

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas Imunossupressão no
Transplante Cardíaco

Setembro/2016



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 várias equipes transplantadoras e segundo as Diretrizes Metodológicas/ Elaboração de Diretrizes Clínicas de 2015 da CONITEC, do Ministério da Saúde, e iniciado após publicação da Portaria SCTIE/MS No. 52/2015, de 29 de setembro de 2015, que incorporou os imunossupressores tacrolimo, sirolimo e everolimo para auxiliar a resgatar episódios de refratariedade em pacientes com coração transplantado 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 48^a 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
CARDÍACO**

Gramado, 25 de outubro de 2015

LISTA DE SIGLAS

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias	SUS: Sistema Único de Saúde
SCTIE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos	GM: Gabinete do Ministro
ABO: antígenos A, B e O do sangue	MS: Ministério da Saúde
ATG: anticorpo anti-timoglobulina, imunoglobulina antitimócito policlonal	TC: transplante cardíaco
ATS: imunoglobulina antitimócito	pmp: por milhão de população
AZA: azatioprina	dl: decilitro
CEAF: Componente Especializado de Assistência Farmacêutica	g: grama
CID-10: Classificação estatística internacional de doenças	kg: quilograma
CMV: Infecção por Citomegalovírus (CMV)	mcg: milicentigrama
CP: ciclofosfamida	mg: miligrama
CsA: ciclosporina	mL: mililitro
CYP-3A: citocromo P450 hepático	mm: milímetro
DM: diabetes mellitus	ng: nanograma
DNA: ácido desoxirribonucleico	PVHA: pessoas vivendo com HIV/AIDS
DSA: anticorpos específicos do doador	RNA: ácido ribonucleico
DVE: Rejeição Crônica: Doença Vascular do Enxerto	SRL: sirolimo
ECG: eletrocardiograma	TAC: tacrolimo
ECO: ecocardiograma	TGO/AST, TGP/ALT, GGT: enzimas hepáticas
EVR: everolimo	
FKBP12: enzima agregando o complexo intracelular	
H: informações histológicas	
HAS: hipertensão arterial sistêmica	
HIV/AIDS: vírus da imunodeficiência	
HLA: antígenos de histocompatibilidade, antígeno de compatibilidade leucocitário humano	
I: informações imunopatológicas	
IC: insuficiência cardíaca	
IL-2Ra: receptores da Interleukina 2a	
IR: insuficiência renal	
ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation	
ISPs: inibidores do sinal da proliferação	
IV: intravascular ou intravenoso	
IVIg: Imunoglobulina	
IVUS: ultrassom intravascular	
MFS: micofenolato de sódio	
MMF: micofenolato mofetila	
MS: Ministério da Saúde	
mTOR: enzima <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>	
MTX: Metotrexato	
pAMR: pathology Antibody Mediated Rejection	
PCR: reação em cadeia de polimerase	
PO: pós-operatório	
PRA: <i>Panel Reactive Antibody</i> , Laudo de Reatividade de Anticorpos contra Painel de Antígenos HLA e MIC-A ou prova cruzada contra painel	

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE CARDÍACO

SUMÁRIO

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA.....	5
i. Critérios de inclusão.....	5
ii. Resumo das buscas e resultados.....	6
2. INTRODUÇÃO.....	7
3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10) E PROBLEMAS RELACIONADOS AO TRANSPLANTE CARDÍACO.....	8
4. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE REJEIÇÃO.....	8
a. <u>—Rejeição Hiperaguda</u>	8
b. <u>— Rejeição Aguda</u>	9
iii. - Rejeição Aguda Celular.....	9
iv. - Rejeição Aguda Humoral ou Mediada por Anticorpos.....	9
v. - Classificação da Rejeição Aguda do ponto de vista anatomopatológico.....	9
c. <u>— Rejeição Crônica: Doença Vascular do Enxerto (DVE)</u>	10
5. TRATAMENTO DE REJEIÇÃO NO TRANSPLANTE CARDÍACO.....	11
d. <u>Critérios de Inclusão para Imunossupressão no Transplante Cardíaco</u>	12
e. <u>Critérios de Exclusão para Imunossupressão no Transplante Cardíaco</u>	12
f. <u>Centro de Referência</u>	12
g. <u>Casos Especiais</u>	13
vi. Crianças e Adolescentes.....	13
vii. Pacientes Sensibilizados.....	13
viii. Mulheres.....	13
ix. Reativação de Doença de Chagas.....	13
x. Pacientes Negros.....	13
xi. Pessoas vivendo com HIV/AIDS.....	14
xii. Infecção por Citomegalovírus (CMV).....	14
6. ETAPAS DO TRATAMENTO.....	14
h. <u>1ª. Terapia de Indução</u>	14
i. <u>2ª. Terapia de Manutenção</u>	15
xiii. - Corticosteróides:.....	16
xiv. - Inibidores de calcineurina: ciclosporina e tacrolimo.....	16

xv.	- Antiproliferativos: azatioprina e micofenolato.	17
xvi.	- Inibidores da mTOR: sirolimo e everolimo	17
j.	<u>3ª.TERAPIA DE RESGATE de REJEIÇÃO Aguda ou Crônica, Celular ou Humoral(ou Mediada por Anticorpos)</u>	18
xvii.	- Corticosteróides:	19
xviii.	- Imunoglobulina antitimócito:	19
xix.	- Metotrexato (MTX):	19
xx.	- Imunoglobulina (IVig):	19
xxi.	- Plasmaférese:.....	20
	Resumo das Recomendações para o Tratamento de Resgate de rejeição aguda celular ou rejeição humoral em transplante cardíaco	21
	Classe de Recomendação Indicações e Nível de Evidência	21
	Apresentação dos Medicamentos e Esquemas de Administração Recomendados - Fármacos	21
k.	<u>Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção</u>	22
xxii.	Critérios para suspensão dos medicamentos:	22
7.	BENEFÍCIOS ESPERADOS DA TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA	22
8.	MONITORAMENTO DA TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA	23
9.	APÊNDICE – ESQUEMAS DAS ABORDAGENS NO PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE CARDÍACO	26
10.	PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE CARDÍACO	27
	Fluxo Pré-operatório, Intra-operatório, Pós-operatório	27
	Fluxograma de dispensação de Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato de Sódio, Tacrolimo, Sirolimo e Everolimo	28
l.	<u>Proposta Terapêutica da Rejeição Aguda Celular Baseada no Grau das Alterações Histológicas ISHLT:</u>	29
m.	<u>Fluxo de Manejo de Rejeição Celular Aguda</u>	29
n.	<u>Fluxo de Manejo de Rejeição Mediada por Anticorpos</u>	30
11.	ANEXO I - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER	31
12.	ANEXO II. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS	35
xxiii.	Inibidores de Calcineurina	36
	Figura 1. Gráfico de floresta: Compara números de óbitos observados nos estudos com tacrolimo e ciclosporina	36
	Figura 2. Gráfico de floresta: Compara a probabilidade de eventos de rejeição observados em cada braço dos estudos tratando pacientes com tacrolimo ou ciclosporina	37
	Tabela 1. Tabela de Evidências ICNs	37
xxiv.	mTORS	45
	Figura 3. Gráfico de floresta: Compara números de eventos de rejeição observados nos estudos com mTORS versus comparadores micofenolato de mofetila, tacrolimo e ciclosporina	45
	Tabela 2. Tabela de Evidências mTORS	46

xxv.	Estudos sobre Inibidores de Calcineurina	51
	Estudos em Adultos	51
	Estudos em Crianças	52
xxvi.	Estudos mTORs	53
13.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE CARDÍACO

ESCOPO

- a) A quem se destina: profissionais de saúde, pacientes portadores de transplante cardíaco e gestores do SUS.
- b) Objetivo: visa garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde.
- c) População-alvo: pacientes com coração transplantado apresentando episódios de rejeição.
- d) Intervenção: uso dos imunossupressores alternativos - tacrolimo, sirolimo e everolimo.
- e) Comparador: ciclosporina e cuidado padrão usado na prática clínica já disponível no sistema público de saúde (as intervenções em saúde abordadas incluem os critérios para o diagnóstico de episódios de rejeição; o tratamento preconizado incluindo os imunossupressores, outros medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos).
- f) Desfechos: resgate, controle dos episódios de rejeição e os benefícios e danos das várias opções de tratamento, diagnóstico, manutenção e prevenção.

Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura

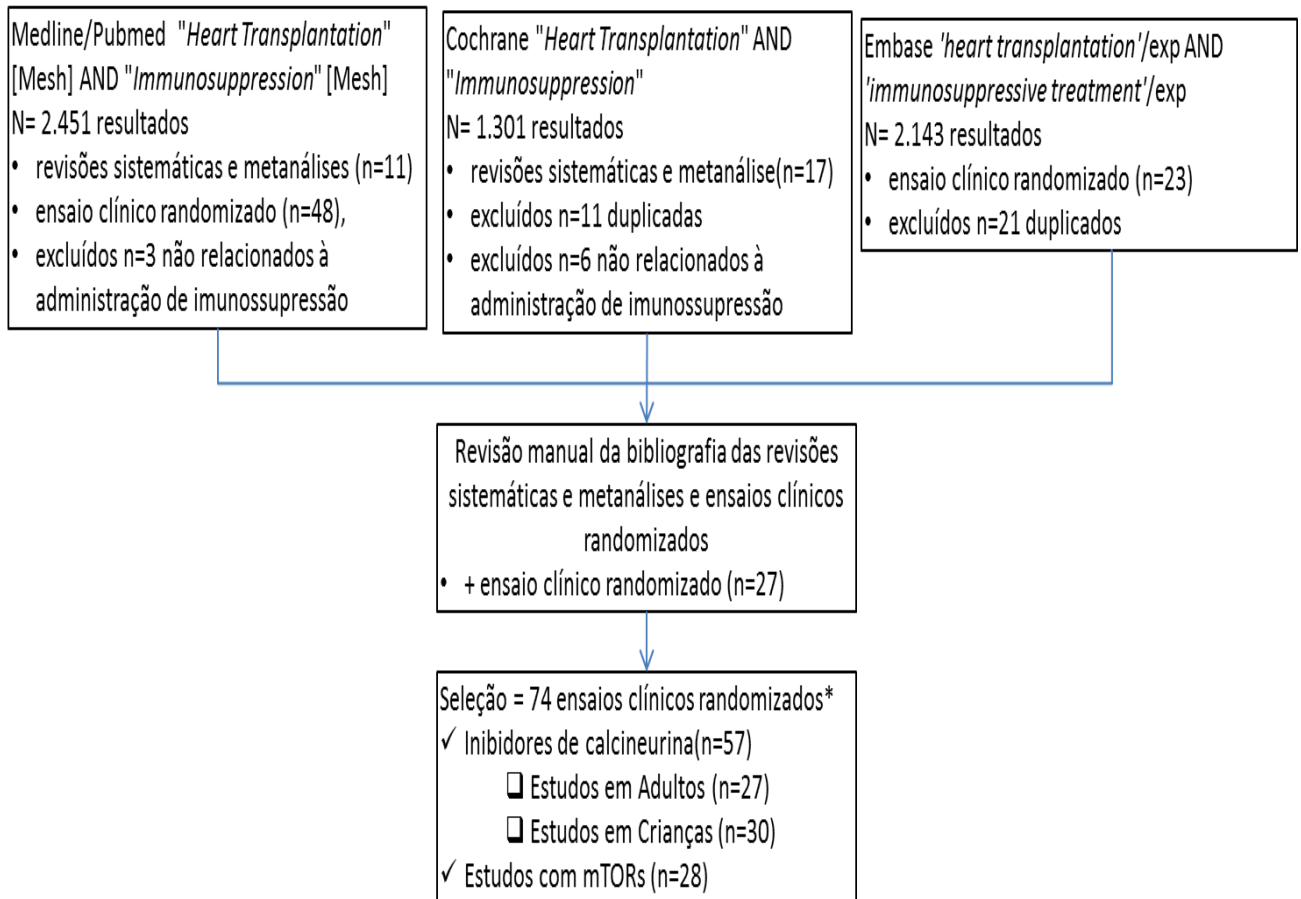
Foram realizadas buscas na base de dados Medline/Pubmed, Embase, Biblioteca Cochrane e *UpToDate*. Estas buscas se iniciaram em 26 de maio de 2005 e a data da última atualização da busca foi 21 de setembro de 2015.

Critérios de inclusão

- a) Período: início não delimitado até 21 de setembro de 2015.
- b) Idiomas: português, inglês, espanhol, francês e italiano.
- c) População: humanos com transplante de coração.
- d) Intervenção: Imunossupressão alternativa – tacrolimo, sirolimo ou everolimo.
- e) Comparador: Imunossupressão convencional – ciclosporina, corticosteróides, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, imunoglobulina humana, imunoglobulina antitimócito, ciclofosfamida, basiliximabe.
- f) Desfechos ou *outcomes*: Controle de eventos de rejeição, sobrevida.

- g) Termos indexados: "Heart Transplantation" [Mesh] AND "Immunosuppression" [Mesh] na Medline/Pubmed; "Heart Transplantation" AND "Immunosuppression" na Cochrane; e, 'heart transplantation'/exp AND 'immunosuppressive treatment'/exp na Embase.
- h) Tipos de artigos científicos: revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e demais ensaios clínicos.

Resumo das buscas e resultados



Ao final, foram incluídos 89 estudos clínicos de maior ou menor porte neste Protocolo, 74 dentre estes eram estudos clínicos controlados e randomizados, 27 deles encontrados mediante busca manual nas referências citadas nos primeiros estudos e meta-análises encontradas nas bases de dados bibliográficas. Estes estudos randomizados estão descritos nas Tabelas de Evidências em Anexo, *11 dos quais com vários braços que foram utilizados em mais de uma das tabelas e análises das evidências. Outros 15 estudos de coortes estão citados para subsidiar estratégias convencionais diagnósticas e terapêuticas.

Além disso, na revisão foram incluídos 03 revisões do *UpToDate* 19.2 e 33 outros artigos referenciados pelos grupos de seus autores.

Em total, citam-se 125 referências.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE CARDÍACO

Introdução

Em 2014, foram realizados 311 transplantes cardíacos (TCs) no Brasil, recorde histórico, atingindo 1,6 transplantes por milhão de população (pmp)ⁱ, valor ainda baixo quando comparado aos Estados Unidos que atingem 08 TCs pmpⁱⁱ. O aumento no número de TCs no Brasil representou um crescimento de 15% comparativamente ao ano de 2013 (a taxa de crescimento média dos três últimos anos foi acima de 15%, e de 150% entre 2004 e 2014). Desde 2013, conforme dados do Sistema Nacional de Transplantes do Brasil, 80% dos transplantes cardíacos foram realizados pelo SUS, comparativamente a 90% no período anteriorⁱⁱⁱ. Uma vez que apenas 11% dos doadores disponibilizados no Brasil são utilizados, existe perspectiva de aumento no número dos TCs em curto e em médio prazo[i,iii].

O transplante cardíaco (TC) é o tratamento estabelecido e definitivo para os pacientes com insuficiência cardíaca (IC) refratária ou em estágio final cuja terapêutica clínico-farmacológica foi esgotada^{iv,v}[iv,v]. Uma imunossupressão otimizada é necessária para prevenir a morbimortalidade associada à rejeição do enxerto, ao mesmo tempo em que minimiza os efeitos adversos dos medicamentos imunossupressores[i,iii,iv,v]. O objetivo da terapia imunossupressora é aumentar a sobrevida dos pacientes selecionados, que atualmente excede 80% em um ano e se situa em cerca de 50% em 10 anos[i-v].

Apesar de a miocardiopatia isquêmica ser a etiologia mais frequente de IC, a miocardiopatia dilatada é a principal indicação de TC, tanto no Brasil[i] quanto no mundo[ii], por apresentar menor incidência de co-morbidades em comparação à miocardiopatia isquêmica^{vi} [i,ii,vi]. Além disto, a miocardiopatia chagásica apresenta papel de destaque sendo a terceira causa de TC nacionalmente, com os melhores resultados[vi].

No primeiro ano após a cirurgia, a sobrevida é limitada pela falha inespecífica do enxerto, pela falência múltipla dos órgãos, pela rejeição aguda e por infecção. Após o primeiro ano, a doença vascular do enxerto (DVE) e as neoplasias são importantes causas de mortalidade[ii,iv]. Tardiamente, as morbidades são substanciais, com mais de 50% dos receptores desenvolvendo DVE; 25%, insuficiência renal (IR); 75% a 90%, hipertensão arterial sistêmica (HAS); 80%, dislipidemia; e 30% a 40%, *diabetes mellitus*(DM)[i,ii,v].

Uma das preocupações clínicas fundamentais com os pacientes submetidos a um TC é o risco de rejeição do enxerto. Embora os novos esquemas imunossupressores tenham reduzido substancialmente a incidência de rejeição, 25% a 80% dos receptores vão apresentar pelo menos um episódio de rejeição que necessitará tratamento durante o primeiro ano após o implante^{vii}[vii]. A rejeição aguda é a causa de aproximadamente 10% das mortes no primeiro ano após a cirurgia[i,iv].

Prevenir ou tratar a rejeição do enxerto é essencial, entretanto, é igualmente primordial minimizar os efeitos adversos e a toxicidade dos medicamentos utilizados, principalmente infecções e malignidades. A frequência de efeitos adversos farmacológicos após o transplante é alta, sendo que apenas 13% dos pacientes não apresentam nenhum efeito após o TC^{viii}[viii], indicando que ainda **não** se alcançou esquemas de imunossupressão ideais.

Classificação estatística internacional de doenças (CID-10) e problemas relacionados ao Transplante Cardíaco

- Z94.1 Coração transplantado
- T86.2 Falência ou rejeição de transplante de coração

Diagnóstico e Classificação de Rejeição

A biópsia endomiocárdica é o padrão-ouro para o diagnóstico correto e precoce de rejeição[i]. Trata-se de um procedimento realizado por acesso percutâneo, quer seja pela veia jugular ou veia femoral, guiado por fluoroscopia ou ecocardiograma, que visa retirada de fragmentos do septo do ventrículo direito. A biópsia endomiocárdica apresenta baixo risco de complicações, dentre elas arritmias, hematomas, pneumotórax, perfuração cardíaca, tamponamento cardíaco ou lesão valvar. Nas fases iniciais do transplante, as biópsias são realizadas de maneira frequente. Esta frequência varia em função dos achados nas biópsias, sintomas do paciente e rotina de cada serviço (em geral, aos 07, 15 e 30 dias, seguindo-se de uma biópsia mensal até o 6º mês) sendo reduzida sua realização com o ajuste dos imunossupressores e o perfil anatomopatológico das primeiras amostras. Preconiza-se um mínimo de 03 fragmentos avaliáveis pela microscopia para que seja possível o diagnóstico ou exclusão de rejeição[i].

Os sintomas clínicos de rejeição são variáveis, sendo que na maioria das vezes os pacientes apresentam-se assintomáticos. Nenhum sinal ou sintoma é patognomônico de rejeição; entretanto, quando presentes podem incluir sintomas constitucionais inespecíficos (mal-estar, mialgia, febre), de inflamação miocárdica (taquicardia, arritmias atriais ou ventriculares, derrame pericárdico). Além disso, de forma mais evidente, pode haver um quadro clínico sugestivo de IC (dispneia aos esforços, astenia, síncope, ortopneia, dispneia paroxística noturna; ao exame físico: estase jugular, terceira bulha, hipotensão, congestão pulmonar e/ou sistêmica)[i].

A rejeição pode ser mediada por células ou anticorpos sendo definida por manifestações clínicas e/ou histopatológicas que se desenvolvem em surtos denominados episódios de rejeição. As rejeições são classificadas em celular ou humoral (ou mediada por anticorpos). O alvo da resposta imune pode ser preferencialmente vasos ou miócitos e, cronologicamente, o processo pode se dar em fase imediata ao transplante, em dias, meses ou tardiamente. Assim, as rejeições são classificadas levando em conta o tempo pós-transplante e a participação dos elementos agressores e agredidos. Classicamente existem três tipos de rejeição documentados: hiperaguda, aguda (celular ou humoral) ou crônica, que estão descritas a seguir[i].

— Rejeição Hiperaguda

Trata-se de rejeição muito grave, relacionada à presença de anticorpos pré-formados contra o doador (sistema ABO, HLA ou endotélio). Caracteriza-se pela presença de edema intersticial, edema de células endoteliais, microtromboses, vasculite, hemorragia e apresenta elevada mortalidade. O tratamento clínico deve ser agressivo visando à remoção dos anticorpos pré-formados (em geral, mediante plasmaférese isolada ou associada a imunoglobulinas[i] e altas doses de corticosteróides).

— Rejeição Aguda

- Rejeição Aguda Celular

A rejeição celular aguda ainda permanece um problema importante impactando na sobrevida destes pacientes e ocorre mais frequentemente nos primeiros 03 meses após o transplante. A rejeição aguda celular caracteriza-se pela presença de infiltração do miocárdio por células inflamatórias e se classifica em quatro graus^{ix}[i,ix].

-Grau 0R: ausência de infiltrado inflamatório no miocárdio.

- Grau 1R (rejeição leve, baixo grau): infiltrado inflamatório linfo-histiocitário perivascular ou intersticial, sem agressão aos miócitos ou com apenas um foco de agressão (este padrão histológico não requer tratamento imunossupressor adicional).

- Grau 2R (rejeição moderada, grau intermediário): presença de dois ou mais focos de agressão aos miócitos (multifocal).

- Grau 3R (rejeição grave, alto grau): inflamação de padrão difuso associada a múltiplas áreas de agressão celular, apresentando caráter muitas vezes polimórfico de infiltrado inflamatório, incluindo neutrófilos e eosinófilos. Além disso, pode ocorrer hemorragia, vasculite e necrose dos miócitos.

Tanto o grau 2R quanto o 3R requerem tratamento imunossupressor adicional, incluindo, pulsoterapia com corticosteróide e, na presença de instabilidade hemodinâmica (que se caracteriza por sintomas de IC e/ou disfunção ventricular ao ecocardiograma) associando-se imunoglobulina antitimócitos[i].

