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:62.
- ²⁹Otulana BA, Higenbottam T, Scott J, et al. Lung function associated with histologically diagnosed acute lung rejection and pulmonary infection in heart—lung transplant patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:329.
- ³⁰Gotway MB, Dawn SK, Sellami D, et al. Acute rejection following lung transplantation: limitations in accuracy of thin—section CT for diagnosis. *Radiology* 2001;221:207.
- ³¹Becker FS, Martinez FJ, Brunsting LA, et al. Limitations of spirometry in detecting rejection after single—lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:159.
- ³²Morlion B, Knoop C, Paiva M, Estenne M. Internet—based home monitoring of pulmonary function after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:694.
- ³³Otulana BA, Higenbottam T, Ferrari L, et al. The use of home spirometry in detecting acute lung rejection and infection following heart—lung transplantation. *Chest* 1990;97:353.
- ³⁴Bjørntuft O, Johansen B, Boe J, et al. Daily home spirometry facilitates early detection of rejection in single lung transplant recipients with emphysema. *Eur Respir J* 1993;6:705.
- ³⁵McWilliams TJ, Williams TJ, Whitford HM, Snell GI. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1203.
- ³⁶Valentine VG, Gupta MR, Weill D, et al. Single—institution study evaluating the utility of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:14.
- ³⁷Levine SM, Transplant/Immunology Network of the American College of Chest Physicians. A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest* 2004;125:1224.
- ³⁸Tiroke AH, Bewig B, Haverich A. Bronchoalveolar lavage in lung transplantation. State of the art. *Clin Transplant* 1999;13:131.
- ³⁹Clelland C, Higenbottam T, Stewart S, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy during acute rejection and infection in heart—lung transplant patients. Studies of cell counts, lymphocyte phenotypes, and expression of HLA—DR and interleukin—2 receptor. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1386.
- ⁴⁰Hasegawa T, Iacono AT, Yousem SA. The anatomic distribution of acute cellular rejection in the allograft lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1529.
- ⁴¹Tazelaar HD, Nilsson FN, Rinaldi M, et al. The sensitivity of transbronchial biopsy for the diagnosis of acute lung rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:674.
- ⁴²Faro A, Visner G. The use of multiple transbronchial biopsies as the standard approach to evaluate lung allograft rejection. *Pediatr Transplant* 2004;8:322.
- ⁴³Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:403.

-
- ⁴⁴Sandrini A, Glanville AR. The controversial role of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:494.
- ⁴⁵Valentine VG, Gupta MR, Weill D, et al. Single-institution study evaluating the utility of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:14.
- ⁴⁶Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2037.
- ⁴⁷Glanville AR. Bronchoscopic monitoring after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:208.
- ⁴⁸Dransfield MT, Garver RI, Weill D. Standardized guidelines for surveillance bronchoscopy reduce complications in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:110.
- ⁴⁹Morrel MR, Patterson A, Trulock EP, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(1):96–100.
- ⁵⁰Witt CA, Trulock EP, Hachem RR, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(10):1034–40.
- ⁵¹Martini T, Chen DF, Palmer SM. Acute Rejection and Humoral Sensitization in Lung Transplant Recipients. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2009;6(1):54–65.
- ⁵²Witt CA, Hachem RR. Current perspectives on antibody-mediated rejection after lung transplantation. *Transplant Risk and Management* 2014;6:109–115.
- ⁵³Daoud AHS, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: A retrospective case series. *Transplant Immunology* 2013;28(1):1-5.
- ⁵⁴Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies. *American Journal of Surgical Pathology* 2012;36(7):987–992.
- ⁵⁵Garcia VD, Pestana JM, Eduardo Santiago-Delpin. Latin America Transplantation – Report 2009 The Transplantation Society of Latin America and Caribbean. In: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/profissionais/rbt/rbtLatino2009/index.aspx>
- ⁵⁶Miller GG, Destarac L, Zeevi A, Girnita A, McCurry K, Iacono A, Murray JJ, Crowe D, Johnson JE, Ninan M, Milstone AP. Acute humoral rejection of human lung allografts and elevation of C4d in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Transplant*. 2004;4(8):1323–30.
- ⁵⁷ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XV — No. 4 — Jan/Dez 2012. In: http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/profissionais/rbt/anoXV_n4/index.asp.
- ⁵⁸Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28: 1031–1049.
- ⁵⁹Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(2):127–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374027>
- ⁶⁰Woodrow JP, Shlobin OA, Barnett SD, Burton N, Nathan SD. Comparison of bronchiolitis obliterans syndrome to other forms of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;1159–64.
- ⁶¹Woodrow JP, Shlobin OA, Barnett SD, Burton N, Nathan SD, Sato M, et al. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart and Lung Transplant*. 2013;33(3):23–30.