- Rejeição Aguda Humoral ou Mediada por Anticorpos

A rejeição aguda humoral mediada por anticorpos pode ocorrer principalmente no período inicial após o transplante, porém, também pode acometer o enxerto mais tardiamente; e deve ser prevenida com a maior compatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA *matching*) entre doador e receptor. A produção de altos títulos de anticorpos pode ser rápida e associada à disfunção do enxerto, devendo ser tratada com os agentes imunossupressores de resgate de forma agressiva[i,iv,vii].

A rejeição aguda humoral ou mediada por anticorpos, apesar das múltiplas questões ainda em aberto^x[x], tem sido considerada uma entidade clínico-patológica que tende a ocorrer em indivíduos alossensibilizados (expostos à transfusões, gestações, transplante anterior ou uso prévio de dispositivos de assistência circulatória). Esta é caracterizada pela presença de anticorpos (principalmente anti-HLA) contra o endotélio vascular do enxerto, e neste contexto, associada à pior evolução clínica^{xi,xii}[xi,xii]. Devido à dificuldade para padronização do seu diagnóstico, é difícil estabelecer uma real incidência de rejeição humoral, que se estima, porém, ser entre 10 - 15% até o final do primeiro ano^{xiii}[xiii].

Apesar de um pior prognóstico bem estabelecido nos pacientes com diagnóstico de rejeição humoral, existe uma grande dúvida na literatura em relação ao seu tratamento em indivíduos assintomáticos com função ventricular normal, devido ao risco inerente de estratégias imunossupressoras mais intensivas^{xiv}[xiv].

- Classificação da Rejeição Aguda do ponto de vista anatomopatológico

A classificação mais recente inclui informações histológicas (H) e imunopatológicas (I) e é dividida em quatro graus de rejeição mediada por anticorpos (*pathology Antibody*

Mediated Rejection - pAMR), que podem estar se apresentando isoladamente ou com certo grau de superposição^{xv,xvi}[xiv,xv,xvi]

- pAMR 0: negativa para rejeição mediada por anticorpos (ambos estudos histopatológicos e imunopatológicos são negativos).
- pAMR 1 (H+): rejeição mediada por anticorpos apenas histológica (presença de achados histológicos – células mononucleares ativadas, edema endotelial, hemorragia, edema intersticial e/ou necrose de miócitos) e ausência de achados imunopatológicos.
- pAMR 1 (I+): rejeição mediada por anticorpos apenas imunopatológica (achados imunopatológicos presentes, tais como presença em níveis elevados de anticorpos específicos do doador (*DSA*), imunohistoquímica para C4d positiva em mais de 50% dos capilares e/ou CD68 positivo em >10% dos macrófagos intravasculares ou C4d ou C3d positivos em imunofluorescência) e ausência de achados histológicos.
- pAMR 2: definida pela presença de ambos achados histológicos(H+) e imunopatológicos (I+) descritos acima, para rejeição mediada por anticorpos.
- pAMR 3: rejeição mediada por anticorpos grave caracterizada pela presença de hemorragia, fragmentação capilar, inflamação polimórfica, edema intersticial e marcadores imunopatológicos.

Na presença de instabilidade hemodinâmica, caracterizada pelos achados de sinais e sintomas de IC e/ou disfunção ventricular ao ecocardiograma, relacionada à rejeição humoral, devido ao alto risco de óbito, o tratamento deve ser agressivo, incluindo pulsoterapia com corticosteroíde, imunoglobulina antitimócitos, imunoglobulina intravenosa, plasmaférese e medicamentos que bloqueiam a produção de anticorpos pelos linfócitos B^{xvii}[xvii], por exemplo, micofenolato de mofetila (MMF).

Pacientes com diagnóstico de rejeição humoral (pAMR2) com função ventricular normal e assintomáticos consistem um desafio em relação ao seu tratamento apesar de um pior prognóstico bem estabelecido, devido ao risco inerente de estratégias imunossupressoras mais intensivas[xiv].

— Rejeição Crônica: Doença Vascular do Enxerto (DVE)

A doença vascular do enxerto (DVE) está entre as principais causas de morte após o primeiro ano de TC e é o fator de limitação, ao lado das neoplasias, mais importante na sobrevivência em longo prazo, sendo sua incidência de 8% no primeiro ano, 30% em cinco anos e 50% em 10 anos[ii]. Esta doença, de natureza aterosclerótica, é uma complicação insidiosa, de progressão acelerada, caracterizada por inflamação perivascular persistente e hiperplasia intimal^{xviii,xix}[xviii,xix] e tem manifestações clínicas semelhantes às da doença arterial de coronárias, arritmias, infarto do miocárdio, IC e morte súbita, e apresenta tratamento clínico limitado, sendo o retransplante a única opção terapêutica definitiva. Na apresentação clínica, a *angina pectoris* está raramente presente, mas apesar da sintomatologia discreta, apresenta todas as complicações clássicas da doença coronária.

A patogênese é controversa e provavelmente multifatorial. A perda de um endotélio intacto e funcional, combinado com o ataque imunológico crônico, podem ser os deflagradores que resultam na migração e proliferação de células musculares lisas[xix]. São considerados como fatores de risco: idade do doador, presença de anticorpos anti-HLA,

infecção por citomegalovírus, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, obesidade e tabagismo[ixix].

O diagnóstico precoce da DVE é limitado pela escassez de sintomas clínicos de isquemia no enxerto denervado, pela baixa sensibilidade da cineangiocoronariografia, que frequentemente subestima a gravidade e a extensão da doença, pelo envolvimento de pequenos vasos intramiocárdicos e pela ocorrência de alterações coronárias funcionais independentes das mudanças morfológicas^{xx}[xx]. O diagnóstico da DVE é, portanto, sempre um desafio clínico. Geralmente silenciosa pela denervação do enxerto, o infarto agudo do miocárdio e a morte súbita podem ser sua primeira manifestação, bem como o desenvolvimento e aparecimento de sinais e sintomas de IC^{xxi}[xxi].

A cineangiocoronariografia é ainda o padrão de diagnóstico de DVE na maioria dos centros transplantadores, apesar de sua baixa sensibilidade, e a detecção angiográfica de estenose coronariana epicárdica significativa implica em mau prognóstico[i]. Dentre os métodos diagnósticos não invasivos, o ecocardiograma de estresse com dobutamina tem sido utilizado tanto para o diagnóstico como para prever eventos cardiovasculares no seguimento tardio, tendo um elevado valor preditivo negativo^{xxii}[xxii].

O ultrassom intravascular, *IVUS*, por cineangiocoronariografia é a ferramenta mais sensível para o diagnóstico de DVE^{xxiii}[xxiii], entretanto, não se encontra disponível em todos os centros transplantadores. O *IVUS* permite uma visão reproduzível tanto do diâmetro luminal real quanto da aparência e espessura das camadas íntima e média[xxiii]. Já se demonstrou que progressão da espessura intimal máxima $\geq 0,5\text{mm}$ no primeiro ano (mudança do basal para um ano) após o transplante pode ser um marcador confiável para prever mortalidade subsequente, eventos cardiovasculares maiores não fatais e o desenvolvimento de DVE angiográfica até 05 anos após o transplante. Uma vez instalada, por seu caráter obliterativo difuso, o tratamento da DVE permanece muito limitado e com pouco impacto na sua resolução.

Tratamento de Rejeição no Transplante Cardíaco

Os esquemas imunossupressores podem ser classificados como de indução, manutenção e rejeição/resgate. Considerando que a rejeição pode ser aguda ou crônica, de origem celular e/ou humoral), a maioria destes esquemas consiste de uma combinação de medicamentos usados concomitantemente, sendo que três princípios gerais governam as terapias imunossupressoras de indução e manutenção^{xxiv}[xxiv]:

- 1º – A reatividade imune e a tendência à rejeição do enxerto são maiores nos primeiros três meses do transplante e diminuem com o 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 – Prefere-se uso de doses baixas de múltiplos medicamentos sempre que possível visando evitar sobreposição de toxicidades, ao invés de doses mais altas de poucos fármacos mais potentes.
- 3º – Evita-se imunossupressão intensa que desencadeie muitos efeitos indesejáveis e maior susceptibilidade a infecções e neoplasias malignas.

Regimes de indução oferecem supressão imunológica intensa no pós-operatório imediato[xxiv].

Após o transplante, a prevenção primária deve incluir otimização da terapêutica imunossupressora, o controle rigoroso dos fatores de risco cardiovasculares comuns – hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo, sedentarismo – e estratégias para prevenção da infecção pelo citomegalovírus[i]. Preconiza-se o uso de anti-lipemiantes e anti-hipertensivos¹ já no período inicial do transplante como estratégias para redução de incidência e progressão de DVE^{xxv,xxvi}[xxv,xxvi]. Os inibidores da mTOR (*mammalian target of rapamycin*), devido ao potente efeito antiproliferativo inclusive sobre células musculares lisas, demonstraram-se em estudos randomizados^{xxvii,xxviii}[xxvii,xxviii] serem capazes de reduzir a incidência e evolução da DVE pós-TC e devem ser considerados quando se estabelecer o diagnóstico[i]. O uso de antiagregantes plaquetários (aspirina ou clopidogrel, disponíveis no SUS) é feito de forma empírica quando há o diagnóstico de DVE[i]. As estratégias de revascularização (cirúrgica ou percutânea) não são recomendadas, sua utilidade é limitada pelo padrão difuso de acometimento da doença e com predomínio distal. O retransplante é o único tratamento definitivo para a DVE; no entanto, a sobrevida é menor se comparada ao primeiro transplante[iv].

A terapia de manutenção é utilizada por toda a vida dos pacientes visando prevenir rejeição[i,iv].

Nas situações de rejeição, sobretudo aguda, os esquemas de resgate que incluem tecnologias já disponíveis no SUS e os novos imunossupressores incorporados, objetos deste PCDT, devem ser considerados[i,iv].

Cada uma destas etapas do tratamento se encontra descrita em detalhes a seguir.

Critérios de Inclusão para Imunossupressão no Transplante Cardíaco

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento imunossupressor todos os pacientes submetidos a transplante cardíaco seguindo o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente, conforme Portaria GM/MS Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Os casos especiais encontram-se descritos a seguir.

Critérios de Exclusão para Imunossupressão no Transplante Cardíaco

Serão excluídos do respectivo esquema de tratamento pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade a algum dos medicamentos deste Protocolo.

Centro de Referência

Pacientes transplantados devem ser avaliados periodicamente em centros de referência em transplante cardíaco 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. O acompanhamento longitudinal deve estar devidamente documentado, de acordo com o compromisso assumido para obter e manter este credenciamento no SUS, conforme o Art. 1º § 1º item b - da Portaria GM/MS nº 901, de 16 de agosto de 2000 e Portaria GM/MS Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009.

¹ Em geral, usam-se estatinas (por exemplo, sinvastatina, fluvastatina, pravastatina ou atorvastatina) e bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, besilato de anlodipino, nifedipino ou verapamil), disponíveis no SUS.

Casos Especiais

Vários grupos de pacientes são considerados casos especiais devido a características clínicas ou metabólicas particulares[i]. Entre estes, incluem-se crianças e adolescentes, mulheres, pacientes negros, pacientes sensibilizados, Doença de Chagas, pacientes com HIV e infecção por citomegalovírus (CMV). Pacientes com transplante duplo, tais como coração/pulmão ou coração/rim, também são casos especiais que são tratados conforme os Protocolos do segundo transplante e não estão relatados aqui.

Crianças e Adolescentes

Na população do período neonatal até os 19 anos de idade incompletos, com perspectiva de longa sobrevivência, potenciais danos estruturais por múltiplas biópsias endomiocárdicas devem ser evitados. Recomenda-se o monitoramento da rejeição por ecocardiografias trans-torácicas. O monitoramento dos níveis séricos terapêuticos de inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) mostra que são comparáveis aos dos adultos, mas podem ser um pouco menores naqueles com baixo risco (não sensibilizados, sem episódios de rejeição). Frente a alto risco imunológico, os esquemas terapêuticos para crianças e adolescentes sempre devem incluir um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo)^{xxix}. Recomendam-se estratégias para diminuir episódios de rejeição na fase precoce da terapia de manutenção, minimizar ou evitar o uso de corticosteróide, por exemplo, mediante uso de imunoglobulina antitimócito[i,xiv,xvii,xxix].

Pacientes Sensibilizados

A história completa da sensibilização dos pacientes permite avaliar o risco de rejeição do enxerto mediada por anticorpos (por exemplo, múltiparas, pacientes que receberam hemoderivados, pacientes em uso de dispositivos de assistência ventricular ou com transplante prévio possuem risco mais elevado). Pacientes com Laudo de Reatividade de Anticorpos contra Painel de Antígenos HLA e MIC-A ou PROVA CRUZADA CONTRA PAINEL, PRA – *Panel Reactive Antibody*, alterado devem receber imunossupressão mais intensiva[i,xxix], incluindo a possibilidade de terapia de indução, realização de prova cruzada virtual e pesquisa prospectiva de PRA visando detectar a presença de anticorpos doadores-específicos[xxix].

Mulheres

A presença de eventos adversos, tais como questões tróficas relacionadas ao uso da ciclosporina, incluindo hirsutismo e hiperplasia gengival, bem como mulheres múltiparas ou sensibilizadas, pode justificar o uso da alternativa com tacrolimo, visando melhora de qualidade de vida e maior aderência[i,xxiv,xxix] ao tratamento.

Reativação de Doença de Chagas

A reativação da doença se caracteriza por presença de parasitas no sangue periférico ou nas biópsias endomiocárdicas, com ou sem disfunção ventricular. Estes pacientes deverão ter a dose de micofenolato diminuída ou deve se considerar a troca por azatioprina (AZA)^{xxx,xxxi}[xxx,xxxi].

Pacientes Negros

Apesar de limitada informação no TC, os receptores negros parecem apresentar maior incidência de rejeição com uso de ciclosporina em comparação ao tacrolimo^{xxxii}[xxxii]. Da mesma forma, parece ser necessário o uso de doses individualizadas e mais elevadas de

micofenolato^{xxxiii}[xxx-xxxiii] e everolimo^{xxxiv}[xxx,xxxiv] para apresentarem taxas de rejeição comparáveis. A evidência de rejeição pode justificar o uso da alternativa com tacrolimo como resgate[ii,xxiv,xxxii].

Pessoas vivendo com HIV/AIDS

Pelo risco da imunodeficiência e a necessidade de uso de imunossupressores, as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) historicamente eram consideradas ter contraindicação para o TC. No entanto, com resultados de séries recentes com boa evolução^{xxxv,xxxvi,xxxvii}[xxxv,xxxvi,xxxvii], estes pacientes podem ser considerados para o TC (em especial em pacientes com carga viral indetectável, contagem de linfócitos T e CD4 estável e em uso de esquema antirretroviral). Em relação à imunossupressão, não existe evidência sobre a melhor estratégia e parece não diferir de pessoas sem infecção pelo HIV. No entanto os medicamentos antirretrovirais podem interagir com os imunossupressores, em especial aumentar os níveis dos inibidores de calcineurina, de forma que as doses dos medicamentos devem ser ajustadas e monitorizadas de maneira intensiva^{xxxviii}[xxxviii].

Infecção por Citomegalovírus (CMV)

A infecção por CMV é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no transplante de coração. Nas situações de infecção recorrente ou de difícil controle^{xxxix,xl,xli}. Estes pacientes poderão ter o esquema imunossupressor modificado através da redução da dose do inibidor de calcineurina (a ciclosporina ou tacrolimus), suspensão do antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato) e introdução de inibidor da mTor (sirolimo ou everolimo)[i]. O micofenolato mostrou aumentar a incidência de infecção por CMV e, nestes casos, pode ser necessário a redução da sua dose ou substituição por inibidores da mTor[i]. O uso de everolimo mostrou menor taxa de infecção por CMV quando comparado a azatioprina ou micofenolato[xxxix,xl,xli].

Etapas do Tratamento

1ª. Terapia de Indução

Terapia de indução é definida como qualquer tratamento imunossupressor (além dos esteróides) usado de maneira profilática - antes do início da rejeição - antes ou logo após o transplante e que não faça parte do esquema de manutenção^{xlii}[i,xlii].

A estratégia de indução visa fornecer imunossupressão intensa e abrangente no pós-operatório imediato, minimizando a frequência da rejeição aguda quando o risco é maior, na tentativa de proteger o enxerto de dano inflamatório, do processo de alo-reconhecimento e do desenvolvimento da resposta imune. Ao mesmo tempo, esta estratégia pode proteger a função renal, pois a indução permite retardar o início de altas doses de ciclosporina ou tacrolimo neste período, além de permitir flexibilizar as doses de corticosteróides, podendo poupar o seu uso ou diminuir as doses logo após a cirurgia[i,v,xxiv].

Os medicamentos de indução padrão incluem imunoglobulinas antitimócito policlonais (timoglobulina de coelho) e o anticorpo monoclonal-IgG-humanizado (basiliximabe)[i], com recomendações para uso baseadas em 22 ensaios randomizados analisados pela *Cochrane Collaboration*^{xliii}[xliii].

O basiliximabe é um antagonista dos receptores da IL-2. Todos estes anticorpos afetam diferentes alvos, predominantemente nos linfócitos T. Os antagonistas dos receptores da

Interleukina 2^a, IL-2 (IL-2Ra), promovem uma imunossupressão mais específica, pois inibem apenas células IL-2-dependentes, sem depletar os demais linfócitos^{xliv}[xliv].

Segundo o registro mais recente da *International Society for Heart and Lung Transplantation*, ISHLT, aproximadamente 50% dos pacientes recebe terapia de indução, sendo que a maioria foi com IL-2Ra^[ii]. Evitar os efeitos deletérios em longo prazo dos corticosteróides é também um dos objetivos das estratégias do uso da indução^{xlv}[xlv].

Entre os poucos estudos randomizados comparativos que foram realizados entre os diferentes medicamentos imunossupressores, vários^{xlvi,xlvii,xlviii} destes foram feitos *versus* o medicamento OKT3 que foi retirado do mercado mundial^[xlvi-xlviii].

Devido à similaridade nos resultados, avalia-se que não há, portanto, evidências consistentes e conclusivas para sustentar o uso de qualquer uma das estratégias de indução em detrimento de outra^{xlix,li,lii,liii,liv,lvi}[xlviiii-lvi].

Mesmo com a combinação sinérgica entre ciclosporina e um IL-2Ra (basiliximabe ou BT563) a partir do 1º dia pós-transplante, observa-se 39% de taxa de rejeição aguda na 1ª e 2ª semanas. Estas rejeições acontecem na ausência de linfócitos-IL2 positivos, mostrando que outras citocinas também são responsáveis pela ativação da cascata da rejeição^{lvii,lviii}[lvii,lviii].

Após mais de 40 anos do TC, a terapia de indução é ainda controversa. Apesar de haver muitos dados mostrando eficácia aceitável e boa tolerabilidade, a evidência de que seja superior a não fazer indução é escassa. Algumas populações parecem se beneficiar mais da mesma, mas os resultados são apenas associativos, já que pode ser devido a uma melhor sobrevida em longo prazo^[xxix].

Portanto, este Protocolo recomenda tratamento de indução com imunoglobulina antitimócito (ATS) ou basiliximabe antes ou logo após o transplante para os pacientes para os quais existe maior risco: os sensibilizados (múltiplas transfusões prévias, transplante prévio, uso de dispositivos de assistência circulatória) e/ou pacientes com insuficiência renal (IR) e/ou aqueles com maior probabilidade de IR (idade avançada, filtração glomerular abaixo de 40 mL/min/1,73m², portadores de DM ou HAS), visando postergar o início do inibidor de calcineurina^[i,xxix,xxxix].

Para pacientes com baixo risco recomenda-se iniciar com corticosteróides e medicamentos de manutenção^[i,v,vii,viii].

2ª. Terapia de Manutenção

A terapia imunossupressora de manutenção procura inibir seletivamente a ativação e a proliferação dos linfócitos. Seu início varia desde 2 a 12 semanas após o transplante. Esta inibição seletiva aumentou marcadamente a sobrevida dos pacientes transplantados pela diminuição da incidência das infecções oportunistas letais e dos episódios de rejeição^[ii]. É importante identificar o menor nível eficaz de imunossupressão para evitar a toxicidade desta terapia^[i]. A maioria dos esquemas emprega três medicamentos associando um inibidor da calcineurina (CsA ou TAC), um agente antimetabólico (micofenolato de mofetila - MMF ou azatioprina - AZA) e corticosteróide, este em doses que vão sendo gradualmente diminuídas durante o primeiro ano^[i]. Modificações desta terapia, utilizando outros fármacos, podem ser necessárias em função da ineficácia do regime inicial ou da toxicidade dos medicamentos ou, mais tardiamente, pela necessidade de menor quantidade de imunossupressão^{lix}[i,lix]. Por exemplo, uma classe mais recente de medicamentos conhecida como inibidores do sinal da proliferação (ISP) ou inibidores da *mTOR* (*mammalian target of rapamycin* – *mTOR inhibitors*) está sendo usada em pacientes

selecionados, e descritos na seção casos especiais, em regimes indicados nos Fluxos Anexos, visando reduzir doença vascular do enxerto e insuficiência renal^[i,xxxiii,lix]. Os dois medicamentos deste grupo são o sirolimo (SRL) e o everolimo (EVL).

Apesar dos avanços nas últimas décadas em relação ao prognóstico dos TCs graças à melhora dos imunossuppressores, a combinação mais vantajosa de agentes ainda não foi estabelecida. O que está estabelecido é que um esquema tríplice de manutenção [incluindo inibidor de calcineurina, antiproliferativo e corticosteróide, como descritos a seguir] que diminui tanto a incidência quanto a gravidade dos episódios de rejeição no pós-transplante^[i,xxviii,xxix,xliii].

- Corticosteróides:

Exercem potente efeito imunossupressor e anti-inflamatório, atuando na regulação de genes que afetam a função de leucócitos, citocinas, moléculas de adesão e fatores de crescimento. São utilizados em doses altas nas fases iniciais e nos episódios de rejeição aguda. Em razão de inúmeros efeitos colaterais, em especial metabólicos e cardiovasculares, sua retirada tem sido preconizada a partir do sexto mês pós-transplante cardíaco^[ix], principalmente nos pacientes com histórico favorável de rejeição.

- Inibidores de calcineurina: ciclosporina e tacrolimo.

Através do bloqueio da atuação da enzima calcineurina, inibem a síntese de interleucina-2 pela célula T^[xi]. São utilizados como imunossuppressores de manutenção e apresentam metabolismo hepático via citocromo P450 (CYP-3A), por isso, inúmeros fármacos podem alterar seus níveis séricos mediante inibição enzimática (por exemplo, bloqueadores dos canais de cálcio, imidazólicos) ou indução enzimática (por exemplo, anticonvulsivantes, rifampicina). Os níveis séricos de ambas as drogas devem ser monitorizados e ajustados conforme a fase do transplante e perfil de rejeição. Apresentam efeitos colaterais metabólicos (diabetes, dislipidemia e insuficiência renal), vasculares (vasoconstrição periférica, hipertensão arterial, distrofia simpática reflexa e síndrome algica óssea), tróficos (hiperplasia gengival e hipertricose), neurológicos (cefaleia, tremor, convulsão, depressão e neuropatia periférica) e desenvolvimento de neoplasias (pele e linfoproliferativas); o tacrolimo pode apresentar menor relação com o desenvolvimento de efeitos tróficos, hipertensão e dislipidemia e está associado com maior incidência de diabetes^[xii,xiii]. Estudos comparando as duas drogas demonstraram resultados semelhantes de sobrevida em 03 e 10 anos de seguimento^[xiii,lixiv], conforme o **Relatório de Recomendação N.º. 175: Uso de imunossuppressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC – do MINISTÉRIO DA SAÚDE**^[lxv], meta-análise e tabela de evidências, Figuras 1. e 2. e Tabela 1. apresentadas no Anexo II, citando-os resumidamente.

Dados do Registro Oficial Pediátrico da ISHLT^[ii], também mostram que o tacrolimo vem substituindo progressivamente a ciclosporina em muitos protocolos de imunossupressão. De acordo com o Registro, a proporção de pacientes que recebem ciclosporina está diminuindo, no total de 45% de pacientes em um ano e 28% em cinco anos^[ii].

Com base nestas informações, neste protocolo, indica-se que a ciclosporina é o inibidor de calcineurina de primeira linha na terapia de manutenção pós-transplante cardíaco; sendo o tacrolimo uma opção nas situações em que pacientes se apresentam com efeitos colaterais da ciclosporina (em especial relacionada aos efeitos tróficos), casos especiais (vide tópico Casos Especiais), naqueles com rejeição persistente (resistentes aos corticosteróides) ou pacientes de alto risco, tais como: pacientes sensibilizados, pacientes com uso prévio de dispositivos de assistência circulatória ou de raça negra^{lxvi}[lxvi].

- Antiproliferativos: azatioprina e micofenolato.

A azatioprina é uma pró-droga que se converte em 6-mercaptopurina, e atua através da incorporação aos ribonucleotídeos das células, inibindo a síntese de DNA e RNA[i]. Dentre os efeitos colaterais destacam-se mielossupressão, hepatotoxicidade, alergia, pancreatite e neoplasias. O monitoramento dos níveis de azatioprina não é recomendado, entretanto (busca-se manter número de leucócitos acima de 3000-4000), o medicamento deve ser suspenso se os leucócitos estiverem abaixo desses níveis[i].

O micofenolato mofetil é convertido em ácido micofenólico e atua inibindo não competitivamente a enzima inosina monofosfato desidrogenase na via “de novo” da síntese de purinas, promovendo redução da proliferação de linfócitos de maneira mais seletiva^{lxvii}[lxvii]. Seus efeitos colaterais incluem sintomas gastrointestinais e mielossupressão^{lxviii}[lxviii]. O micofenolato sódico (apresentação entérica do micofenolato mofetil) minimiza os sintomas gastrointestinais e apresenta perfil de segurança e eficácia semelhante ao micofenolato mofetil^{lix}[lix]. O controle do uso de micofenolato mofetil através da dosagem de ácido micofenólico tem sido sugerido e mais estudos para validação definitiva do método são aguardados^{lxx}[lxvii,lxx], no entanto não existe padronização para monitoramento da apresentação entérica^{lxxi}[lxxi].

Estudos comparando azatioprina e micofenolato no TC revelam superioridade do micofenolato em relação à rejeição e sobrevida^{lxxii,lxxiii}[lxxii,lxxiii] e uma possível redução de doença vascular do enxerto e neoplasias^{lxxiv,lxxv}[lxxiv,lxxv], enquanto sintomas gastrointestinais, infecções por citomegalovírus, herpes simplex e herpes zoster favorecem a azatioprina^{lxxvi}[lxxii-lxxvi]. Com base nesses resultados, o micofenolato passou a ser o antiproliferativo de escolha no TC em associação aos inibidores de calcineurina e corticosteróides. Além disso, em situações de rejeição grave ou persistente de pacientes que já utilizavam azatioprina cronicamente a troca por micofenolato tem sido orientada[i]. Em pacientes chagásicos, dois estudos nacionais em TC demonstraram elevada incidência de reativação da doença de Chagas com micofenolato[xxx,xxxi], trazendo à tona a discussão sobre a possibilidade de utilização de azatioprina ou doses menores de micofenolato nesta população. O micofenolato esteve associado à maior incidência de infecção por CMV e nestes casos pode ser necessário a redução de sua dose ou substituição por inibidores da mTOR^{lxxvii}[xxxix-xlii,lxxvii].

- Inibidores da mTOR ou Inibidores do Sinal da Proliferação (ISPs): sirolimo e everolimo

Estruturalmente, o everolimo difere do sirolimo apenas pela presença de um grupo hidroxetil extra na posição 40, proporcionando uma meia-vida mais curta e um menor tempo para atingir nível sérico. Ambos formam um complexo intracelular com a enzima FKBP12 inibindo a atividade da enzima *mTOR* (*Mammalian Target Of Rapamycin*) interferindo em

inúmeros mecanismos celulares de crescimento e proliferação tanto do sistema imune como de outros tecidos (como a musculatura lisa vascular)^{lxxviii}[lxxviii]. O sirolimo deve ser ingerido com 4h de diferença em relação à ciclosporina (o everolimo não apresenta esta particularidade)^{lxxix}[lxxix]. Ambas as drogas devem ser monitorizadas com nível sérico no intervalo até ajuste^{lxxx}[lxxx]. O perfil de metabolismo é hepático, semelhante ao dos inibidores de calcineurina, com suas conhecidas interações medicamentosas[lxxx]. Estudos com ambas as drogas demonstram: redução na incidência^{lxxxi,lxxxii}[lxxxi,lxxxii] e na progressão da doença vascular do enxerto^{lxxxiii}[lxxxiii], melhora/preservação da função renal nos esquemas de retirada/redução de ciclosporina, redução de neoplasias e de infecções virais^{lxxxiv}[lxxviii,lxxxiv], conforme o **Relatório de Recomendação N.º. 175: Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos da CONITEC**[lxv] e estudos analisados e resumidos na Figura 3. e Tabela 2., tabela de evidências, do Anexo II.

Neste protocolo, recomenda-se que a introdução de Inibidores do sinal de proliferação, ISP (SRL ou EVL), pode ser considerada na presença de nefro ou neurotoxicidade relacionada aos inibidores da calcineurina, casos especiais, bem como em

Em resumo, este Protocolo recomenda o esquema de manutenção com a associação de CsA com micofenolato e corticosteróide para a maioria dos receptores de transplante cardíaco (consideração de azatioprina em chagásicos) ou, quando necessário para pacientes de alto risco, resgate de rejeições refratárias e/ou eventos adversos advindos do uso da ciclosporina, a utilização de TAC com micofenolato e corticosteróide. Para os pacientes que apresentam efeitos colaterais com inibidor de calcineurina (incluindo nefro e neurotoxicidade), doença vascular do enxerto, casos especiais, neoplasias e CMV recidivante, os ISPs podem ser associados visando reduzir ao máximo as doses de inibidor de calcineurina.

pacientes com comprovação de DVE, neoplasias e CMV recidivante.

3ª. TERAPIA DE RESGATE de REJEIÇÃO Aguda ou Crônica, Celular ou Humoral(ou Mediada por Anticorpos)

Quando ocorrem episódios de rejeição, a terapia de **resgate** refere-se ao uso de medicamentos ou estratégias imunossupressoras para controle de rejeição aguda ou crônica, de difícil controle, que não responderam ao tratamento imunossupressor habitual^{lxxxv}[lxxxv].

A terapia convencional de **resgate** para tratar episódios de rejeição aguda deve utilizar pulsos de corticosteróide oral ou intravenoso em altas doses e imunoglobulina antitimócito[i]. A dose e a duração do tratamento dependerão do grau de gravidade da rejeição apresentada, ou ainda, se for o caso, adicionar o corticosteróide que tenha sido suspenso[i,v,vii,xliii].

Outras estratégias que podem ser utilizadas são aumentar a dose do esquema imunossupressor em uso, ou seja, aumentar a dose da CsA e do micofenolato[i]. Ou substituir um medicamento, como a CsA pelo TAC[i,lxxx]. Casos mantidos sob azatioprina devem ser convertidos ao micofenolato, exceto pacientes chagásicos, cujas condutas são individualizadas[vi]. Nos casos mantidos sob tacrolimo também se pode aumentar a dose[i,xliii]. Pode-se, ainda adicionar um novo medicamento, como um inibidor do sinal da

proliferação (EVL ou SRL), ajustando-se para um novo esquema quádruplo que combata a rejeição aguda[i,lxxx].

Conduas alternativas podem ser tentadas naqueles pacientes que já tenham recebido dois ou três cursos de corticosteróide e que, ainda assim, se mostrem refratários. Isto inclui tratamentos com plasmaférese^{lxxxvi}, imunoglobulina endovenosa (IVIg)^{lxxxvii,lxxxviii,lxxxix}[lxxxvi-lxxxix] e mais ajustes na imunossupressão de manutenção a critério da equipe médica^{xc,xcii}[i,lxxx,xc,xcii]. O uso de ciclofosfamida (CP)^{xciii}[lxxxvi,xcii,xciii] e metotrexato (MTX)^{xciii,xciv,xcv}[xciii-xcv] tem sido alternativas de resgate recomendadas e serão objeto para futura atualização das respectivas indicações.

- Corticosteróides:

O mecanismo de ação dos corticosteróides para reverter rejeição não é completamente entendido. Pulso de corticosteróide torna sem efeito a geração de citocinas[lxxxv] e pode ser mais efetivo.

O paciente com rejeição aguda sintomática deve ser hospitalizado e aqueles com comprometimento hemodinâmico devem internar-se numa unidade de cuidados intensivos. Alta dose de metilprednisolona intravenosa (IV) é a primeira linha de tratamento. A rejeição celular ou humoral aguda não sintomática também é tratada com pulso de corticosteróides IV ou doses mais elevadas de prednisona via oral[i,xxix].

A pulsoterapia oral com 1mg/Kg de prednisona por cinco dias com diminuição gradual e voltando-se à dose usual de manutenção na sequência, deve ser considerada a terapia de primeira escolha para a rejeição do enxerto clinicamente estável, grau 2R, assintomática, que ocorra mais de 60 dias após o transplante^{xcvi}[xcvi]. Pacientes sintomáticos com biópsia acima de 2R e/ou transplante cardíaco recente devem receber corticosteróide IV em doses elevadas (500-1.000 mg) por 03 a 05 dias[i,xxix].

- Terapia citolítica: Imunoglobulina antitimócito

Terapia citolítica imunossupressora com imunoglobulina antitimócito deve ser administrada além dos corticosteróides se há comprometimento hemodinâmico com a rejeição celular aguda, principalmente se não há resposta em 12 - 24 horas do início dos corticosteróides. Também estão indicados para os casos recorrentes ou resistentes aos corticosteróides[i,xxix].

- Metotrexato (MTX):

Inibidor potente da dihidrofolato redutase com atuação na imunidade celular e humoral, diminui anticorpos, interfere na produção de citocinas e diminui a proliferação linfocitária. Diversos estudos pequenos têm descrito controle de processos de rejeição refratária, principalmente se associado à CsA, com efeito prolongado, mesmo após a interrupção. Seus efeitos colaterais incluem mielossupressão e hepatotoxicidade. Em doses altas, tem sido relacionado a um aumento de infecções[xciii-xcv]. Permanece como uma alternativa de terapia de resgate após a substituição da CsA para TAC, naqueles pacientes que apresentam rejeição refratária, ou seja, que persistem resistentes aos tratamentos habituais[i,xxix,xciii-xcv].

- Imunoglobulina (IVIg):

É recomendada e tem sido utilizada em situações de resgate no transplante cardíaco de pacientes com rejeição aguda grave mediada por anticorpos, geralmente associada à

plasmaférese[^{lxxxviii}]. Foram descritos seus efeitos benéficos na redução dos anticorpos anti-HLA com melhora subsequente naqueles pacientes transplantados altamente HLA-sensibilizados, assim como seu potente efeito anti-inflamatório no tratamento da rejeição humoral do enxerto. Apesar do mecanismo de ação não ser totalmente elucidado, sabe-se que possui inúmeros efeitos sobre o sistema imune. Há estudo clínico randomizado no transplante renal que comparou IVIG com muromonabe CD3 no resgate da rejeição aguda refratária aos corticosteróides e, apesar de ambos serem igualmente eficazes, a IVIG não apresenta os efeitos adversos comuns do muromonabe CD3 e deve ser preferida por ser mais tolerável[^{lxxxix}].

Para pacientes sensibilizados (PRA alterado), existem protocolos utilizando IVIG também como estratégia de redução de produção de anticorpos anti-HLA no pré-transplante, para preparar o paciente para receber o enxerto após [^{lxxxvii}]. Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo foi realizado em pacientes com insuficiência renal crônica, altamente sensibilizados e em espera para transplante renal. Houve redução dos níveis de anticorpos anti-HLA e melhora das taxas de transplantes após uso de IVIG^{xcvii}[^{xcvii}].

- Plasmaférese:

É o processo recomendado para a remoção por separação por meio de centrifugação ou filtragem dos imunocomplexos, em especial anticorpos pré- ou pós-formados e, conjuntamente, redução sérica dos mediadores liberados no processo de rejeição aguda, tóxicos para a fibra miocárdica, diminui o impacto dos anticorpos circulantes [^{i,xxix}].

Estudo clínico retrospectivo comparativo foi realizado para avaliar o impacto da plasmaférese no curso da rejeição humoral com comprometimento hemodinâmico. Foram investigados 1.108 transplantados cardíacos com terapia imunossupressora tríplice (CsA, AZA e prednisona) mais terapia de indução com citolíticos. O grupo A teve seus episódios de rejeição humoral tratados com corticóide e citolíticos por pelo menos 03 dias. O grupo B com foi tratado com corticosteróide, citolíticos e plasmaférese por pelo menos 03 dias. Todos os pacientes que sobreviveram ao primeiro episódio de rejeição humoral receberam ciclofosfamida (CP) em substituição à AZA como terapia de manutenção. A conclusão foi que a plasmaférese pode melhorar o prognóstico da rejeição humoral, mas a CP falha em prevenir novos episódios[^{lxxxvi}].

Plasmaférese isolada ou associada à imunoglobulina antitimócito, CP ou imunoglobulina tem sido descrita com bom resultado, em especial em casos graves pré-sensibilizados (pacientes pré-transplantados, transfundidos ou com gravidez prévia), ainda que com elevação no risco de infecção[^{xcvii}]. Inexiste consenso no número ou na frequência de sessões de plasmaférese, com os protocolos mais comuns sugerindo 01 a 05 vezes por semana por 01 a 04 semanas.

Neste Protocolo, preconizam-se quatro sessões consecutivas ou em dias alternados, seguindo-se de administração de imunoglobulina humana (IVIg), na dose total de 2g/Kg, podendo ser dividida em 04 doses, após cada sessão de plasmaférese[^{i,xxix}].

Assim, recomenda-se para o tratamento de rejeição aguda celular a pulsoterapia com corticosteróide para grau igual ou maior do que 2R associada à terapia citolítica na presença de disfunção ventricular; a substituição de CsA para TAC na rejeição celular igual ou maior do que 2R refratária; pulsoterapia com corticosteróide, plasmaférese,

imunoglobulina e terapia citolítica na rejeição humoral com disfunção ventricular[i,xxix,lxxxv].

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DE RESGATE DE REJEIÇÃO AGUDA CELULAR OU REJEIÇÃO HUMORAL EM TRANSPLANTE CARDÍACO

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
Classe I	Pulsoterapia com corticosteroide para rejeição de grau \geq 2R	B
	Conversão de ciclosporina para tacrolimo na rejeição celular \geq 2R, recorrente ou refratária e na rejeição humoral	A
	Plasmaférese e imunoglobulina para rejeição humoral	C
	Terapia citolítica para rejeição humoral.	B
Classe IIa	Terapia citolítica na rejeição celular \geq 2R com disfunção ventricular	C
	Associação de metotrexato na rejeição celular recorrente ou refratária com função ventricular normal, após conversão de ciclosporina para tacrolimo	C
Classe IIb	Suporte circulatório para rejeição celular ou humoral refratárias.	C
	Associação de ciclofosfamida na rejeição humoral	C
	Associação de irradiação linfóide total para tratamento de rejeição aguda celular \geq 2R refratária	C
	Estudar terapia alternativa de resgate na rejeição humoral refratária	C
	Retransplante cardíaco para rejeição celular ou humoral refratárias.	C

APRESENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO RECOMENDADOS - FÁRMACOS

- Ciclosporina, CsA: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml); e frasco-ampola de 50mg.	1 – 2 mg/kg/dia, por via intravenosa ou 3 - 8 mg/Kg/dia, por via oral, com dose de manutenção guiada por sintomas de efeitos adversos, rejeição e nível sérico. Níveis séricos recomendados - Inicial: 350-450 ng/mL; 250 – 350 ng/mL de 3 a 6 meses: 200 – 300 ng/mL de 6 a 12 meses e 100 – 200 ng/mL após 1 ano.
- Tacrolimo, TAC: cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5mg.	0,05-0,1 mg/Kg/dia por via oral ou 0,01-0,02 mg/Kg/dia por via intravenosa, guiada por sintomas, rejeição e nível sérico. Níveis séricos - Vale: 10-15 ng/mL inicialmente e 5 – 10 ng/mL pós-6 meses.
- Azatioprina, AZA: comprimidos de 50 mg.	1,5 – 2,5 mg/kg/dia por via oral, com mesma dose de manutenção, mantendo leucócitos acima de 3.000-4.000/mm ³ . Suspender o medicamento se leucócitos menores que estes níveis
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.	0,5 - 1 mg/Kg/dia, por via oral, de manutenção, retirada até 6 meses (na ausência de tratamento de rejeição). Dose de 1mg/kg/dia via oral, por 3 a 5 dias no resgate.
- Metotrexato, MTX: comprimidos de 2,5 mg	pulso com 2,5-20 mg por via oral por semana para resgate, por 3 a 12 semanas. Monitorar mielossupressão, sintomas gastrointestinais, hepato- e nefrotoxicidade.
- Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg.	500 -1.000 mg/dia, por via intravenosa, decrescente até o terceiro dia. Tratamento da rejeição aguda por 3 a 5 dias. Dose de 500 – 1000 mg/dia, IV-intravenosa, IV por 3 dias na terapia de resgate.
- Micofenolato de mofetila, MMF: comprimido de 500 mg.	1 g de 12/12 horas por via oral, inicialmente. Manutenção com 500 a 1,5 g de 12/12 horas. Quando disponível, monitorar com níveis séricos de MPA 2,5 - 5 mcg/mL.
- Micofenolato de sódio, SMF: comprimidos de 180 e 360 mg.	720 mg /de 12/12 horas via oral inicial. Manutenção com 360 a 1.080 g de 12/12 horas.
- Sirolimo, SRL: drágeas de 1 e 2 mg.	Dose de ataque de 6 mg por via oral. Manutenção com 2 mg/dia por via oral 1 vez ao dia com ajuste por nível sérico - Vale: 5 a 15 ng/mL. Quando utilizados em associação com os inibidores da calcineurina em dose

APRESENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO RECOMENDADOS - FÁRMACOS

	reduzida, devem ter também sua dose reduzida em 25%. O SRL deve ser ingerido com intervalo de 4h de diferença em relação à CsA, o que não precisa ser observado em relação ao EVL.
- Everolimo, EVL: comprimidos de 0,5; 0,75 e 1 mg.	0,5 – 1,5 mg/dia por via oral inicial. Manutenção de 0,5 – 1,5 mg/dia via oral de 12/12 horas. Controle nível sérico no vale: 3 a 8 ng/mL.
- Imunoglobulina humana, IVIG: frascos de 320mg; 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0 e 6,0 g.	2g/kg, 1 a 4 vezes por semana, frequentemente administrado após cada sessão de plasmaférese. Enquanto durar a rejeição a critério clínico.
- Basiliximabe: Frasco-ampola com 20 mg + ampola com 5 mL de água para injeção.	20 mg por via intravenosa, a primeira dose no momento do transplante no dia zero (DO) e e a segunda dose no 4º dia pós transplante (D4).
- Imunoglobulina antitimócito, ATS: frasco-ampola com 25 e, 100 e 200 mg injetável com 0,5 ml; frasco-ampola com 200 mg injetável com 10 ml.	1,5 mg/Kg/dia por via intravenosa por 3 a 7 dias na indução e 0,75 – 1,5 mg/Kg/dia IV por 7 a 14 dias na terapia de resgate. Manter número de linfócitos T CD3 entre 25 e 50 ou linfócitos totais 10% em relação ao pré-tratamento
- 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.

Tempo de Tratamento - Critérios de Interrupção

A terapia de imunossupressão deverá ser mantida por toda a vida[i,xxix]. A magnitude da imunossupressão será reduzida com o tempo, sujeita a intensificações episódicas nos momentos de rejeição[i,xxix].