- ⁶²Verleden SE, De Jong PA, Ruttens D, Vandermeulen E, Van Raemdonck DE, Verschakelen J, et al. Functional and computed tomographic evolution and survival of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(3):270–7.
- ⁶³Verleden SE, Vandermeulen E, Ruttens D, Vos R, Vaneylen A, Dupont LJ, et al. Neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD) and restrictive allograft syndrome (RAS). *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(3):352–60.
- ⁶⁴Lama VN, Murray S, Lonigro RJ, Toews GB, Chang A, Lau C, et al. Course of FEV1 after onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(11):1192–8.
- ⁶⁵Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(2):159–66.

-
- ⁶⁶Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(7):735–42.
- ⁶⁷Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris P a., Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* [Internet]. 2014;44(6):1479–503. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00107514>
- ⁶⁸Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014;
- ⁶⁹Kirkby S, Whitson B a, Wehr AM, Lehman AM, Higgins RS, Hayes D. Survival benefit of induction immunosuppression in cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros* 2014.
- ⁷⁰Hartwig MG, Davis RD, Reinsmoen NL. Utility of peritransplant immunoglobulin and extracorporeal immunoadsorption in lung transplant recipients sensitized to HLA antigens. *Hum Immunol*. 2005;66(4):378–86.
- ⁷¹Swarup R, Allenspach LL, Nemei HW, Stagner LD, Betensley AD. Timing of basiliximab induction and development of acute rejection in lung transplant patients. *J Hear Lung Transplant* 2011;30:1228–35.
- ⁷²Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD—52 antibody. *Clin Infect Dis* 2007;44:204.
- ⁷³Sachdeva A, Matuschak GM. Diffuse alveolar hemorrhage following alemtuzumab. *Chest* 2008;133:1476.
- ⁷⁴Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, Legendre C, Gevaert Y, Kreis H, Franchimont P, Bach JP. Systemic reaction to the anti—T—cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon—gamma. *N Engl J Med* 1989;320:1420—1.
- ⁷⁵Brock MV, Borja MC, Ferber L, Orens JB, Anzcek RA, Krishnan J, Yang SC, Conte JV. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti—thymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1282—90
- ⁷⁶Whitson BA, Lehman A, Wehr A, Hayes D, Kirkby S, Pope—Harman A, et al. To induce or not to induce: a 21st century evaluation of lung transplant immunosuppression’s effect on survival. *Clin Transplant* 2014;28:450–61.
- ⁷⁷Hachem RR, Edwards LB, Yusen RD, Chakinala MM, Patterson GA, Trulock EP. The impact of induction on survival after lung transplantation: An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *Clin Transplant* 2008;22:603–8.
- ⁷⁸Mc Curry KR, Iacono A, Zeevi A, Yousem S, Giritia A, Husain S, Zaltonis D, Johnson B, Hattler BG, Starzl TE. Early outcomes in human lung transplantation with thymoglobulin or campath—1H for recipient pretreatment followed by post transplant tacrolimus monotherapy. *JTCS* 2005;130:528—37
- ⁷⁹Christie J, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty—fifth official adult lung and heart/lung transplant report — 2008. *JHLT* 2007;27:957—6.
- ⁸⁰Shitrit D, Bendayan D, Sulkes J, Bar—Gil Shitrit A, Huerta M, Kramer MR. Successful steroid withdrawal in lung transplant recipients: result of a pilot study. *Respir Med* 2005;99:596—601.
- ⁸¹Borro JM, Sole A, De la Torre M, Pastor A, Torazona V. Steroid withdrawal in lung transplant recipients. *Transplant Proceed* 2005;37:3991—3.
- ⁸²Rhen T, Cidowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711.
- ⁸³Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006;148:245.
- ⁸⁴Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Consulta Pública sobre Imunossupressores em transplante de pulmão – CONITEC. CONSULTA PÚBLICA No—24, DE 18 DE AGOSTO DE 2015. Diário Oficial da União. ISSN 1677—7042 Nº 158, quarta—feira, 19 de agosto de 2015 p.54.
- ⁸⁵Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC. Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares. Relatório de Recomendação. 2015. Disponível na Internet: http://www.conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Imunossupressores_TransplantePulmonar_CP.pdf e http://www.conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Pacientes/RelatorioSociedade_Imunossupressores.pdf. Acesso em 28/08/2015.
- ⁸⁶Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:580—.

-
- ⁸⁷Bhorade SM, Jordan A, Villanueva J, et al. Comparison of three tacrolimus—based immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1570.
- ⁸⁸Blumenstock DA, Lewis C. The first transplantation of the lung in a human revisited. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1423—.