É aceita a manutenção do esquema de imunossupressão com biópsias com histologia até o grau 1R da ISHLT[ii]. O aparecimento de neoplasias, principalmente as linfoproliferativas, demanda redução das doses[i,xxix]. 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[i,xxiv,xxix]. Frequentemente diminuem-se os níveis dos inibidores da calcineurina, do MMF ou MFS dentro de padrões seguros, como primeira medida terapêutica a ser tomada[i,xxix]. Os inibidores de sinal de proliferação devem ser considerados na presença de neoplasias, em especial a doença linfoproliferativa relacionada ao transplante[i,xxix].

Critérios para suspensão 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 a 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)[xxix].
- 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[xxiv].
- AZA: mielossupressão, hepatite, leucopenia (menos de 3.000 leucócitos).
- Metotrexato: pancitopenia[viii].

Benefícios Esperados da terapia imunossupressora

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 da terapia imunossupressora

A manutenção viável do enxerto e a prevenção da rejeição aguda e tardia impõem vigilância com avaliações clínicas, biópsias endomiocárdicas, ecocardiogramas seriados, 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, triglicerídios).

Este Protocolo orienta controle destes exames, semanal no primeiro mês após o transplante, mensal do 2º ao 6º mês, de 2 em 2 meses até completar um ano e a cada 6 meses após um ano. Na presença de qualquer efeito adverso, deve-se identificar a causa e tratar o problema especificamente.

Além da nefrotoxicidade, existem outras complicações causadas pelos inibidores da calcineurina tais como *diabetes mellitus*, dislipidemia, hipertensão arterial, derrame pericárdico e infecções. A doença renal progressiva, as alterações metabólicas e as infecções são fatores de risco para a DVE, a principal causa de morte após o primeiro ano do transplante. 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 tende a apresentar menor incidência de HAS e dislipidemia[*lxv*].

O monitoramento da rejeição é realizado por meio de biópsias endomiocárdicas seriadas com avaliação histológica do tecido miocárdico.

Outros métodos de monitoramento da rejeição não invasivos estão sendo pesquisados para substituir as biópsias, mas ainda não estão inseridos de forma plena na prática clínica. O infiltrado intersticial relativamente difuso associado à rejeição torna possível que a biópsia focal expresse o que está acontecendo em todo o miocárdio. A característica mais importante a ser detectada na biópsia é a infiltração de linfócitos e a presença de necrose do miócito^{*xcviii*}[*lvii,xcviii*].

A cineangiografia coronariana e o exame não invasivo, o ecocardiograma de estresse com dobutamina, para monitorar a DVE são indicados uma vez ao ano. Na ausência de DVE após 5 anos, a frequência destes controles pode ser diminuída^{*xcix*}[*xcix*].

O monitoramento do nível sérico dos medicamentos imunossupressores abaixo é essencial e deve ser realizado para os seguintes medicamentos[*xxiv*]:

- CsA

A medida de 12 horas (pré-dose) para a concentração dos níveis terapêuticos da CsA é a recomendada para a rotina clínica. A coleta 2 horas após administração não deve substituir a coleta de rotina, mas pode ser útil em pacientes selecionados nos quais uma melhor caracterização do perfil farmacocinético do medicamento é necessária [*xxix,xcix*].

- Inicialmente atingir - 350 - 450 ng/mL.
- Do 3º ao 6º mês – 250 – 350 ng/mL.
- Do 7º ao 12º mês – 200 – 300 ng/mL.

- Após 1 ano manter níveis entre 100 -200 ng/mL.

Acompanhar com provas de função renal (creatinina e ureia), eletrólitos (sódio e potássio) e enzimas hepáticas (TGO/AST, TGP/ALT, GGT e bilirrubinas) periodicamente. Hipercalemia e piora da função renal, devido à nefrotoxicidade da CsA, indicam a necessidade da troca deste medicamento.

- TAC:

- Coleta no intervalo até ajuste^{c,ci}[xxix^c,ci]:
- Inicialmente atingir - 10 - 15 ng/mL.
- Do 3º ao 6º mês – entre 8 – 12 ng/mL.
- Do 7º mês em diante – entre 5 -10 ng/mL.

Realizar hemograma de rotina para avaliar os leucócitos, uma vez por semana no primeiro mês e uma vez por mês no primeiro ano após o transplante^{cii}[cii]. Ocorrendo leucopenia, poderá haver necessidade de redução ou suspensão do medicamento[viii].

- MMF

O controle do MMF como do MFS pela dosagem dos níveis plasmáticos do ácido micofenólico (MPA) tem sido sugerido após o transplante cardíaco, para controlar aderência ao tratamento 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 corticosteróides. A concentração sérica pré-dose recomendada é de 1 a 3,5 mcg/mL para minimizar o risco de rejeição após o transplante^{ciii,civ}[lxviii,lxx,lxxv,ciii,civ].

- AZA

O monitoramento dos níveis séricos de AZA não é necessário. Deve-se manter o número de leucócitos acima de 3.000/mm³. O monitoramento da dose baseia-se, portanto, no leucograma (semanal no primeiro mês, mensal do 2º ao 6º mês do enxerto e bimensal após). O medicamento deve ser suspenso se os leucócitos baixarem de 3.000/mm³ ou diminuírem 50% do valor inicial[xxiv].

- Prednisona

Recomenda-se monitorar glicose, potássio, colesterol total, triglicerídios e pressão arterial de base e durante tratamento, com a periodicidade sugerida por este Protocolo. Quando houver alterações nos parâmetros de glicemia, pressão arterial e dislipidemia indicam-se tratamentos com insulina, anti-hipertensivos ou estatinas^{cv}[xxv,xxvi,cii,cv]. Pacientes que recebem doses repetidas e altas de corticosteróides ou que se tornam dependentes dos mesmos, mais provavelmente desenvolverão osteopenia e deverão ser tratados conforme orientação do Protocolo específico de Osteoporose, Ministério da Saúde^{cvi,cvii,cviii}[cvi,cvii,cviii].

Os pacientes em tratamento com os Inibidores do sinal da proliferação (SRL ou EVL) devem ser monitorados com hemograma, plaquetas, colesterol, triglicerídios, creatinina uma vez por semana na primeira semana, uma vez por mês do 2º ao 6º mês e no 9º e 12º

mês^{cix,cx,cxi}[cix,cx,cxi]. Em caso de alteração, as doses devem ser ajustadas ou suspensas e substituídas por outros medicamentos.

- SRL:

- Coleta no início e níveis monitorados no intervalo até ajuste [cix]:
- Manutenção com níveis entre 5 – 15 ng/mL. [O nível terapêutico do SRL é de 6 - 12 ng/mL obtido em geral com dose de 2 mg uma vez ao dia.]

- EVL:

- Coleta no início e níveis monitorados no intervalo até ajuste [cx]:
- Manutenção com níveis entre 3 – 8 ng/mL. [O nível terapêutico eficaz do EVL é de 3 a 8 ng/mL obtido em geral com doses de 0,5 - 1,5 mg/dia administrada duas vezes ao dia [cx,cxi].

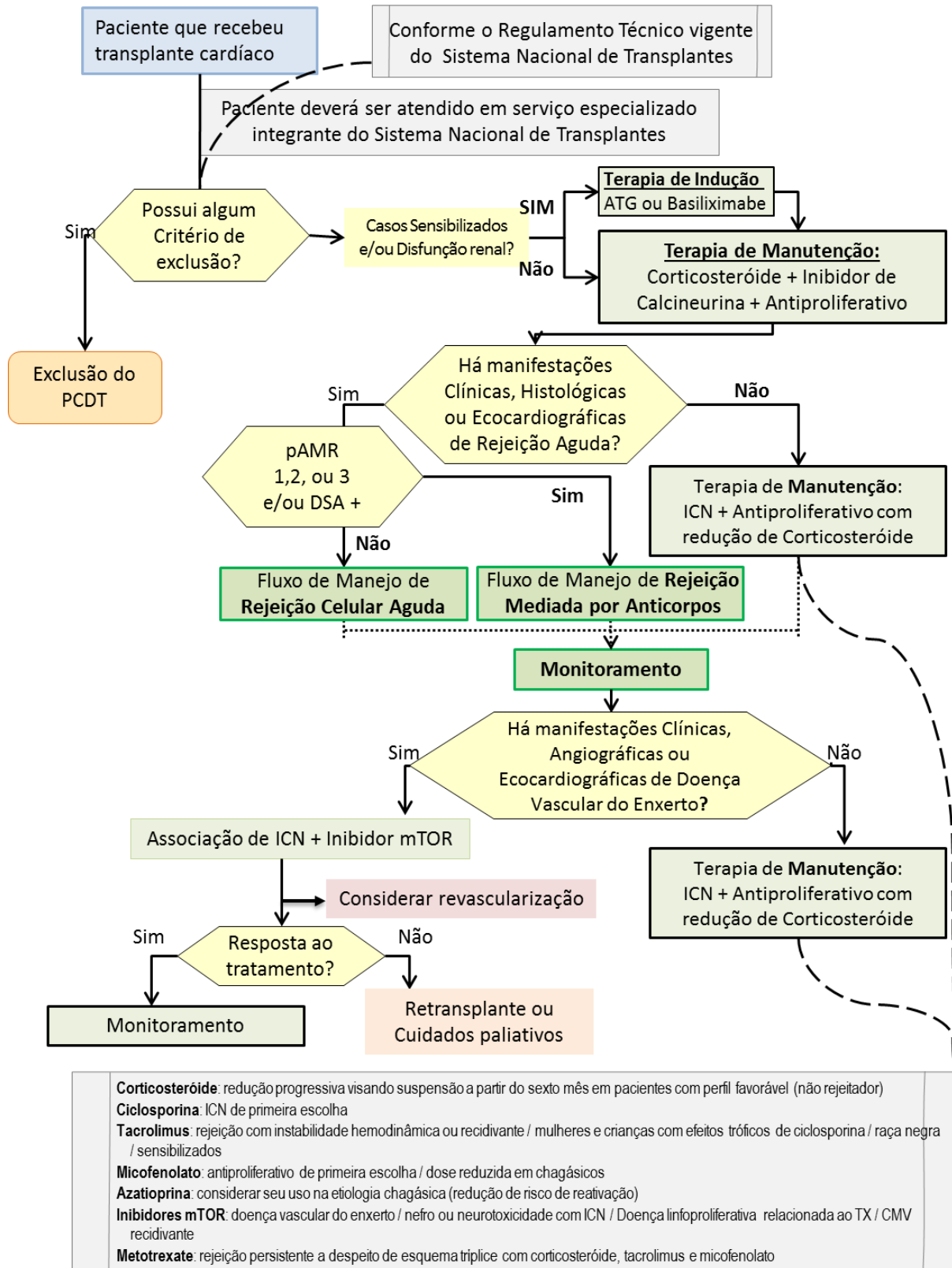
Para os demais agentes, o monitoramento deve ser feito por meio da vigilância criteriosa dos parâmetros clínicos e dos efeitos adversos.

Este Protocolo sugere avaliações clínicas e exames laboratoriais com ECG e ecocardiograma uma vez por semana no primeiro mês pós-transplante, uma vez por mês entre o 2º e 6º mês e trimestral até completar um ano. Depois de um ano, avaliações a cada seis meses. Biópsias endomiocárdicas, em geral, são recomendadas no sétimo, 14º dia e de 30/30 dias até três meses, trimestral até o final do primeiro ano e após somente se houver suspeita clínica^{cxii}[i,xxiv,xxix,cxii].

APÊNDICE – ESQUEMAS DAS ABORDAGENS NO PROTOCOLO DE
IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE CARDÍACO

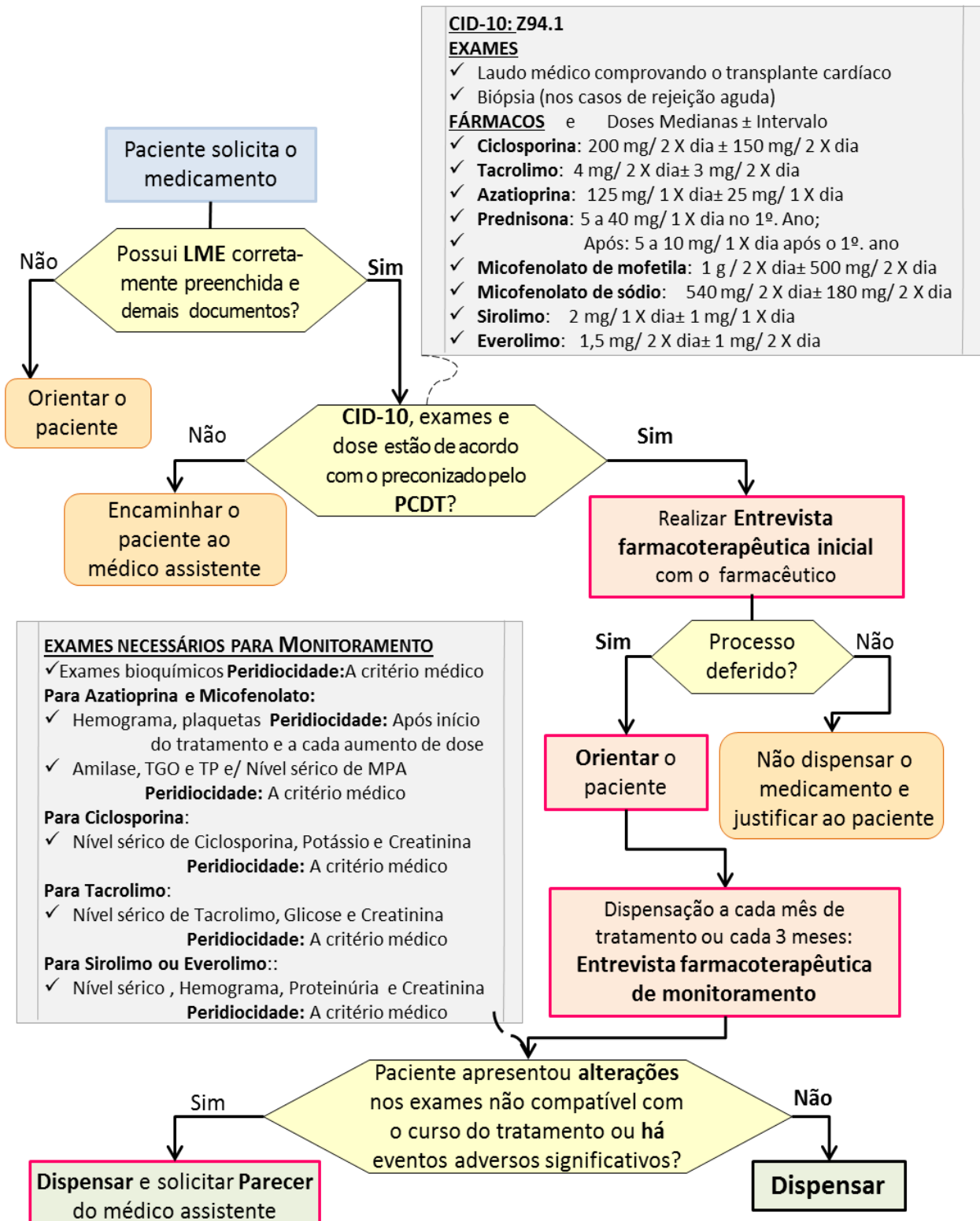
PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE CARDÍACO

Fluxo Pré-operatório, Intra-operatório, Pós-operatório



IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE CARDÍACO

Fluxograma de dispensação de Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato de Sódio, Tacrolimo, Sirolimo e Everolimo



Proposta Terapêutica da Rejeição Aguda Celular Baseada no Grau das Alterações Histológicas ISHLT:

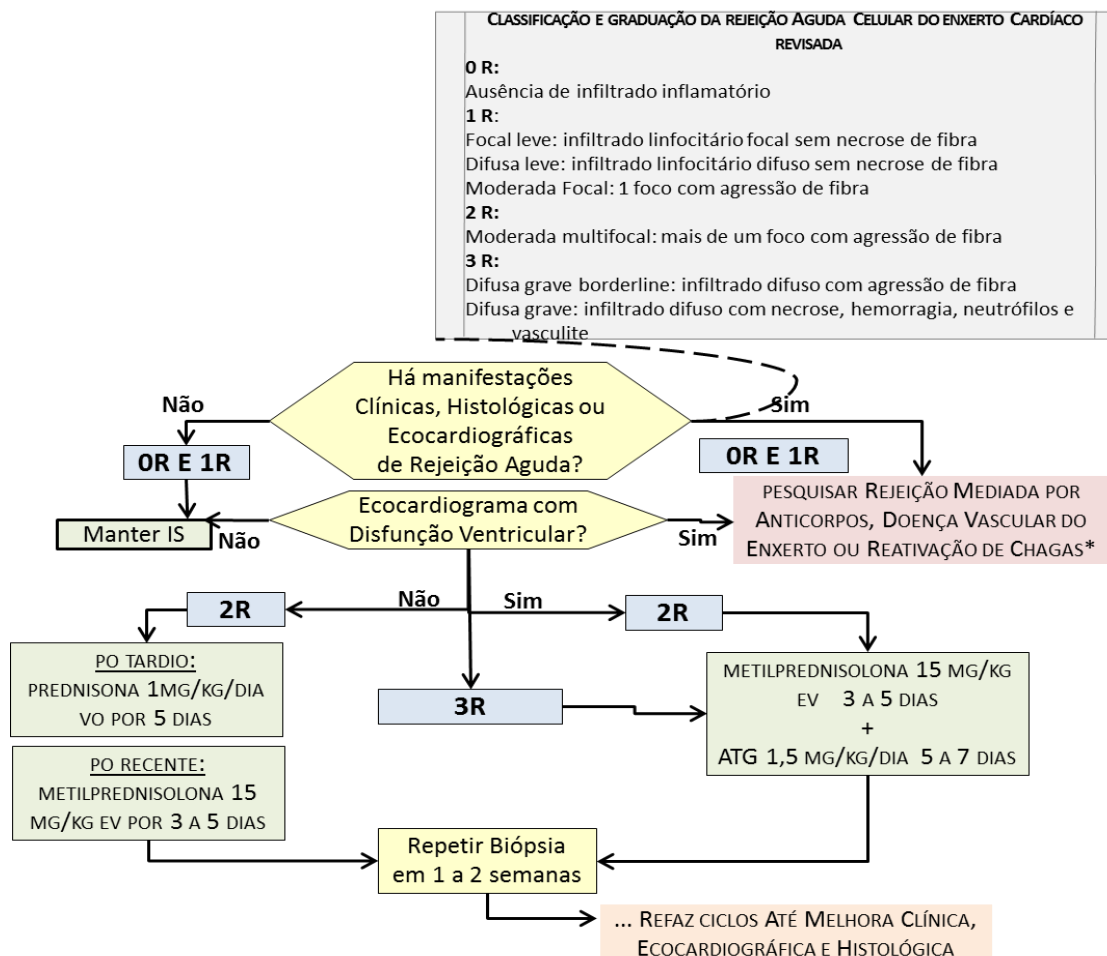
- Biópsia 1R – Sem disfunção ventricular, rever o tratamento imunossupressor, sem adicionar medicamentos. Se houver disfunção ventricular, pesquisar rejeição humoral e DVE.
- Biópsia 2R – Sem disfunção ventricular e PO recente, administrar Metilprednisolona 15 mg/Kg/dia IV por 3 dias. Se PO tardio, administrar Prednisona 1 mg/Kg/dia VO por 5 dias.

Havendo disfunção ventricular, Metilprednisolona 15 mg/Kg/dia IV por 3 dias mais Imunoglobulina antitimócito 0,75 – 1,5 mg/kg/dia por 5 a 14 dias. Pesquisar rejeição humoral.

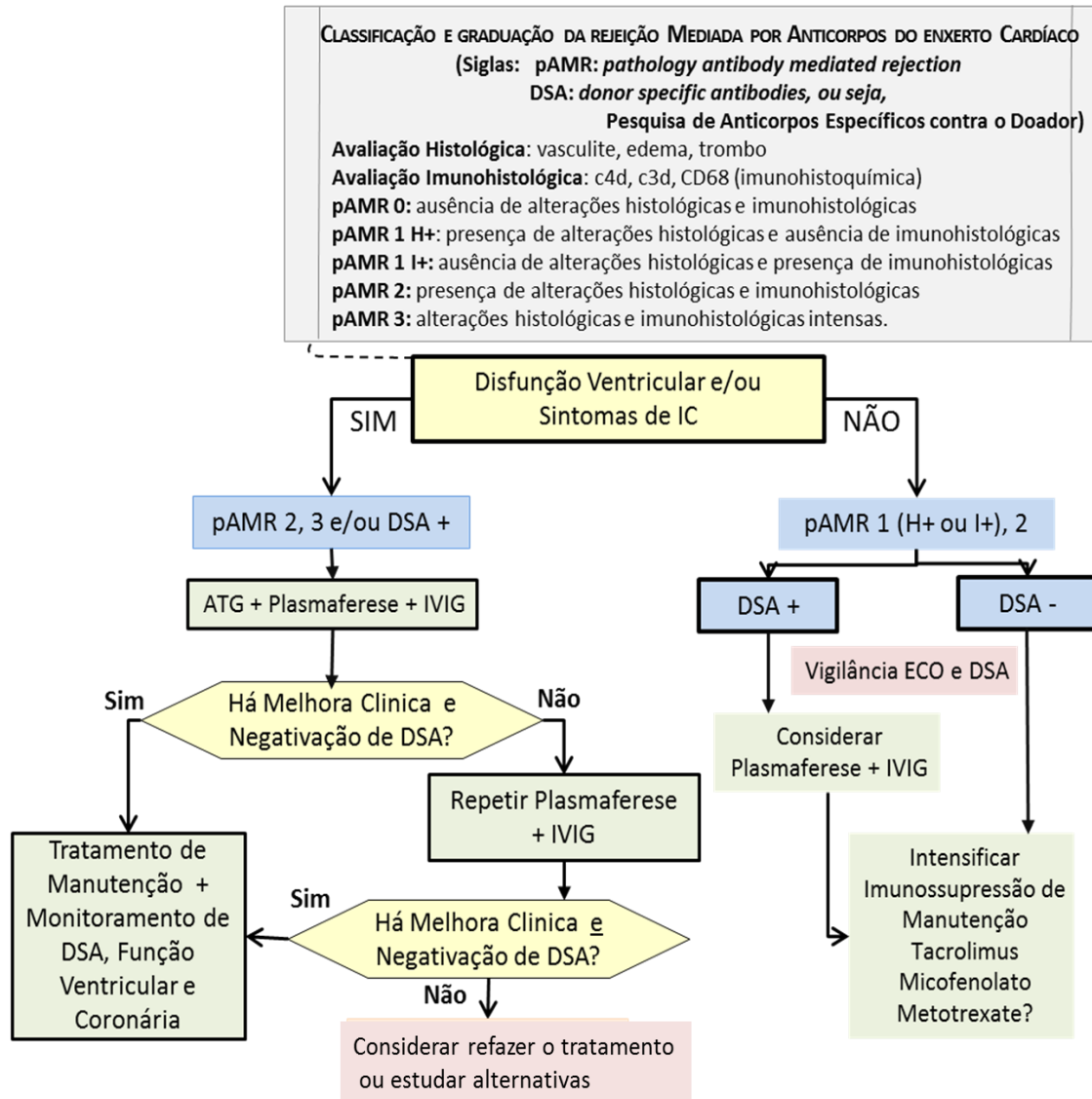
- Biópsia 3R – Sem disfunção ventricular, Metilprednisolona 15 mg/Kg/dia por 3 dias mais Imunoglobulina antitimócito 0,75 – 1,5 mg/Kg/dia por 5 a 14 dias.

Se disfunção ventricular presente, Metilprednisolona 15 mg/Kg/dia IV por 3 dias mais Imunoglobulina antitimócito 0,75 – 1,5 mg/Kg/dia por 5 a 14 dias. Pesquisar rejeição humoral.

Fluxo de Manejo de Rejeição Celular Aguda



Fluxo de Manejo de Rejeição Mediada por Anticorpos



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.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato Sódico, Sirolimo, Tacrolimo, Everolimo, Metotrexato.

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

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 cardíaco.

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 contra-indicações, 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 contra-indicados 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:

- 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 triglicéridios. 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, diabetes melito, 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 gengival, 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 triglicerídios, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, *diabetes mellitus*, 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, linfocite, tromboembolismo venoso, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos edema e artralguas. 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, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo-/hiper-calemia, 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.

- Metotrexato: convulsões, encefalopatia, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas, furúnculos, alergias de pele leves a graves, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele e de mucosas, náuseas, vômitos, perda de apetite, inflamação da boca, úlceras de trato gastrointestinal, hepatite, cirrose e necrose hepática, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, insuficiência renal, fibrose pulmonar, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções.

*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 coração 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 antitímócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603020070 - Imunoglobulina obtida/coelho antitímócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml), 0603020089 - Imunoglobulina obtida/coelho antitímócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603020097 - Imunoglobulina obtida/coelho antitímócitos 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 antitímócitos humanos 100 mg injetável p/ transplante (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603080103 - imunoglobulina obtida/coelho antitímócitos humanos 25 mg injetável p/transplante (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603080111 - Imunoglobulina obtida/coelho antitímócitos 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 basiliximabe é contemplada na modalidade hospitalar pelo procedimento 0603080014 - Basiliximabe 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 I - Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura

Foram realizadas buscas na base de dados Medline/Pubmed, Embase, Biblioteca Cochrane e *UpToDate*. Estas buscas se iniciaram em 26 de maio de 2005 e a data da última atualização da busca foi 21 de setembro de 2015.

Crerios de inclus3o

- a) Per3odo: in3cio n3o delimitado at3 21 de setembro de 2015.
- b) Idiomas: portugu3s, ingl3s, espanhol, franc3s e italiano.
- c) Popula33o: humanos com transplante de cora33o.
- d) Interven33o: Imunossupress3o alternativa – tacrolimo, sirolimo ou everolimo.
- e) Comparador: Imunossupress3o convencional – ciclosporina, corticoster3ides, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetila, micofenolato de s3dio, imunoglobulina humana, imunoglobulina antitim3cito, ciclofosfamida, basiliximabe.
- f) Desfechos ou *outcomes*: Controle de eventos de rejei33o, sobrevida.
- g) Termos indexados: "*Heart Transplantation*" [Mesh] AND "*Immunosuppression*" [Mesh] na Medline/Pubmed; "*Heart Transplantation*" AND "*Immunosuppression*" na Cochrane; e, '*heart transplantation*'/exp AND '*immunosuppressive treatment*'/exp na Embase.
- h) Tipos de artigos cient3ficos: revis3es sistem3ticas, com ou sem meta-an3lise, ensaios cl3nicos randomizados e demais ensaios cl3nicos.

Na base de dados Medline/PubMed foi realizada busca com os unitermos "*Heart Transplantation*" [Mesh] AND "*Immunosuppression*" [Mesh]. A primeira busca restringiu-se a artigos em humanos e dos tipos ensaio cl3nico randomizado (n=43), revis3es sistem3ticas e metan3lise (n=11), resultando em 54 artigos. Quando os demais ensaios cl3nicos foram considerados, a soma total se eleva elevou a 126 artigos. Desta primeira busca, foram excluídos 55 por n3o estarem relacionados 3 administra33o de imunossupress3o. Os artigos utilizados neste Protocolo inclu3ram 13 estudos cl3nicos randomizados relacionados 3 administra33o de imunossupress3o no transplante card3aco e estudos que privilegiaram desfechos de rejei33o aguda, sobrevida e doen3a vascular do enxerto.

Na base de dados da Cochrane, utilizando-se os termos "*Heart Transplantation*" AND "*Immunosuppression*" foram localizadas 17 revis3es sistem3ticas completas, sendo que destas: 11 eram duplicatas da primeira busca Medline/PubMed e as demais n3o tratavam de imunossupress3o em pacientes submetidos a transplante card3aco.

Na base de dados Embase foi realizada busca com os termos '*heart transplantation*'/exp AND '*immunosuppressive treatment*'/exp, restringindo-se a artigos em humanos, meta-an3lises, revis3es da Cochrane, revis3es sistem3ticas, ensaios cl3nicos controlados e randomizados, resultando em 276 artigos utilizando-se os mesmos crerios de inclus3o e exclus3o. Apenas dois artigos n3o coincidiam com os inclu3dos na primeira busca do PubMed.

Ao final, foram inclu3dos 89 estudos cl3nicos de maior ou menor porte neste Protocolo, 74 dentre estes eram estudos cl3nicos controlados e randomizados, 27 deles encontrados mediante busca manual nas refer3ncias citadas. Estes estudos est3o descritos nas Tabelas de Evid3ncias em Anexo, *11 dos quais com v3rios bra3os que foram utilizados em mais de uma das tabelas e an3lises das evid3ncias. Outros 15 estudos de coortes est3o citados para subsidiar estrat3gias convencionais diagn3sticas e terap3uticas.

Al3m disso, na revis3o foram inclu3dos 03 revis3es do *UpToDate* 19.2 e 33 outros artigos referenciados pelos grupos de seus autores.

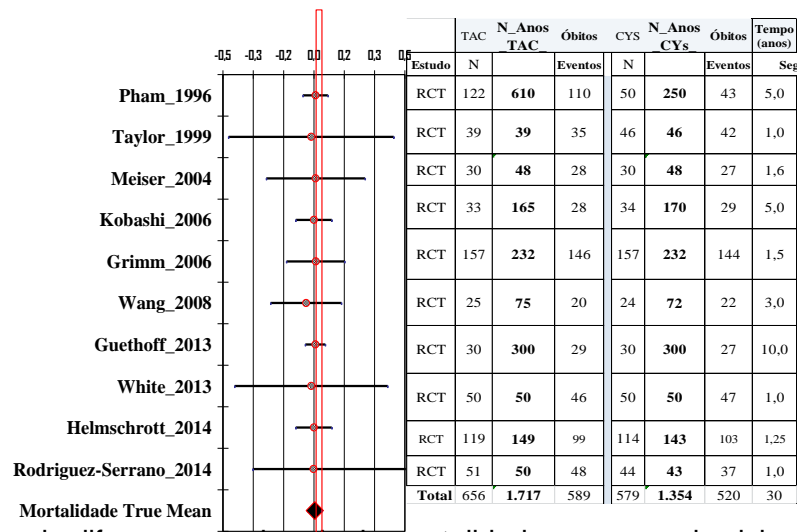
Em total, citam-se 126 refer3ncias.

ANEXO II. Resumo das Evidências

Inibidores de Calcineurina

Ver Figura Figura 1., 2. e Tabela de Evidências.

Figura 1. Gráfico de floresta: Compara números de óbitos observados nos estudos com tacrolimo e ciclosporina



A média verdadeira de diferença ponderada de mortalidade comparando ciclosporina e tacrolimo foi estimada a 0,004 com intervalo com 95% de confiança, 195%CI, variando de -0,030 a +0,038. Estes resultados corroboram as estimativas de duas metanálises publicadas comparando ciclosporina com tacrolimo, a primeira em 2009^{cxiii} e a segunda em 2010^{cxiv}, onde também não houve diferença significativa em relação à mortalidade[^{cxiii},^{cxiv}].

A densidade de incidência cumulativa de mortalidade nestes estudos foi de 38,4% para a ciclosporina e 34,3% para o tacrolimo acumuladas, respectivamente, na soma de 1.354 e 1.717 pacientes-anos de seguimento.

Da mesma forma, os números de eventos de rejeição de transplantes cardíaco não diferiram significativamente de acordo com o tratamento de manutenção imunossupressor tacrolimo ou ciclosporina nos estudos que apresentaram dados discriminados. A média verdadeira de diferença ponderada estimada foi de -0,01 com intervalo de 95% de confiança variando entre -0,065 a +0,140.

A densidade de incidência cumulativa de eventos de rejeição nestes estudos foi de 46,8% (intervalo com 95% de confiança, 195%CI de 39% a 49%) para a ciclosporina e 59,7% para o tacrolimo (195%CI de 49% a 72%), acumuladas na soma de 690 e 723 pacientes-anos de seguimento, respectivamente, conforme resumido na Figura 2.

Probabilidade de ocorrência de Rejeição durante a imunossupressão com:

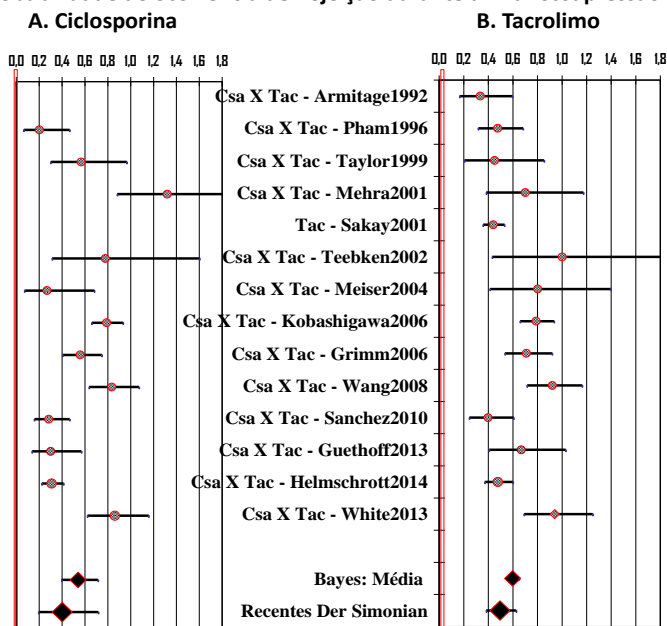


Figura 2. Gráfico de floresta: Compara a probabilidade de eventos de rejeição observados em cada braço dos estudos tratando pacientes com tacrolimo ou ciclosporina

Nos trabalhos individuais mais recentes houve citação de menor incidência de rejeição com tacrolimo^{cxv,cxvi}[lxv,cxv,cxvi] de 49,5% (I95%C de 38% a 62%), mas, em conjunto, ainda estima-se maior e não significativamente diferente em comparação com a ciclosporina (com média ponderada de 40% e I95%C de 20% a 72%, variou mais entre os estudos). Esta estimativa contrasta com os resultados da primeira metanálise[cxiii], publicada em 2009 analisando 07 estudos randomizados (seis destes estão inclusos acima e um foi excluído por se tratar de uma segunda publicação de um mesmo grupo, ver Tabela de evidências nº. 1). Nesta primeira metanálise[cxiii], o número de rejeições agudas até o 6º. mês foi significativamente menor com tacrolimo no conjunto de 05 estudos com dados discriminados. Estes resultados, entretanto, não foram corroborados na segunda metanálise[cxiv], da Cochrane de 2010, onde também não houve diferença em relação à incidência de rejeição entre tacrolimo e ciclosporina, exceto na análise do subconjunto de 07 estudos utilizando ciclosporina em microemulsão. Algumas séries de casos também reforçam o efeito do tacrolimo como estratégia de resgate^{cxvii,cxviii,cxix}[cxvii,cxviii,cxix].

Tabela 1. Tabela de Evidências ICNs

ESTUDOS COM ADULTOS

Autor	Estudo	N	Seguim ^o	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
Armitage 1991 e Pollock-Barzick 2005	Grupo 1: TAC na manutenção Grupo 2: CsA convencional (n= 8) e TAC no resgate da rejeição refratária.	69	110 dias, 1a	- 92% dos pacientes sobreviveram com o tratamento no Grupo 1.	Grupo 1: - 89% dos pacientes sobreviveram. - Livres de rejeição 3A em 3 e 6 meses: TAC - 60% x CsA* - 20% AZA* - 12% (crianças* transplantadas previamente ao uso de TAC, p<0,001). Grupo 2: - Boa habilidade p/ reverter rejeições refratárias aos tratamentos convencionais, apenas c/ aumento da dose de TAC.	NR
Pham 1996	Grupo 1: TAC + AZA + CS (n=122)	243	5a	Sobrevida 1a , 3a , 5a G1 90% , 86%, 76% G2 91%, 83%, 74%	G1 57%, 47%, 47%, 42% (p<0.01) G2 42%, 22%, 19%, 19%	Vasculopatia 1,2,3,4a Csa-91,88,75,73

Autor	Estudo	N	Seguim ^o	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
	Grupo 2: CYS + AZA + CS (n=50) Grupo 3: CYS + AZA + CS + Indução (n=71)			G3 93%, 79%, 69% Mortalidade Global TAC=24% , Cys=19%	G3 67%, 53%, 43%, 43%	Tac -95, 90, 85, 82
Kobashigawa 1998	MMF vs. AZA	650	3a	MMF melhor sobrevida 6.2% vs. 11.4% p=0.031	MMF menor rejeição 65,7% vs. 73.7% p=0.026	NS MMF < vasculopatia em 1 a
Reichart 1998	TAC vs. CsA	82	1a	NS 79.6% (TAC) x 92.9% (CsA) p=0.125	Livre de Rejeição NS 49.2% (TAC) vs. 26.7% (CsA)p=0.08	NR
Taylor 1999	TAC vs. CsA	85	1a	NS Sobrevida em 1a 0.90(TAC) vs. 0.91(CsA)	NS 1,23 vs 1.03 episódios/pct/6m p=0.89	NR
Groetzner 2001	TAC vs. CsA	73	3a	NR	- Tempo livre de rejeição: TAC - 19% vs. - CsA - 0% - N ^o de episódios de rejeição/paciente: TAC 1,42±1,0 vs. CsA 2,02,0±0,7 (p=0,08) - Sem diferença no aparecimento de DVE.	- Nefrotoxicidade similar (TAC com menos necessidade de diurético para manter os níveis de creatinina) - Sem diferença no aparecimento de DVE.
Mehra 2001	TAC vs. CsA	42		- Sobrevida do paciente e do enxerto significativamente melhor nos pacientes com TAC vs. CsA.	- N ^o de episódios de rejeição tratados: CsA - 1,3±1,6/pac./ano vs. TAC - 0,65±1 (p=0,01) - N ^o episódios de rejeição c/ comprometimento hemodinâmico: CsA - 1,1±1,3 pac./ano vs. TAC 0,35±0,19 (p=0,02).	NR
Teebken 2002	TAC/MMF vs. CsA/AZA	32		NR	- N ^o episódios de rejeição 3 x menor c/ TAC/MMF x CsA/AZA.	- Houve aumento da creatinina contornável com diminuição da dose em ambos os grupos.
Eisen 2003	EVL vs AZA	634	1a	NS Mortalidade (1a) EVL(3mg) 11.4% vs. EVL(1.5mg) 9.1% vs. AZA 8.4%	≥3A (1a) EVL(3mg) 6.6% vs. AZA 14% p=0.02 EVL(1.5mg) 8.1% p=0.06	EVL < Vasculopatia
Keogh 2004	SRLvs AZA	136	2a	NS SRL (3mg) 85.3% vs SRL (5mg) 86.2% vs. AZA 90.9% p=0.746	≥3A (6m) EVL(3mg) 32.4% p=0.027 EVL(5mg) 32,8% p=0.013	SRL < Vasculopatia
Meiser 2004	TAC vs. CsA			TAC 5mg/dia IV diminuindo para 4mg/dia VO (0,075mg/Kg vs. CsA	Menor risco de eventos adversos	Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, et al. Tacrolimo or cyclosporine— which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? <i>Transplantation</i> 2004; 78: 591–598.
Grimm 2006	TAC vs. CsA	314	1.5a	NS Sobrevida em 18m TAC 92.9% vs. CsA 89.8%	≥3A(6m) TAC 28% vs. CsA 42% p=0.013	NR
Kobashigawa 2005 e 2006	TAC/MMF vs. TAC/SRL vs. CsA/MMF	343	1a	NS	NS ≥3a(6m) TAC/MMF 22.4% TAC/SRL 24.3% CsA/MMF 31.6% p=0.271 Significativo ≥3a(1a) TAC/MMF 23.4% CsA/MMF 36.8% p=0.029	NR
Petrakopoulou 2006	TAC/MMF vs. CsA/MMF	44	1a após Tx	Desfechos: Controles em 1 e 12 meses após o TX: - Diâmetro da luz epicárdica - Velocidade do fluxo sanguíneo coronariano	NR	- Função vasomotora epicárdica foi comparável entre os grupos TAC e CsA. - Deterioração da função microvascular

Autor	Estudo	N	Seguim ^o	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
				- Níveis plasmáticos de ET-1 - Alterações estruturais coronarianas por ultrassom intravascular.		endotelial aumentou significativamente no seguimento no grupo com CsA vs. TAC (<0,05) - Concentração de ET-1 circulante aumentou no grupo da CsA (+17%), vs. diminuiu significativamente ao longo do tempo no grupo do TAC (-25%; p<0,05). - Aumento dependente de tempo na área média da íntima aumentou significativamente c/ CsA – 103% vs. TAC – 60% (p<0,05) e a área do vaso aumentou no seguimento no grupo c/ TAC vs. c/ CsA (p<0,05).
Baran 2007 e 2011	TAC/MMF vs. TAC monoterapia	150	1a	- Mortalidade: Sobrevida similar nos dois grupos. - Livre de rejeição grau ≥2R em 6 meses: MONO – 85,9% COMBO – 94,4% (p=0,14) Em 12 meses: MONO – 85,9% COMBO – 93,1% (p=0,14). Sem diferença na sobrevida em 3 anos entre os grupos.	- Escore médio cumulativo das biópsias em 6 meses similar entre os grupos: MONO – 0,70±0,44 (95%CI: 0,60 a 0,80) vs. COMBO – 0,65± 0,40 (95%CI; 0,55-0,74)(p=0,44) Em 12 meses: MONO – 0,67± 0,39 (95%CI: 0,59-0,76) COMBO – 0,62± 0,39 (95%CI; 0,53-0,71) (p=0,38).	- Livres de DVE em respectivamente 1,3 e 5 anos: MONO– 100%, 96% e 96% vs. COMBO–100%, 98,4 e 98,4%, (p= 0,34). Sem diferença na DVE em 3 anos entre os grupos (análises de ultra-som intravascular são limitadas pela falta de estudos basais e de seguimento).
Wang 2008 e 2004	Grupo 1: CE (n= 32) Grupo 2: CM - CsA + MMF (n= 24) Grupo 3: TM - TAC + MMF (n= 25)	81	3a	Mortalidade em 30 dias: Ausente nos 3 grupos. Sobrevida em 1 e 3 anos: - CE – 96,7% ± 18,1% e 91,9±28,3%, respectivamente. CM – 89,7% ± 29,8% e 79,8%± 46%, respectivamente. (Sem diferença significativa entre os grupos CE e CM). TM - 81,0% ± 35,5% para 1 e 3 anos. (p= 0,04 entre CE e TM - foi significativa em 1 ano). Falha da eficácia: - CE – 3% vs. - CM – 25% vs. - TM – 16% CE significativamente c/ menos falha de eficácia que CM (p= 0,04); CsA/EVL c/ resultado significativamente melhor: menor falha de eficácia e melhor sobrevida em 1 ano vs. TAC/MMF: 96,7% vs. 81%. Três grupos c/ boa eficácia após o TX cardíaco.	- Rejeição aguda ≥ 2R em 30 dias ou c/ comprometimento hemodinâmico: - Ausente nos 3 grupos Rejeição aguda em 3 anos provada por biópsia: - CE – 3% vs. - CM – 16,7% vs. - TM – 8% Rejeição aguda c/ comprometimento hemodinâmico 3 anos: - CE – 3% vs. - CM – 20,8% vs. - TM – 16% Rejeição humoral: - CM – 16,6% vs. - TM – 16%	NR
Gullestad 2010						
Guethoff 2013	TAC/MMF vs. CsA/MMF	60	10a	NS Sobrevida 1a, 5a, 10a TAC/MMF-96.7%, 80%, 66.7% CsA/MMF- 90%, 83.3%, 80%	Livre de Rejeição TAC/MMF 65,5% vs. CsA/MMF 21,7% p=0.004	Livre de Vasculopatia 5a e 10a TAC/MMF 64% e 45.8% CsA/MMF 36% e 8% p=0.003