- ⁸⁹Parekh K, Trulock E, Patterson GA. Use of cyclosporine in lung transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:318S.
- ⁹⁰Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004;23:159.
- ⁹¹Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. *ClinPharmacokinet* 2009;48:419—.
- ⁹²Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;321:1725—.
- ⁹³Kahan BD, Dunn J, Fitts C, et al. Reduced inter— and intrasubject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low—fat meals, or high—fat meals. *Transplantation*1995;59:505—.
- ⁹⁴Bula do medicamento PROGRAF® disponível no site www.fda.gov acessado em 01/09/2015.
- ⁹⁵Briffa N, Morris R. New immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Eur Respir J* 1997;10:2630—7.
- ⁹⁶Fan Y, Xiao YB, Weng YG. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: a meta—analysis. *Transplant Proc.* 2009;41(5):1821—4. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.11.016. PubMed PMID: 19545736.
- ⁹⁷Penninga L, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5:CD008817. doi: 10.1002/14651858.CD008817.pub2. Review. PubMed PMID: 23728681.
- ⁹⁸Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbles F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty—seventh Official Adult Lung and Heart—Lung Transplantation Report – 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104.
- ⁹⁹BP Griffith, K Bando, RL Hardesty, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human lung transplantation. *Transplantation.* 1994;57:848—851.
- ¹⁰⁰Keenan R, Iacomo A, Dauber JH. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:580—5.
- ¹⁰¹Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, Zuckermann A, Meiser B, Birsan T, Wisser W, Reichert B; Munich and Vienna Lung Transplant Group. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant.* 2001 May;20(5):511-7. PubMed PMID: 11343977.
- ¹⁰²Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatko E, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolatemofetilans steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one year results of a 2—center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:891—900.
- ¹⁰³Trull A, Steel L, et al. Randomized, trough blood cyclosporine concentration – controlled trial to compare the pharmacodynamics of sandimmune and neural in the novo lung transplant recipients. *Drug Monit* 1999;21:17—26.
- ¹⁰⁴HachemRR, Yusen RD, Chakinala MM, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1012—.
- ¹⁰⁵Bruchet NK, Ensom MH. Limited sampling strategies for mycophenolic acid in solid organ transplantation: a systematic review. *Expert Opin Drug MetabToxicol.* 2009 Sep;5(9):1079-97. doi: 10.1517/17425250903114182. Review. PubMed PMID:19689217.
- ¹⁰⁶ABTO. Registro Brasileiro de transplantados. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/rbt2015—1sem—lib2907.pdf>
- ¹⁰⁷Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:23—.
- ¹⁰⁸Poppe D, Tiede I, Fritz G, et al. Azathioprine suppresses ezrin—radixin—moesin—dependent T cell— APC conjugation through inhibition of Vavguanosine exchange activity on Rac proteins. *J Immunol* 2006;176:640—.
- ¹⁰⁹Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28—dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133—.

-
- ¹¹⁰Iverson M, Corris PA. Immunosuppression. *Eur Respir Mon* 2009;45:147.
- ¹¹¹Zuckermann A, Klepetko W, Birsan T, et al. Comparison between mycophenolate mofetil— and azathioprine—based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:432—.
- ¹¹²Ross DJ, Waters PF, Levine M, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine immunosuppressive regimens after lung transplantation: preliminary experience. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:768—.
- ¹¹³Speich R, Schneider S, Hofer M, et al. Mycophenolate mofetil reduces alveolar inflammation, acute rejection and graft loss due to bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:445.
- ¹¹⁴Palmer SM, Baz MA, Sanders L, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001;71:1772—.
- ¹¹⁵McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:998—.
- ¹¹⁶King—Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, et al. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003;75:1437—.
- ¹¹⁷Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:79—.
- ¹¹⁸Groetzner J, Kur F, Spelsberg F, et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus—based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:632—.
- ¹¹⁹Kelly PA, Gruber SA, Behbod F, Kahan BD. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy* 1997;17:1148—.
- ¹²⁰Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus—based immunosuppressive regimen in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:379.
- ¹²¹Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double—blind clinical trial. *Am J Transplant* 2006;6(1):169—77.
- ¹²²Pham PTT, Pham PCT, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, Singer J, Shah T, Wilkinson AH. Sirolimus associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004;77:1215—20.
- ¹²³McWilliams T, Bronwyn JL, Russel PA, Milne DG, Snell GI. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus: a dilemma for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:210—3.
- ¹²⁴Antunez MR, Parmar J, Hutcheon MA, Chaparro C, Waddel TK, Keshavjee S, Singer LG. Sirolimus—associated pneumonitis in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:S170—171.
- ¹²⁵Formica RN Jr, Lorber KM, Friedman AL, et al. The evolving experience using everolimus in clinical transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:495S.
- ¹²⁶Kirchner GI, Meier—Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:83—95.
- ¹²⁷Rehm B, Keller F, Mayer J, Stracke S. Resolution of sirolimus—induced pneumonitis after conversion to everolimus. *Transplant Proc* 2006;38: 711—3.
- ¹²⁸Zuckermann A, Arizon J, Wang SS, Maccherini M, Vermes E, Bara C, Ross H, Eisen H, Chapman J, Valentine H. Impact of de novo everolimus based immunosuppression on wound healing and tissue regeneration in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:S118.
- ¹²⁹Strueber M, Stefan F, Simon AR, Warnecke G, Dietrich M, Haverich A, Welte T, Gottlieb J. Everolimus versus mycophenolatemofetil in de novo immunosuppression after lung transplantation — interim analysis of a prospective, randomized, clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:S205.
- ¹³⁰Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, Mared L, Bjørtuft O, Ekmehag B, Jansson K, Simonsen S, Aukrust P, Solbu D, Iversen M, Gullestad L. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(3):259—65. doi: 10.1016/j.healun.2011.12.010
- ¹³¹Robinson JA, Radvany RM, Mullen MG, Garrity ER. Plasmapheresis followed by intravenous immunoglobulin in presensitized patients awaiting thoracic organ transplantation. *Ther Apher*. 1997;1(2):147—51.
- ¹³²Clinckart F, Bulpa P, Jamart J, Eucher P, Delaunois L, Evrard P. Basiliximab as an Alternative to Antithymocyte Globulin for Early Immunosuppression in Lung Transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:607—9.

-
- ¹³³ Borro JM, De la Torre M, Miguelez R, Fernandez R, Gonzalez D, Lemos C. Comparative study of basiliximab treatment in lung transplantation. *Transplant Proceed* 2005;37:3996–8.
- ¹³⁴ Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, Trulock EP. A comparison of basiliximab and anti-thymocyte globulin. Induction agents after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;24:1320–6.
- ¹³⁵ Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Sep;15(9):1005-13. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.04.003. Epub 2009 Jun 10. Review. PubMed PMID: 19660713.
- ¹³⁶ Ross DJ, Lewis MI, Kramer M, Vo A, Kass RM. FK 506 “rescue” immunosuppression for obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Chest*. 1997;112(5):1175–9.
- ¹³⁷ Kesten S, Chaparro C, Scavuzzo M, Gutierrez C. Tacrolimo as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16(9):905–12.
- ¹³⁸ Sarahrudi K, Estenne M, Corris P, et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1126–32.
- ¹³⁹ Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyou C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimo and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2012;31(8):797–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554673>
- ¹⁴⁰ Bhorade SM, Jordan A, Villanueva J, Yu A, Kramer H, Vigneswaran WT, et al. Comparison of Three Tacrolimo—Based Immunosuppressive Regimens in Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3(12):1570–5.
- ¹⁴¹ Glanville AR, Aboyou C, Klepetko W, Reichenspurner H, Treede H, Verschuuren EA, Boehler A, Benden C, Hopkins P, Corris PA; European and Australian Investigators in Lung Transplantation. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2015;34(1):16–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.001>
- ¹⁴² Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ResearchGrouponDiffusePulmonaryDiseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ResearchGrouponDiffusePulmonaryDiseases. Arch Bronconeumol*. 2013;49(8):343-53. doi:10.1016/j.arbres.2013.03.011. Epub 2013 Jun 4. English, Spanish. PubMed PMID:23742884.
- ¹⁴³ Mullen J, Oeropoulos A, Lien DC, Bentley MJ, Modry DL, Stewart K Winton TL, Jackson K, Doucette K, Preiksaitis J, Halloran P. A randomized, controlled trial of daclizumabvs anti-thymocyte globulin induction for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;26:504–10.
- ¹⁴⁴ Burton C, Andersen CB, Jensen AS, Iversen M, Milman N, Boesgaard S, Arendrup H, Eliassen K, Carlsen J. The incidence of acute cellular rejection after lung transplantation: a comparative study of anti-thymocyte globulin and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:638–47.
- ¹⁴⁵ Lischke R, Simonek J, Davidova R, Schütznier J, Stolz AJ, Vojacek J, Burkert J, Pafko P. Induction therapy in lung transplantation: initial single-center experience comparing daclizumab and antithymocyte globulin. *Transplant Proc* 2007;39:205–12.
- ¹⁴⁶ Ailawadi G, Smith PW, Tomomi O, Wang H, Kozower BD, Daniel TM, Kron IL, Jones DR. Effects of induction immunosuppression regimen on acute rejection, bronchiolitis obliterans, and survival after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:594–602.