Autor	Estudo	N	Seguim ^o	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
Sanchez-Lazaro 2010	Indução Daclizumab Grupo 1: TAC + MMF (n=53) Grupo 2: CsA + MMF + CS (n=53)	106	1a a 3a	Sobrevida Global: Grupo 1: 81.13% vs. Grupo 2: 88.68% NS	Tempo 1a Rejeição: Grupo 1: 55d +/- 81 vs. Grupo 2: 93d +/- 110. No. rejeicao no 1o ano /pac.: Grupo 1 0.94 +/- 0.12 vs. Grupo 2 1.22 +/- 0.14 Rejeição provada em biópsia(%) Grupo 1: 21.8% vs. Grupo 2: 22.3%	NR
White 2005	TAC (n=46) vs. Cys (n=49) 27% on MMF , 48% Aza,	95	1a	NR	Livre de Rejeição TAC: - 0.19 +/- 0.22 g/L CYS: 0.07 +/- 0.18 g/L (p=0.0003)	NR
Kaczmarek 2013	Grupo 1: TAC/MMF (n=34) Grupo 2: TAC/SRL (n=29) Grupo 3: SRL/MMF+A TG (n=15)	78	5a	- Sobrevida em 5 anos: TAC/MMF - 85,3% TAC/SRL - 93,1% SRL/MMF - 86,7% (p= 0,31 p/TAC/MMF vs TAC/SRL; p=0,47 p/ TAC/MMF vs SRL/MMF; p= 0,86 p/ TAC/SRL vs SRL/MMF)	- ATG grupo 3 não protegeu mais contra rejeições agudas. Protocolo + ATG ao grupo vs SRL/MMF por 5 dias: Apesar da ATG, um % maior de efeitos adversos s/ inibidores da calcineurina e c/ terapia de indução => devem ser considerados estratégias de alto risco. Houve maior nº de infecções embora a incidência de CMV foi baixa.	- Diminuição risco de DVE: SRL/MMF - 93,3% vs TAC/MMF - 73,5% e TAC/SRL -80,8%
Helmschrott 2014	CsA N=114, TAC N=119		2a	Mortalidade: Cys=9.6% (11/114) vs. TAC=16.8%(20/119) NS	Livre de Rejeição em 2 anos:	
Rodriguez-Serrano 2014	TAC vs. CsA	95	3a	Mortalidade: TAC=15.9% vs. CYS=5.9% NS	Rejeição: TAC=61.4% vs. CYS=66.7% NS	CAV TAC=44.1% vs. Cys= 35.4% NS

REVISÕES SISTEMÁTICAS

Revisões Sistemáticas	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo	
Ye F. et al 2009	Metanálise de 7 estudos clínicos randomizados controlados (ECR) de TAC x CsA microemulsão, comparativo p/ avaliar efeitos benéficos e adversos em receptores de TX cardíaco. TAC (n= 505) CsA (n= 380) Total=885 ECRs – referências na base da Tabela de Evidências	Desfechos: - Morte em 1 ano - Rejeição aguda em 6 meses e em 1 ano (provada por biópsia endomiocárdica ou qualquer rejeição tratada). - Abandono de tratamento. - Efeitos adversos (aparecimento de diabetes mérito, hipertensão pós-TX, neoplasia malignas, insuficiência renal necessitando diálise).	- Sem diferença na mortalidade em 1 ano entre os grupos (RR, 0,70; 95%CI 0,45-1,08;p=0,11). - Menos rejeição com TAC x CsA em 6 meses (RR, 0,61; 95%CI, 0,49-0,75;p<0,00001) e em 1 ano ((RR, 0,69;95%CI, 0,48-0,98;p=0,04). - Mais pacientes pararam de tomar a CsA do que TAC (RR, 0,57;95%CI, 0,40-0,83;p=0,003). - Incidência de novos casos de diabetes favoreceu a CsA (RR, 1,65;95%CI, 1,18-2,29; p=0,003). - Menos pacientes com TAC x CsA tiveram hipertensão. (RR, 0,88; 95%CI, 0,81-0,96;p=0,004). - Incidência igual entre os grupos de neoplasias malignas (RR, 0,64; 95%CI, 0,31-1,32;p=0,23) e de insuficiência renal necessitando diálise (RR, 1,68; 95%CI, 0,81-3,52;p=0,17).	- Poucos ECR confirmaram intenção de tratamento e descreveram a alocação sigilosa. - Nenhum era duplo cego pela natureza da intervenção. - Pequeno nº de pacientes incluídos; nº de pacientes de TX de coração é menor que nº de outros TX mesmo no mundo. - ECRs desta metanálise usaram diferentes e concomitantes medicamentos: 3 usaram MMF, 4 AZA. - Houve tendência não estatisticamente significativa de melhor sobrevida com TAC.
Penninga L et al 2010	Revisão sistemática e meta-análise: Revisão de 10 ECRs para comparar os benefícios e prejuízos do TAC x CsA como imunossupressão primária no TX	Desfechos: - Mortalidade - Rejeição aguda grave ≥ 3 A - Rejeição aguda com comprometimento hemodinâmico - CMV	Mortalidade: - Sem diferença significativa entre TAC e CsA (RR 0,78; 95% CI 0,54-1,13, p=0,19). TAC significativamente superior à CsA microemulsão (RR 0,64; 95% CI 0,42-0,96, p= 0,03). Sem diferença entre TAC e CsA	- Qualidade e quantidade da evidência limitam achados e interpretações. - Estudos com alto nível de vieses. - Poucos pacientes com poucos desfechos foram

Revisões Sistemáticas	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
<p>cardíaco.</p> <p>TAC - n= 486 CsA – n=466</p> <p>- 3 estudos - 192 pacientes: TAC x CsA em base oleosa - 7 estudos - 760 pacientes: TAC x CsA microemulsão</p> <p>8 estudos – só adultos 1 estudo – adultos e crianças 1 estudo – somente crianças.</p>	<p>- Câncer cutâneo baso-celular - Todas as outras neoplasias - Hipertensão - Diabete - Hiperlipidemia - Colesterol total - Insuficiência renal necessitando de hemodiálise - Creatinina - Neurotoxicidade - Hirsutismo - Hiperplasia gengival</p> <p>Análise de subgrupo pré-selecionada inclui: - Estudos com viés de baixo risco x de alto risco - Ciclosporina em microemulsão x formulação em base de óleo - Estudos com população total (adultos e crianças) x somente adultos.</p>	<p>oleosa (RR 1,79; 95% CI 0,77-4,15,p= 0,17). Teste de efeito de interação c/ diferença significativa entre as formulações de CsA na mortalidade.</p> <p>Rejeição aguda ≥ 3 A: - Sem diferença significativa TAC e CsA ambas formulações (RR 0,86; 95% CI 0,62- 1,20, p= 0,38). - TAC associada a redução significativa na rejeição grau 3 A ou mais x CsA microemulsão (RR 0,71; 95% CI 0,56-0,90, p= 0,004).</p> <p>Infecções: - Sem diferenças significativas entre os medicamentos (RR 1,01; 95% CI 0,84-1,21, p=0,91)</p> <p>Neoplasias: - Sem diferenças entre os medicamentos</p> <p>Hipertensão: - Menos hipertensão com TAC x CsA (RR 0,80; 95% CI 0,69- 0,93, p=0,003). - Menos comum para TAC x CsA oleosa (RR 0,66; 95% CI 0,54-0,80, p< 0,0001). - Tendência não significativa para menos hipertensão c/ TAC x CsA microemulsão (RR 0,88; 95% CI 0,77-1,01,p= 0,07).</p> <p>Hiperlipidemia: Significativamente menos pacientes com TAC x CsA receberam tratamento para dislipidemia (RR 0,57; 95% CI 0,44-0,74, p<0,0001).</p> <p>Diabete: - Tendência não significativa para mais diabete com TAC x CsA (RR 1,35; 95% CI 0,93-1,94, p= 0,11). Sem diferenças nas formulações de CsA.</p> <p>Função renal: Sem diferença significativa entre TAC e CsA (RR 1,45; 95% CI 0,50-4,26, p=0,49).</p> <p>Efeitos adversos cosméticos: - Hirsutismo significativamente menos freqüente com TAC x CsA microemulsão em 2 ECRs (RR 0,17; 95% CI 0,04-0,62, p= 0,008). Hiperplasia gengival significativamente menos freqüente com TAC x CsA microemulsão em 3 ECRs (RR 0,07; 95% CI 0,01- 0,37, p= 0,002).</p> <p>Neurotoxicidade: - Sem diferença entre TAC e CsA (RR 1,31; 95% CI 0,01- 0,37, p= 0,002). Sem diferenças com as diferentes formulações.</p>	<p>incluídos. Riscos de erros aumentam. - População não representativa da real população de transplantados atuais.</p> <p>Todos os estudos considerados de alto risco de viés.</p> <p>Estudos de crianças não entraram na análise de subgrupos.</p>

Autor	Ano	Centro/Contexto do estudo de origem	N	Média (meses) de seguimento Pós-Conversão	% sobrevida SEM Rejeição Pós- Conversão	Taxa de episódios de rejeição em pacientes Pós- Conversão	Definiu Rejeição
Pham	1996	(pediátrico) Universidade de <i>Pittsburg</i> 5°. ano de seguim. Pós-randomizou 3 estratégias primárias: (1)CsA sem indução N=50, (2) CsA com indução N=71, e (3) tacrolimo N=122	18	12	89%	0,11	grau >3A { sob CSA com rejeição refratária ao aumento da dose de CsA, <i>bolus</i> e 10-20 mg/kg/dia, OKT3 ou ATG}
Armitage	1991	Univ. de <i>Pittsburg</i> 6 e 9 meses	10	NR	100%		grau >3A
Armitage	1991	Univ. de <i>Pittsburg</i> 6 meses seguim.	5	6	80%	0,2	grau >3A
Starzl	1991	Univ. de <i>Pittsburg</i>	10	12	90%		NR
Armitage	1992	Univ. de <i>Pittsburg</i> 1°. ano de seguim.	10	12	70%	0,3	grau >3A
Tzakis	1993	Univ. de <i>Pittsburg</i> Ped., 2°. ano segm.	5	11	80%		NR
Swenson	1995	Univ. de <i>Pittsburg</i> Ped, conversores	7	15	100%	0,29	grau >3A
Wagner	2000	Univ. de <i>Pittsburg</i> Festschrift in honor	13/27	NR	excluídos das análises		grau >3A
English	2002	Univ. de <i>Pittsburg</i> Ped., nefrotoxicid.	2	60 e 84	requereram transplante renal		NR
Yamani	2000	Cleveland Clinic - Dentre os 200 transplantes realizados, examinar aqueles 49 que converteram de CsA a TAC	21/49/200	2+/-2,8	62%	0,57+/-0,09	grau >3A - Três ou mais episódios refratários sem nunca haver tido indução ou tratamento com citolíticos.
Knoop	1994	Erasmie Hosp Brussels - Indução com OKT3 ou ATG e tripla c/CsA	5/NR	3	80%		NR - Rejeições refratárias a pulsos de esteróides e ATG ou OKT3
Meiser	1997	Grosshadern Medical Center e Dresden Heart Center - Comparar resgate entre 13 TAC e 25 com uso histórico de OKT3	13	12	86%	0,08	grau >1B - Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob ATG+(CsA+AZA+prednisona)
Meiser*	1997*	-	13	12	86%		- piora do grau histológico e sintomas
Meiser*	2004	Grosshadern Medical Center e Dresden Heart Center - Estudo dos níveis de MMF com CsA ou TAC	4/30		excluídos		Grav >1B+sintomas ou grau >2 - Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides
Hachida	1994	Heart Institute of Japan, Tokyo - Relato do caso	1		100%		- Terceira rejeição refratária a pulsos de esteróides, na segunda havia respondido a ATG+OKT3
Boyer	2005	Hopital Necker Enfants Malades, Paris, France - Quatorze dentre os 52 transplantados pediátricos com função renal se deteriorando apesar de 50% redução da CsA e troca de AZA por MMF.	2/14/52	24	[MMF+ 1/2 dose] sem diferença entre 2x TAC e 12x CsA		Biópsia com atrofia tubular renal, III
Marcus	1998	Imperial College School of Medicine at Harefield Hospital, Middlesex, UK. - Retrospectiva dos 16 conversores de CsA a TAC	16	15	80%	0,2	grau >3A - Rejeição ou disfunção aguda de etiologia não explicável
Mathieu	1999	Montreal Heart Institute, Montreal, Canada - Retrospectiva dos 14 conversores de CsA a TAC	14	35+/-7	93%	0,14+/-0,09	- Rejeição, disfunção aguda de etiologia não explicável ou eventos adversos intoleráveis
Cairn	2003	National Heart and Lung Institute, Harefield, Middlesex, UK. - Retrospectiva dos 32 pacientes convertidos de CsA a TAC por sintomas intoleráveis	32	48	60%		- Síndrome de bronquiólite obliterante sob CsA

Autor	Ano	Centro/Contexto do estudo de origem	N	Média (meses) de seguimento Pós-Conversão	% sobrevida SEM rejeição Pós-Conversão	Taxa de episódios de rejeição em pacientes Pós- Conversão	Definiu Rejeição
Ko	1998	National Taiwan Un. Hospital - Retrospectiva de resgate por conversão ao TAC após ATG+CsA+AZA+Prednisona	7	13	100%	0	grau >3A - Rejeição, disfunção aguda ou crônica ou eventos adversos intoleráveis
De Bonis	2001	St. George's Hospital, London, UK. - Retrospectiva dos 15 pacientes convertidos de CsA a TAC por rejeição ou sintomas intoleráveis	15	26	73%	0,2+/-0,4	grau >3A - Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob ATG ou ALG +(CsA+AZA+prednisona)
Keogh	2001	St. Vincent's Hospital, Sydney - Comparativo, randomizado, de resgate entre 6 TAC e 7 irradiação total dos linfócitos	6/13	12	90%	0,7+/-0,9	grau >3A - Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob CsA+AZA+prednisona, mais de um mês após transplante
Mentzer	1998	UK Transplant Center of Kentucky Un., Wisconsin Un.; Mt. Sinai Medical Center, NY; California Presbyterian Medical Center; John Hopkins Un. e Un. of California, San Francisco. - Prospectivo, resgate por rejeição celular ou humoral ou sintomas intoleráveis sob CsA	16	6	60%	0,2	grau >3A - Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob OKT3 ou ALG
Herzberg	1998	Retrospectiva CsA N=9 e TAC N=10, idade média de 10,2 anos e 7,7 anos	19	12	redução significativa e diminuição dos efeitos adversos		rejeição moderada e importante
Walker	1998	Toronto Un. - Retrospectiva dos 25 pacientes convertidos de CsA a TAC por rejeição e sintomas intoleráveis.	25	15+/-10	80%	0,09	grau >3A - Sintomas intoleráveis e rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides sob CsA+AZA+prednisona, com objetivo de retirada dos esteróides e AZA.
Pollock-BarZiv*	2004	Toronto Un. - Estudo pediátrico randomizado comparativo entre 12 CsA e 14 TAC em indicação primária	4/12	11	80%	0,25	grau >3A - Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides e OKT3 sob CsA+AZA+prednisona
Onsager	1999	Wisconsin Un. Retrospectiva dos 32 pacientes convertidos de OKT3 e CsA+AZA+esteróides a TAC por sintomas intoleráveis	15/149	24	93%	0,27	grau >3A - Rejeições agudas refratárias a pulsos de esteróides e OKT3 sob CsA+AZA+prednisona
Simmonds	2009	Retrospectiva imunossupressão primária N=42 ou terapia de resgate N=58.	100	12	redução significativa e diminuição dos efeitos adversos	NR	Diminuiu pela metade hipertensão existente (67% para 36% p=0,001) e aumentou filtração glomerular após resgate (p=0,006)
Singh	2010	Retrospectiva 70 induzidos ATG com TAC sem corticóides N=50 sobreviventes com alta hospitalar: retirada precoce da corticoterapia e uso de estatinas, em relação aos efeitos adversos	50/70	6 e 12	91% e 87%		grau 2R/3A - Rejeições agudas, refratárias ou mediadas por anticorpos
Branco	2012	observacional, prospectivo: TAC resgate e retirada precoce da corticoterapia	28	60	75% após resgate	0,0798 antes do resgate e 0,0211 após	grau >3A - Rejeições refratárias a pulsos de esteróides
Marshall	2013	observacional, retrospectivo: (1) TAC+MMF mais indução N=39 vs. controle histórico (2) CsA triplo sem indução N= 64	103	12	63% vs. 41%	0,37 vs. 0,59 (p=0,03)	grau 2R/3A - Rejeições agudas, refratárias ou mediadas por anticorpos

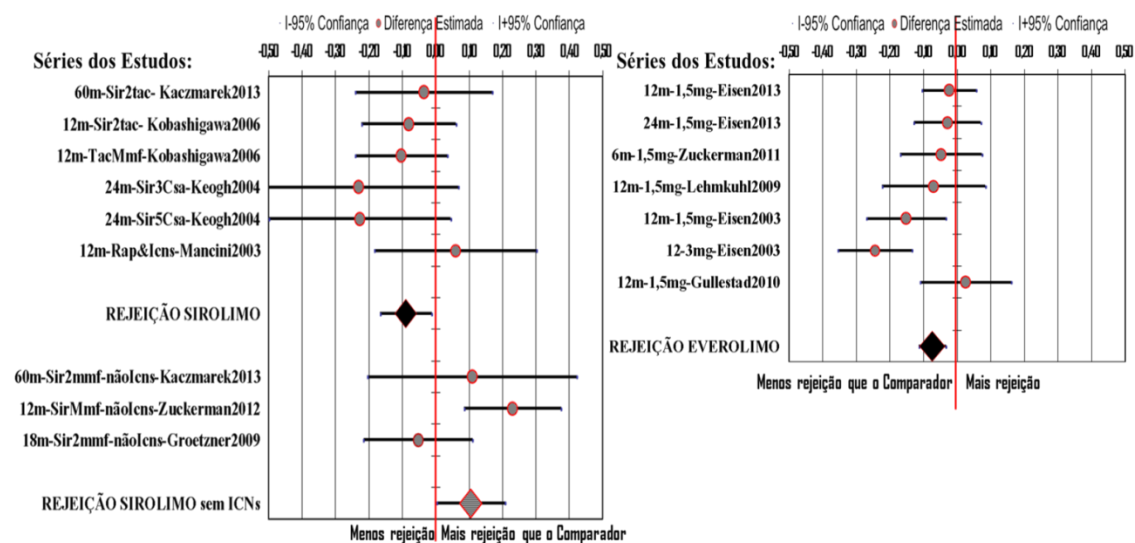
Legenda: NR: não relatado; N= número; vs.: versus; RR: Risco Relativo; ECRs: Estudos Controlados Randomizados; 95%CI: intervalo com 95% de confiança; CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo; AZA: azatioprina; ATG ou ALG: imunoglobulina antitimócito policlonal; NS: Não significativa.

mTORs

Ver Tabela 2. e Figura 3.

– em que se resumiram os estudos de acordo com os dados publicados, as diferenças de ocorrência de rejeição (incluindo rejeição aguda e doença vascular do enxerto – “rejeição crônica”) estimadas entre os pacientes tratados com o sirolimo mostram a tendência consistente de menos eventos, exceto nas três séries onde não foi utilizada a co-medicação com inibidores de calcineurina, ICNs. Nestas 03 séries, representadas na parte inferior da Figura 3., se pode observar que os intervalos com 95% de confiança das diferenças de ocorrência de rejeição estão sobrepostos à zero diferença indicando, portanto, que não houve diferenças significativas de ocorrência de rejeição entre os pacientes tratados *versus* os comparadores randomizados para receber ICNs. Entre os pacientes randomizados para tratamento com o everolimo houve a tendência consistente de menos eventos de ocorrência de rejeição *versus* os randomizados para os respectivos comparadores dos estudos, exceto no estudo de manutenção de Gullestad, que randomizou apenas pacientes com deterioração importante da função renal (FFG ≥ 20 mL/min/1.73m² e < 90 mL/min/1.73 m²).

O *pool* das diferenças estimadas em ambos os conjuntos de séries de estudos com *mTOR*s apresentou significativa redução de -8,93% e -7,39% de ocorrência de rejeição com o sirolimo e o everolimo (I95%C: de -16,64% a -12,12% e de -11,43% a -3,35%, $\sigma^2=0,001550012$ e $\sigma^2=0,000424793$, respectivamente, ver losango preto sólido na parte inferior da Figura 3.)



Legenda: m: meses de seguimento; Sir: sirolimo; Ever: Everolimo; Rap: Rapamicina; MMF: micofenolato de mofetila; Tac: Tacrolimo; Csa: Ciclosporina

Figura 3. Gráfico de floresta: Compara números de eventos de rejeição observados nos estudos com *mTOR*s versus comparadores micofenolato de mofetila, tacrolimo e ciclosporina

A classe dos ISPs, entretanto, em esquemas de associação com ciclosporina (em dose habitual) o everolimo esteve relacionado à piora da função renal[I]; na suspensão da ciclosporina (visando melhora da função renal) pode aumentar a incidência de rejeições^{cxx}[cxx]; sua utilização no transplante inicial está relacionada a complicações na cicatrização da ferida operatória^{cxxi}[cxxi] (principalmente o sirolimo) e aumento na incidência

de infecções bacterianas[viii,cxiv] e fúngicas^{cxvii}[cxiv,cxxii]. Outros efeitos adversos incluem proteinúria, dislipidemia, plaquetopenia, edema, hipertensão, acne, pneumonite intersticial^{cxviii}[cxiv,cxxiii].

Estudo recente de 2014[lxxv] com everolimo e suspensão de CsA após 7 a 11 semanas, demonstrou melhora na função renal, aumento de rejeição, redução de citomegalovírus e DVE. Outro estudo recente^{cxvii}[cxxiv], comparando micofenolato e everolimo no transplante inicial, demonstrou aumento de mortalidade com dose alta de everolimo (3 mg) e não inferioridade em relação ao micofenolato com dose mais baixa (1,5 mg); houve redução de doença vascular de enxerto, porém alta incidência de efeitos colaterais com necessidade de suspensão do medicamento droga. Com base neste estudo, apesar dos resultados favoráveis em relação à redução de doença vascular do enxerto^{cxv}[cxxv], o perfil de efeitos colaterais dificulta a sua utilização rotineira no TC.

Tabela 2. Tabela de Evidências mTORs

Autor	Estudo	N	Segui m ^o	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
Keogh 2004	SRL e AZA 3 Grupos CSA concomitante: SRL 3 mg/dia (n=34) - SRL 5 mg/dia (n=57) - AZA (n= 43) - doses ajustadas de acordo c/ o nível.	134	2a	Sobrevida comparável nos 3 grupos.	Proporção de pacientes c/ rejeição aguda grau ≥ 3A: - SRL 3 mg/dia: 32,4% (p=0,027) - SRL 5 mg/dia: 32,8% (p=0,013) - AZA: 56,8%	S/ progressão da DVE c/ SRL em 6 meses, sustentado por 2 anos, oposto do grupo da AZA. A ser determinado se benefício do SRL na DVE se mantém ao longo prazo.
Kobashigawa JA 2006	03 Grupos: - TAC + SRL (n=113) - TAC + MMF (n=113) - CSA + MMF (n=117)	343	1a	S/ diferença no desfecho primário: sobrevida do paciente e do enxerto em 12 meses, perdas em 1 ano significativamente mais baixas c/ TAC/MMF: - TAC/MMF: 23,4% - CsA/MMF 36,8% (p=0,029)	Rejeição aguda c/ grau ≥ 3A ou c/ comprometimento hemodinâmico em 6 meses, por biópsias endomiocárdicas S/ diferença signif. rejeições entre os grupos em 6 meses: - TAC/MMF 22,4%; - TAC/SRL 24,3%, - CsA/MMF 31,6%; (p=0,271) Diferença incidência de qualquer rejeição tratada foi significativa: - TAC/SRL=35% -TAC/MMF=42% - CsA/MMF=59% (p<0,001)	TAC/MMF c/ + vantagens x TAC/SRL ou CsA/MMF, c/ menor incidência de qualquer rejeição tratada e melhor perfil de efeitos adversos.
Gleissner CA 2006	Grupos com insuficiência renal tratada inicial c/ doses baixas de CsA> 6 meses: função renal (creatinina <1,7-3,5 mg/dL) estável: - SRL (s/ inibidores da calcineurina ICN) (n=19) - CsA em dose baixa (n=20)	39	6 meses	após 6 meses x basais: Sobreviventes tardios do TX cardíaco, c/ baixo risco de rejeição e cuidadosamente selecionados, o esquema imunossupressor s/ ICN + RAPA melhora função renal mesmo naqueles que já vinham c/ doses baixas de CsA.	NR	NR
Wang 2008	SS Grupos: CsA/EVL (CE, n=32) CsA/MMF (CM, n=24) TAC/MMF (TM, n=25).	81	3a	Sobrevida em 1 ano: Grupo CE – 96,7%±18,1% Grupo CM – 89,7%±29,8% Grupo TM –	Biópsias miocárdicas para avaliar rejeições agudas e rejeições agudas c/ comprometimento hemodinâmico	NR

Autor	Estudo	N	Segui m°	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
				81,0%±35,5%. (p=0,04 entre CE e TM). Taxas de sobrevivida em 3 anos: Grupo CE - 91,9%±28,3% Grupo CM - 79,8%±46,0% Grupo TM - 81,0%±35,5% - Grupo CE c/ resultados significativamente melhores c/ menos falha de eficácia - CE x CM: 3% x 25% e com melhor sobrevivida que TM: CE x TM: 96,7% x 81%.		
Groetzner J 2009	Grupos: tratados ICN e DCE < 60 mL/min. MMF + SRL (n= 30) ICN com dose reduzida em 40% + MMF (n=33)	63	1a	NR	DCE calculada 1 ano após no regime livre de ICN x DCE no regime com redução da dose. Grupo 1 - 53±24 mg/dL vs. Grupo 2 - 38±20 mg/dL (p=0,01). - Rejeição aguda: mais comuns no grupo II (4 x 2).	- Função do enxerto: estável nos 2 grupos.
Wang 2010	SS TXs com creatinina sérica ≤ 2,8 mg/dL + 60 dias CsA + EVL + Corticóide e após randomizados para 2 grupos: Grupo 1: SE (CSA padrão) n=13; CsA = 800-1200ng/mL dos dias 60-149° e 600-1000 ng/mL do 150-180° dia. Grupo 2: RE (CSA reduzida) n=12; metade após 3 meses: dias 90-140° c/ 400-600ng/mL e de 150 a 180° dia c/ 300-500ng/mL).	25	6 meses	Sem perda do enxerto ou mortalidade nos 1°s 6 meses do TX nos grupos.	Rejeição aguda provada por biópsia grau ≥3 ^a : Grupo SE - 7,7% (apenas 1 paciente) - Não houve rejeição aguda c/ comprometimento hemodinâmico.	NR
Potena 2010	L DCE entre 20-60 mL/min após Tx. Grupo 1: MMF + CsA (Dose reduzida em 25% a 31%) n= 17 VS. Grupo 2: EVL + CsA (dose reduzida em 65%) n=17	34	1a	Alocação p/ estudo interrompida pelo surgimento de infecções bacterianas logo após o início do EVL. - Episódios contrabalançados mais tarde no braço do MMF.	NR	DCE basal de 43±9,1 mL/min nos 2 grupos (EVL e MMF) melhorou em 2 meses p/ 47,2±13,6 mL/min (p=0,03) - Estabilizou até o final do estudo - 47,1±13,8 mL/min;(p=0,1)
Potena e 2012	Grupo 1: EVL + CsA (dose reduzida em 70%) n=17 Grupo 2: MMF + CsA (dose reduzida em 30%) n=17	34	3a	NR	Rejeição celular monitorada por biópsias miocárdicas: - Falta de biópsias programadas durante os 3 anos do estudo pode ter subestimado a frequência das rejeições durante o período de doses baixas de CsA.	Houve Ausência de episódios de disfunção do enxerto suporta a segurança da estratégia de tratamento c/ doses reduzidas de CsA. . DCE: - EVL - +7% do basal; p=0,7 (permaneceu estável) - MMF - +20% do basal; p<0,01. (melhorou c/ tendência a melhora dos valores comparados c/ EVL. (46±12 x 56±15 ml/min;p = 0,06).

Autor	Estudo	N	Segui m°	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
						- Análise de subgrupo: presença de proteinúria marcadamente influenciou a resposta da função renal ao EVL. Ou seja, pacientes c/ proteinúria basal tiveram a sua DCE significativamente piorada c/ EVL (-20%; p=0,04): houve melhora da DCE naqueles pacientes sem proteinúria no início do tratamento (+15%; p=0,03).
Zuckermann 2012	1 a 8 anos pós-TX c/pacientes c/ DCE>60 mL/min: efeito da conversão de ICN para SRL na função renal. Grupo 1: SRL (n=57) Grupo 2: ICN (n= 59)	116	1a	NR	Rejeições agudas: - SRL - numericamente mais frequentes neste grupo. - 1 rejeição aguda c/ comprometimento hemodinâmico aconteceu em cada grupo. OBS: Biópsias realizadas apenas c/ SRL, já que não seria ético fazer biópsias em pacientes cuja imunossupressão não foi alterada	OBS:Alta taxa de descontinuação no grupo do SRL (42,1%). DCE na base=40-90 mL/min - Conversão do ICN p/ SRL melhorou a função renal nos pacientes, mas se associou a maior risco de rejeição aguda e maior taxa de descontinuação do tratamento. Portanto, no TX cardíaco c/ insuficiência renal de leve a moderada, a conversão de ICN p/ SRL pode ser um opção terapêutica após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios potenciais.
Kaczmarek 2012	Grupo 1: TAC/MMF n=34 Grupo 2: TAC/SRL n=29 Grupo 3: SRL/MMF/globulina antitímocito (ATG) n=15	78	5a	Sobrevida em 5 anos: - TAC/MMF- 85,3% - TAC/SRL - 93,1% - SRL/MMF - 86,7% 3 esquemas de tratamento s/ diferenças na sobrevivida em 5 anos. OBS:Suspensão dos esquemas prescritos, principalmente do SRL/MMF, foi um limite importante do estudo.	Livre de Rejeição aguda: - TAC/MMF – 82,4% - TAC/SRL – 85,2% - SRL/MMF - 73,3%, p=0,33).	Livre de DVE: - TAC/MMF – 73,5% - TAC/SRL – 80,8% - SRL/MMF- 93,3% DVE melhorou c/ SRL/MMF (93,3%) comparado c/ TAC/MMF (73,5%) e TAC/SRL (80,8%), Sem diferença estatística. Mais suspensões do tratamento nos grupos c/ SRL. Houve tendência em favor do não desenvolvimento de DVE e preservação da função renal no braço livre de ICN.
Bara C 2013	Grupo 1: EVL +CsA dose reduzida n=36 Grupo 2: MMF +CsA dose reduzida n=34	70	1a	NR	Rejeição aguda ≥ 3 A, suspeita ou c/ comprometimento hemodinâmico - Incidência de rejeição significativamente maior no grupo com MMF no 6º mês.	Diferença na DCE entre os grupos não foi clinicamente relevante. OBS: evidência p/ reduzir a dose de CsA quando o EVL é prescrito junto, pois não há aumento de risco de perda do enxerto. - Tamanho da amostra planejada não foi alcançado, pois o estudo foi prematuramente descontinuado pela lentidão do recrutamento.
Estudo B253 Eisen HJ 2003 e 2006 Viganò M 2007 Annemans L 2007	1: EVL e AZA 3 Grupos CSA concomitante: - EVL 1,5 mg/dia (n=209), - EVL 3 mg/dia (n=211) - 1,0 a 3,0 mg de AZA/kg/dia (n=214)	634		2006 - Incidência da falha da eficácia foi significativamente reduzida c/ EVL 1,5 x AZA em 12, 24 e 48 meses (p<0,05), princ. por menor incidência de rejeição aguda.	Sobrevida do enxerto comparável entre os dois medicamentos; EVL melhora os desfechos ao longo prazo após o TX cardíaco.	Incidência de DVE em 12 meses: - EVL 1,5 mg/dia: 35,7%, (p=0,045) - EVL 3,0 mg/dia: 30,4%, (p=0,01) - AZA: 52,8% Incidência de DVE em 24 meses:

Autor	Estudo	N	Segui m°	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
				- Sobrevida do paciente comparável entre os dois medicamentos; EVL melhora os desfechos ao longo prazo após o TX cardíaco.		- EVL 1,5 mg - 33,3% - EVL 3mg - 45,5% AZA - 58,3% (p=0,017 x EVL 1,5 mg). -EVL + eficaz que AZA p/ reduzir gravidade e incidência da DVE. -- Incidência de DVE (ultrassom intravascular): Aumento significativo da espessura máxima da íntima c/ AZA x EVL (p≤0,01), c/ incidência significativamente menor de DVE c/ EVL; MACEs e C/ substancial diminuição dos custos hospitalares. - Análise sugere que EVL seja mais custo-efetivo do que MMF x AZA nos primeiros 6 meses pós-TX cardíaco. Redução absoluta de falha de eficácia x AZA: - EVL - 10,4% vs. MMF - 9,8% Incremento de custos por falha de eficácia evitada x AZA: - EVL - €24.457 vs. - MMF - €30.628
Estudo B253 Viganò M 2010	1: Grupo 1: EVL + redução da CsA (n=92) Grupo 2: MMF + CsA padrão (n=84)		1A		Rejeição aguda em 6 meses: -EVL – 19,6% - MMF – 27,4% (p=0,003) EVL não-inferior. Em 12 meses: - EVL – 22,8% - MMF – 29,8% (p=0,005 para não inferioridade).	
Estudo B253 Arora S 2011 e 2012	1: progressão da DVE? Grupo 1: EVL+ICN c/ dose reduzida (n= 48) Grupo 2: ICN c/ dose padrão (n= 63).	1a.		Marcadores inflamatórios sistêmicos: Sem diferença significativa entre os 2 grupos (p=0,30).		AZA como imunossupressão concomitante com EVL e CsA, a progressão da DVE foi atenuada x ICN em dose padrão (Δespessamento máximo da íntima 0,00±0,04 e 0,04±0,04 mm, Δpercentual do volume do ateroma 0,2%±3,0% e 2,6%±2,5%, e Δvolume total do ateroma 0,25±14,1 e 19,8±20,4 mm ³ , respectivamente. [p<0,05]. vs. Grupo 2 so MMF, ocorreu progressão acelerada de DVE c/ EVL x ICN dose padrão (Δespessamento máximo da íntima 0,06±0,12 x 0,02±0,06 mm e Δpercentual de volume do ateroma 4,0%±6,3% x 1,4% x 3,1%, respectivamente; p<0,05). DVE por ultrassom: - Progressão quantitativa similar entre os 2 grupos. Índice da placa: - EVL - 1,9 ±3,8% - ICN - 1,6 ± 3,9, p=0,65).
Estudo B253 Eisen	1: Grupo 1: EVL - 1,5 mg /dia + CsA - dose	2a		Mortalidade até o 3º mês:	Desfecho composto:	Primário Dados de ultrassom disponíveis p/ apenas 31%

Autor	Estudo	N	Segui m°	Sobrevida	Rejeição	Vasculopatia
HJ 2013	reduzida (n=282) Grupo 2: EVL - 3 mg/dia + CsA dose reduzida (n=168) Grupo 3: MMF 3 g/dia + CsA dose plena. (n= 271)			- EVL - maior p/ o EVL 1,5 mg/dia x MMF nos pacientes que receberam indução c/ globulina antitimócito de coelho, principalmente por causa de infecção. Mortalidade em 24 meses: - EVL 1,5 mg/dia – 10,6% vs. - MMF – 9,2% (similar entre estes grupos) - EVL - 3 mg/dia suspenso prematuramente devido a alta mortalidade.	- EVL 1,5 mg/d - 35,1% - MMF - 33,6% [diferença de 1,5% (97,5% CI: -7,5%, 10,6%)]. EVL foi não inferior ao MMF em 12 e em 24 meses.	dos pacientes e não disponíveis após o 12º mês. Portanto, dados mais ao longo prazo da DVE não foram avaliados.
Review: Kobashigawa J 2013	Análise post hoc dos estudos / efeito do EVL na incidência da infecção do CMV em transplantados cardíacos x AZA e X MMF. Estudo 1: B253 , Eisen 2003- n=634 EVL - 1,5 mg/dia ou 3,0 mg/dia ou AZA - 1-3 mg/kg/dia + CsA - dose padrão (SD) Estudo 2: A2403, n=199 EVL - 1,5 mg/dia + CsA SD ou CsA dose reduzida (RD) Estudo 3: A2411, n=176 EVL - 1,5 mg/dia + CsA - RD ou MMF + CsA-SD					Infecções por CMV: - B253 – Grupos com EVL c/ redução de 70% nas chances de CMV x AZA (p<0,001). - A2403 – baixa em ambos os braços c/ EVL, independente da dose de CsA. - A2411 - Pacientes c/ EVL c/ redução de 80% x MMF (p<0,001). Doença/síndrome por CMV: - Rara e menos freqüente nos pacientes c/ EVL.

ANEXO II. Lista de citação Bibliográfica dos Estudos selecionados

Estudos sobre Inibidores de Calcineurina

Estudos em Adultos

- . Armitage JM, Kormos RL, Fung J, Starzl TE. The clinical trial of FK506 as primary and rescue immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(6):3054-7.
- . Armitage JM, Kormos RL, Morita S, Fung J, Marrone GC, Hardesty RL, et al. Clinical trial of immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1992;45:205-11.
- . Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, Mccrindle BW, Nalli N, West LJ. Randomized clinical trial of tacrolimus- vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(2):190-4.
- . Pham SM, Kormos RL, Kawai A, Murali S, Hattler BG, Demetris AJ, Griffith BP. Tacrolimus (FK 506) in clinical cardiac transplantation: a five-year experience. *Transplant Proc.* 1996 Apr;28(2):1002-4.
- . Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *American journal of transplantation.* 2006;6(6):1377-86.
- Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, et al. European multicenter tacrolimus (FK506) heart pilot: one year results-european tacrolimus multicenter heart study group. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:1775-8. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Yacoub M, Banner NR, et al. European multicenter tacrolimo heart pilot study: three year follow-up. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:249–250.
- Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer Jr RM, Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimo and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimo. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:336-345.
- Groetzner J, Meiser BM, Schirmer J, Koglin J, vScheidt W, Klaus V, et al. Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation: which treatment reveals more side effects during long-term follow-up? *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1461-4. PubMed PMID: 11267373.
- Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(9):1297-304. PubMed PMID: 16143248. Mehra MR, Uber PA, Kaplan B. Immunosuppression in cardiac transplantation: science, common sense and the heart of the matter. *Am J Transplant.* 2006 Jun;6(6):1243-5. PubMed PMID: 16686745. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Prasad AK, Scott RL. A randomized comparison of an immunosuppressive strategy using tacrolimus and cyclosporine in black heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1606-7. PubMed PMID: 11267438 Mehra MR, Uber PA, Scott RL, Park MH. Ethnic disparity in clinical outcome after heart transplantation is abrogated using tacrolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression. *Transplantation.* 2002 Dec 15;74(11):1568-73. PubMed PMID: 12490790.
- Teebken OE, Strüber M, Harringer W, Pichlmaier MA, Haverich A. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine and azathioprine in heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002;34(4):1265-8. PubMed PMID: 12072335.
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003 Aug 28;349(9):847-58. PubMed PMID: 12944570.
- Keog A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplantation.* 2004;23:202-6.
- Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, et al. Tacrolimus or cyclosporine— which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation* 2004; 78: 591–598.
- Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients- a large european trial. *Am J Transplant.* 2006;6:1387-97.
- Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *American journal of transplantation.* 2006;6(6):1377-86.
- Petrakopoulou P, Anthopoulou L, Muscholl M, Klaus V, von Scheidt W, Uberfuhr P, Meiser BM, Reichart B, Weis M. Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8):1622-9. Epub 2006 Mar 27. PubMed PMID: 16631000.
- Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, Alwarshetty MM, Ramirez MR, Prendergast TW, et al. Randomized trial of tacrolimus monotherapy: tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (The TICTAC trial). *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:992-7. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, Camacho M, Goldschmidt ME, Nicholls SJ, et al. A prospective, randomized

trial of single-drug versus dual-drug immunosuppression in heart transplantation: the tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (TICTAC) trial. *Circ Heart Fail.* 2011 Mar;4(2):129-37. PubMed PMID: 21216835.

- Wang CH, Ko WJ, Chou NK, Wang SS. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in primary cardiac transplant recipients: 6-month results in Taiwan. *Transplant Proc.* 2004 Oct;36(8):2384-5. PubMed PMID: 15561256..
- Wang SS, Chou NK, Chi NH, Wu IH, Chen YS, Yu HY, et al. Heart transplantation under cyclosporine or tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or everolimus. *Transplant Proc.* 2008 Oct;40(8):2607-8. PubMed PMID: 18929814.39.
- Wang SS, Chou NK, Chi NH, et al. Can cyclosporine blood level be reduced to half after heart transplantation? *Transplant Proc* 2010;42:930-3.
- Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, Ekmechag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Iversen M. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. *Transplantation.* 2010 Dec 27;90(12):1581-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fd01b7. PubMed PMID: 21030905.
- Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation.* 2013;95(4):629-34.
- Moro JA, Almenar Bonet L, Martinez-Dolz L, Raso R, Sanchez-Lazaro I, Agüero J, et al. Randomized prospective study of the evolution of renal function depending on the anticalcineurin used. *Transplant Proc.* 2008 Nov;40(9):2906-8. PubMed PMID: 19010143.
- White M, Haddad H, Leblanc M, Gianneti N, Pflugfelder P, Davies R, et al. Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus-based immunoprophylaxis improves cholesterol profiles in heart transplant recipients with treated but persistent dyslipidemia: the canadian multicentre randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:798-809.
- Kaczmarek I, Zaruba MM, Beiras-Fernandez A, Reimann R, Nickel T, Grinninger C, Sadoni S, Hagl C, Meiser B. Tacrolimus with mycophenolate mofetil or sirolimus compared with calcineurin inhibitor-free immunosuppression (sirolimus/mycophenolate mofetil) after heart transplantation: 5-year results. *J Heart Lung Transplant.* 2013 Mar;32(3):277-84. doi: 10.1016/j.healun.2012.11.028. PubMed PMID: 23415313.
- Helmschrott M, Beckendorf J, Akyol C, Ruhparwar A, Schmack B, Erbel C, Gleissner CA, Akhavanpoor M, Ehlermann P, Bruckner T, Katus HA, Doesch AO. Superior rejection profile during the first 24 months after heart transplantation under tacrolimus as baseline immunosuppressive regimen. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Sep 9;8:1307-14. doi: 10.2147/DDDT.S68542. eCollection 2014. PubMed PMID:25246772; PubMed Central PMCID: PMC4166906.
- Rodríguez-Serrano M, Sánchez-Lázaro I, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, Portolés-Sanz M, Rivera-Otero M, Salvador-Sanz A. Does the calcineurin inhibitor have influence on cytomegalovirus infection in heart transplantation? *Clin Transplant.* 2014 Jan;28(1):88-95. doi: 10.1111/ctr.12282. Epub 2013 Dec 11. PubMed PMID: 24325305.

Estudos em Crianças

- Pham SM, Kormos RL, Kawai A, Murali S, Hattler BG, Demetris AJ, Griffith BP. Tacrolimus (FK 506) in clinical cardiac transplantation: a five-year experience. *Transplant Proc.* 1996 Apr;28(2):1002-4.
- Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP, Hardesty RL, Fricker FJ, Stuart RS, Marrone GC, Todo S, Fung J, Starzl TE. A clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(1):1149-52.
- Starzl TE, Fung J, Todo S, Tzakis AG. Notes on FK 506. *Transplant Proc.* 1991;23(4):2178-9.
- Armitage JM, Kormos RL, Morita S, Fung J, Marrone GC, Hardesty RL, Griffith BP, Starzl TE. Clinical trial of FK 506 immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1992 Aug;54(2):205-10; discussion 210-1.
- Tzakis AG, Reyes J, Todo S, Nour B, Shapiro R, Jordan M, McCauley J, Armitage J, Fung JJ, Starzl TE. Two-year experience with FK 506 in pediatric patients. *Transplant Proc.* 1993 Feb;25(1 Pt 1):619-21.
- Swenson JM, Fricker FJ, Armitage JM. Immunosuppression switch in pediatric heart transplant recipients: cyclosporine to FK 506. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Apr;25(5):1183-8.
- Wagner K, Oliver MC, Boyle GJ, Miller SA, Law YM, Pigula F, Webber SA. Endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant recipients: a useful exercise? (Analysis of 1,169 biopsies). *Pediatr Transplant.* 2000 Aug;4(3):186-92.
- English RF, Pophal SA, Bacanu SA, Fricker J, Boyle GJ, Ellis D, Harker K, Sutton R, Miller SA, Law YM, Pigula FA, Webber SA. Long-term comparison of tacrolimus- and cyclosporine-induced nephrotoxicity in pediatric heart-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002 Sep;2(8):769-73.
- Yamani MH, Starling RC, Pelegrin D, Platt L, Majercik M, Hobbs RE, McCarthy P, Young JB. Efficacy of Tacrolimus in Patients with Steroid-Resistant cardiac allograft cellular rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:337-342.
- Knoop C, Antoine M, Vachieri JL, Yernault JC, Estenne M. FK 506 rescue therapy for irreversible airway rejection in heart-lung transplant recipients: report on five cases. *Transplant Proc.* 1994;26(6):3240-1.
- Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schulze C, Mair H, Reichenspurner H, Kreuzer E, Reichart B. Tacrolimus: A Superior Agent to OKT3 for Treating Cases of Persistent Rejection After Intrathoracic Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:795-800.
- Meiser BM, Uberfuhr P, Schulze C, Fuchs A, Mair H, Reichenspurner H, Kreuzer E, Reichart B. Tacrolimus (FK506) Proves Superior to OKT3 for Treating Episodes of Persistent Rejection Following Intrathoracic Transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997;29:605-606.

- Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, et al. Tacrolimus or cyclosporine: Which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation* 2004; 78: 591-598.
- Hachida M, Hoshi H, Maeda T, Koyanagi H, Takahashi K, Yoyama N. [The rescue effect of FK506 in refractory rejection after cardiac transplantation] *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1994;42(10):1972-6.
- Boyer O, Le Bidois J, Dechaux M, Gubler MC, Niaudet P. Improvement of renal function in pediatric heart transplant recipients treated with low-dose calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2005 May 27;79(10):1405-10.
- Marcus N, Khaghani A, Burke M, Yacoub M, Banner N. Medium-term outcome of tacrolimus immunosuppression following rejection or graft dysfunction in heart transplant patients. *Transplant Proceed* 1998;30(4):1134-5.
- Mathieu P, Carrier M, White M, Pellerin M, Perrault LP, Pelletier G, Pelletier LC. Conversion of cyclosporine A to tacrolimus following heart transplantation. *Can J Cardiol*. 1999 Nov;15(11):1229-32.
- Cairn J, Yek T, Banner NR, Khaghani A, Hodson ME, Yacoub M. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Jan;22(1):50-7.
- Ko WJ, Chou NK, Chen YS, Hsu RB, Wang SS, Chu SH. Clinical trial of FK506 in heart transplant patients in Taiwan: report of 7 cases with immunosuppression switch from cyclosporine to FK506. *Transplant Proc*. 1998 Nov;30(7):3339-41.
- De Bonis M, Reynolds L, Barros J, Madden BP. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(5):690-5.
- Keogh AM, Arnold RH, MacDonald PS, Hawkins RC, Morgan GW, Spratt PM. A randomized trial of tacrolimus (FK506) versus total lymphoid irradiation for the control of repetitive rejection after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1331-1334.
- Mentzer RM Jr, Jahania MS, Lasley RD, the U.S. Multicenter FK506 Study Group. Tacrolimus as a Rescue Immunosuppressant after Heart and Lung Transplantation. *Transplantation* 1998;65(1):109-113.
- Herzberg GZ, Rossi AF, Courtney M, Lansman SL, Gelb BD, Parness IA, et al. Usefulness of tacrolimus versus cyclosporine after pediatric heart transplantation. *Am J Cardiol*. 1998;82(4):541-3.
- Walker RE, McCrindle BW, Coles JG, West LJ. Clinical outcomes associated with conversion to tacrolimus-based immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transplantation Proc* 1998;30:1116-1117.
- Pollock-Barziv, Stacey M, Dipchand A, McCrindle BW, Nalli N, West LJ. Allograft Rejection In Pediatric Heart Transplant Recipients On Tacrolimus Or Cyclosporine Primary Immunosuppression: Results Of A Randomized Trial At Mean 25 Month Follow-Up. *American Journal Of Transplantation Supplement*. 4 Supplement 8:177, March 2004.
- Onsager DR, Canver CC, Jahania MS, Welter D, Michalski M, Hoffman AM, Mentzer RM Jr, Love RB. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999 May;18(5):448-55.
- Simmonds J, Dewar C, Dawkins H, Burch M, Fenton M. Tacrolimus in pediatric heart transplantation: ameliorated side effects in the steroid free statin era. *Clin Transplant*. 2009;23(3):415-9. PMID: 19537303
- Singh TP1, Faber C, Blume ED, Worley S, Almond CS, Smoot LB, Dillis S, Nasman C, Boyle GJ. Safety and early outcomes using a corticosteroid-avoidance immunosuppression protocol in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 May;29(5):517-22. doi: 10.1016/j.healun.2009.11.601. Epub 2010 Jan 12. PMID:20061164
- Branco KC, Azeka E, Trindade E, Galas FR, Hajjar LA, Benvenuti L, Riso A, Tanamati C, Penha J, Auler JO Jr, Jatene M. The impact of tacrolimus as rescue therapy in children using a double immunosuppressive regimen after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Oct;44(8):2483-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.139. PMID:23026625
- Marshall CD, Richmond ME, Singh RK, Gilmore S, Beddows K, Chen JM, Addonizio LJ. A comparison of traditional versus contemporary immunosuppressive regimens in pediatric heart recipients. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):132-6. PMID:23391044

Estudos mTORs

- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppeler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):847-58. PubMed PMID: 12944570.
- Viganò M, Tuzcu M, Benza R, Boissonnat P, Haverich A, Hill J, Laufer G, Love R, Parameshwar J, Pulpón LA, Renlund D, Abeywickrama K, Cretin N, Starling RC, Eisen HJ; RAD B253 Study Group. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Jun;26(6):584-92. Epub 2007 Apr 27. PubMed PMID: 17543781.
- Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M, Almenar L, Gerosa G, Maccherini M, Varnous S, Musumeci F, Hexham JM, Mange KC, Livi U; 2411 Study Investigators. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation*. 2009 Jul 15;88(1):115-22. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aacd22. PubMed PMID: 19584690.
- Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, Macdonald P, Esmore D, Muller D, Faddy S. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2004 Oct 26;110(17):2694-700. Epub 2004 Jul 19. PubMed PMID: 15262845.
- Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R; Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*. 2006 Jun;6(6):1377-86. PubMed PMID: 16686761.

- Gleissner CA, Doesch A, Ehlermann P, Koch A, Sack FU, Katus HA, Dengler TJ. Cyclosporine withdrawal improves renal function in heart transplant patients on reduced-dose cyclosporine therapy. *Am J Transplant.* 2006 Nov;6(11):2750-8. Epub 2006 Aug 25. PubMed PMID: 16939514.
- Wang SS, Chou NK, Chi NH, Wu IH, Chen YS, Yu HY, Huang SC, Wang CH, Ko WJ, Tsao CI, Sun CD. Heart transplantation under cyclosporine or tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or everolimus. *Transplant Proc.* 2008 Oct;40(8):2607-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.08.072. PubMed PMID: 18929814.
- Groetzner J, Kaczmarek I, Schulz U, Stegemann E, Kaiser K, Wittwer T, Schirmer J, Voss M, Strauch J, Wahlers T, Sohn HY, Wagner F, Tenderich G, Stempfle HU, Mueller-Ehmsen J, Schmid C, Vogeser M, Koch KC, Reichenspurner H, Daebritz S, Meiser B, Reichart B. Mycophenolate and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression improves renal function better than calcineurin inhibitor-reduction in late cardiac transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation.* 2009;87(5):726-33.
- Viganò M, Dengler T, Mattei MF, Poncet A, Vanhaecke J, Vermes E, Kleinloog R, Li Y, Gezahegen Y, Delgado JF; RAD A2411 Study Investigators. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transpl Infect Dis.* 2010 Feb;12(1):23-30. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00448.x. Epub 2009 Sep 9. PubMed PMID: 19744284.
- Wang SS, Chou NK, Chi NH, Huang SC, Wu IH, Wang CH, Yu HY, Chen YS, Tsao CI, Ko WJ, Shun CT. The survival of heart transplant recipients using cyclosporine and everolimus is not inferior to that using cyclosporine and mycophenolate. *Transplant Proc.* 2010 Apr;42(3):938-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.03.002. PubMed PMID: 20430209.
- Wang SS, Chou NK, Chi NH, Huang SC, Wu IH, Wang CH, Yu HY, Chen YS, Tsao CI, Ko WJ, Shun CT. Can cyclosporine blood level be reduced to half after heart transplantation? *Transplant Proc.* 2010 Apr;42(3):930-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.03.014. PubMed PMID: 20430207.
- Potena L, Bianchi IG, Magnani G, Masetti M, Coccolo F, Fallani F, et al. Cyclosporine lowering with everolimus or mycophenolate to preserve renal function in heart recipients: a randomized study. *Transplantation.* 2010 Jan 27;89(2):263-5. PubMed PMID: 20098293.
- Potena L, Rinaldi M, Maiello C, et al. Early vs delayed everolimus in de novo heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(4 Supp):S35.
- Potena L, Prestinenzi P, Bianchi IG, Masetti M, Romani P, Magnani G, et al. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Jun;31(6):565-70. PubMed PMID: 22341702.
- Arora S, Ueland T, Wennerblom B, Sigurdadottir V, Eiskjær H, Bøtker HE, et al. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy--results of a randomized, multicenter trial. *Transplantation.* 2011 Jul;92(2):235-43. PubMed PMID: 21677600.
- Arora S, Erikstad I, Ueland T, Sigurdardottir V, Ekmehag B, Jansson K, Eiskjaer H, Bøtker HE, Mortensen SA, Saunamaki K, Gude E, Ragnarsson A, Solbu D, Aukrust P, Gullestad L. Virtual histology assessment of cardiac allograft vasculopathy following introduction of everolimus - Results of a multicenter trial -NOCTET. *Am J Transplant.* 2012 Oct;12(10):2700-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04234.x. Epub 2012 Sep 7. PubMed PMID: 22958738.
- Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, et al. 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;31:259-65.
- Potena L, Bianchi IG, Magnani G, Masetti M, Coccolo F, Fallani F, Russo A, Grigioni F, Branzi A, Ponticelli C. Cyclosporine lowering with everolimus or mycophenolate to preserve renal function in heart recipients: a randomized study. *Transplantation.* 2010 Jan 27;89(2):263-5. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c42b95. PubMed PMID: 20098293.
- Potena L, Prestinenzi P, Bianchi IG, Masetti M, Romani P, Magnani G, Fallani F, Coccolo F, Russo A, Ponticelli C, Rapezzi C, Grigioni F, Branzi A. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Jun;31(6):565-70. doi: 10.1016/j.healun.2012.01.002. Epub 2012 Feb 15. PubMed PMID: 22341702.
- Kobashigawa J, Ross H, Bara C, Delgado JF, Dengler T, Lehmkuhl HB, Wang SS, Dong G, Witte S, Junge G, Potena L. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013 Apr;15(2):150-62. doi: 10.1111/tid.12007. Epub 2012 Sep 26. PubMed PMID: 23013440.
- Zuckermann A, Wang SS, Ross H, et al. Efficacy and safety of low-dose cyclosporine with everolimus and steroids in de novo heart transplant patients: a multicentre, randomized trial. *J Transplant* 2011;2011:5359-83. 20. Zuckermann A, Keogh A, Crespo-Leiro MG, Mancini D, Vilchez FG, Almenar L, Brozena S, Eisen H, Tai SS, Kushwaha S. Randomized controlled trial of sirolimus conversion in cardiac transplant recipients with renal insufficiency. *American journal of transplantation.* 2012;12(9):2487-97.
- Arora S, Erikstad I, Ueland T, Sigurdardottir V, Ekmehag B, Jansson K, Eiskjaer H, Bøtker HE, Mortensen SA, Saunamaki K, Gude E, Ragnarsson A, Solbu D, Aukrust P, Gullestad L. Virtual histology assessment of cardiac allograft vasculopathy following introduction of everolimus--results of a multicenter trial. *Am J Transplant.* 2012 Oct;12(10):2700-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04234.x. Epub 2012 Sep 7. PubMed PMID: 22958738.
- Arora 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 Mar;31(3):259-65. doi: 10.1016/j.healun.2011.12.010. PubMed PMID: 22333403.
- Kaczmarek I, Zaruba MM, Beiras-Fernandez A, Reimann R, Nickel T, Grinninger C, Sadoni S, Hagl C, Meiser B. Tacrolimus with mycophenolate mofetil or sirolimus compared with calcineurin inhibitor-free immunosuppression (sirolimus/mycophenolate mofetil) after heart transplantation: 5-year results. *Journal of heart and lung transplantation.* 2013;32(3):277-84.

- Bara C, Dengler T, Hack MA, Ladenburger S, Lehmkühl HB. A 1-year randomized controlled study of everolimus versus mycophenolate mofetil with reduced-dose cyclosporine in maintenance heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2013 Jul-Aug;45(6):2387-92. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.03.032. PubMed PMID: 23953553.
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003 Aug 28;349(9):847-58. PubMed PMID: 12944570.
- Eisen H, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomised, multicentre trial. *Am J Transplant* 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12181>. [Epub ahead of print].
- Kobashigawa JA, Pauly DF, Starling RC, Eisen H, Ross H, Wang SS, Cantin B, Hill JA, Lopez P, Dong G, Nicholls SJ; A2310 IVUS Substudy Investigators. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the Everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. *JACC Heart Fail.* 2013;1(5):389-99.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ⁱ Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009;94(1 supl.1):e16-e73.
- ⁱⁱ International Registry on Organ Donation and Transplantation. [Internet]. Disponível em: <http://www.irodat.org>. Acesso 23/09/2015.
- ⁱⁱⁱ Associação Brasileira de Transplantes de Órgão. Registro Brasileiro de Transplantes. [Internet]. Brasil; Ano XX, nº4; 2014. Disponível em: <http://www.abto.org.br>. Acesso 23/09/2015.
- ^{iv} Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Levvey BJ, Meiser B, Yusen RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33(10):996-1008.
- ^v Alonso-Pulpón L, Segovia J, Gómez-Bueno M, García-Pavía P. Heart transplantation: organisational aspects and current trends in immunosuppression--a view from Spain. *Heart.* 2012 Jun;98(11):878-89. PubMed PMID: 22581737. eng.
- ^{vi} Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(6):1833-8.
- ^{vii} Jarcho JA. Fear of rejection--monitoring the heart-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2010 May;362(20):1932-3. PubMed PMID: 20413601. eng.
- ^{viii} 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 Sep;31(6):2519-21. PubMed PMID: 10500697. eng.
- ^{ix} Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1710-20.
- ^x Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32(12):1147-62.
- ^{xi} Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleson MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(5):417-22.
- ^{xii} Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, Drakos SG, Stehlik J, Fisher PW, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(8):781-4.
- ^{xiii} Kfoury AG, Snow GL, Budge D, Alharethi RA, Stehlik J, Everitt MD, et al.. A longitudinal study of the course of asymptomatic antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(1):46-51.
- ^{xiv} Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-Mediated Rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(18):1608-39.
- ^{xv} Berry GJ. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005--2011). *J Heart Lung Transplant* 2011;30: 601-1.
- ^{xvi} Hammond ME, Revelo MP, Miller DV, Snow GL, Budge D, Stehlik J, Molina KM, Selzman CH, Drakos SG, Rami A A, Nativi-Nicolau JN, Reid BB, Kfoury AG. ISHLT pathology antibody mediated rejection score correlates with increased risk of cardiovascular mortality: A retrospective validation analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Mar;35(3):320-5. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.035. Epub 2015 Oct 30. PubMed PMID: 26970471.
- ^{xvii} Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(3):252-69.
- ^{xviii} Waller J, Brook NR, Nicholson ML. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts and treatment. *Transpl Int.* 2003;16(6):367-75.

-
- ^{xix} Ewel CH, Foegh ML. Chronic graft rejection: accelerated transplant arteriosclerosis. *Immunological Reviews*. 1993;134:21-31.
- ^{xx} Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy. Recent developments. *Circulation*. 2008;117(16):2131-41.
- ^{xxi} Calé R, Rebocho MJ, Aguiar C, Almeida M, Queiroz E Melo J, Silva JA. Diagnóstico, prevenção e tratamento da doença vascular do aloenxerto. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(11):721-30.
- ^{xxii} Bacal F, Moreira L, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-year prospective evaluation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(11):1238-44.
- ^{xxiii} Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1532-7.
- ^{xxiv} Pham MX, **Hunt SA, Yeon SB**. Induction and maintenance of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. UpToDate [Internet]. 2015 Literature review current through: Sep 2015. [This topic last updated: Jan 07, 2015. Acesso 23/09/2015.
- ^{xxv} Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, Johnson J, Yeatman L, Wang X, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995; 333 (10):621-7.
- ^{xxvi} Schroeder J, Gao S, Alderman E, Hunt S, Johnstone I, Boothroyd D, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1993; 328 (3):164-70.
- ^{xxvii} Zucker MJ, Baran DA, Arroyo LH, Goldstein DJ, Neacy C, Mele L, et al. De novo immunosuppression with sirolimus and tacrolimus in heart transplant recipients compared with cyclosporine and mycophenolate mofetil: a one-year follow-up analysis. *Transplant Proc*. 2005;37(5):2231-9. PubMed PMID: 15964386.
- ^{xxviii} Mudge GH. Sirolimus and cardiac transplantation: is it the "magic bullet"? *Circulation*. 2007;116(23):2666-8. PubMed PMID: 18056538.
- ^{xxix} Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914-56. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034. PubMed PMID: 20643330. {Ref. Taylor D, Meiser B, Webber S. The international society of heart and lung transplantation guidelines for care of heart transplant recipients - Task Force 2: Immunosuppression and Rejection. Task Force 2.}
- ^{xxx} Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas' disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant* 2005;5:2017-2021.
- ^{xxxi} Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TAD. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients. *Transplantation* 2007;84:441-442.
- ^{xxxii} Mehra MR, Uber PA, Scott RL, Park MH. [Ethnic disparity in clinical outcome after heart transplantation is abrogated using tacrolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression.](#) *Transplantation*. 2002 ;74(11):1568-73.
- ^{xxxiii} Li P, Shuker N, Hesselink DA, van Schaik RH, Zhang X, van Gelder T. Do Asian renal transplant patients need another mycophenolate mofetil dose compared with Caucasian or African American patients? *Transpl Int*. 2014;27(10):994-1004.
- ^{xxxiv} Kovarik JM, Hsu CH, McMahon L, et al. Population pharmacokinetics of everolimus in de novo renal transplant patients: impact of ethnicity and comedications. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:247-254.
- ^{xxxv} Uriel N, Jorde UP, Cotarlan V, et al. Heart transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 667-669.
- ^{xxxvi} Pelletier S, Norman SP, Christensen L, Stock PG, Port FK, Merion RM. Review of transplantation in HIV patients during the HAART era. *Clin Transpl* 2004; 63-82.
- ^{xxxvii} Castel MA, Perez-Villa F, Miro JM. Heart transplantation in HIV-infected patients: More cases in Europe. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1418.

-
- ^{xxxviii} Agüero F, Castel MA, Cocchi S, Moreno A, Mestres CA, Cervera C, Pérez-Villa F, Tuset M, Cartana R, Manzardo C, Guaraldi G, Gatell JM, Miro JM. An update on heart transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Transpl* 2015; Article first published online: 2 NOV 2015 DOI: 10.1111/ajt.13496
- ^{xxxix} Durante-Mangoni E, Andini R, Pinto D, Iossa D, Molaro R, Agrusta F, Casillo R, Grimaldi M, Utili R. Effect of the immunosuppressive regimen on the incidence of cytomegalovirus infection in 378 heart transplant recipients: A single centre, prospective cohort study. *J Clin Virol.* 2015;68:37-42.
- ^{xl} Kobashigawa J, Ross H, Bara C, Delgado JF, Dengler T, Lehmkuhl HB, Wang SS, Dong G, Witte S, Junge G, Potena L. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(2):150-62.
- ^{xli} Hill JA, Hummel M, Starling RC, Kobashigawa JA, Perrone SV, Arizón JM, Simonsen S, Abeywickrama KH, Bara C. A lower incidence of cytomegalovirus infection in de novo heart transplant recipients randomized to everolimus. *Transplantation.* 2007;84(11):1436-42.
- ^{xlii} Higgins R, Kirklin JK, Brown RN, Rayburn BK, Wagoner L, Oren R, et al. To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? *J Heart Lung Transplant.* 2005 Apr;24(4):392-400. PubMed PMID: 15797738.
- ^{xliii} Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD008842. Acesso 23/09/2015.
- ^{xliv} Lexicomp. Basiliximab: Drug information. T2002-91. #89007805. Basiliximab For Injection Rx only Prescribing Information. Disponível na Internet: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113375.pdf>. Acesso em 26/09/2015.
- ^{xlv} Whitson BA, Kilic A, Lehman A, Wehr A, Hasan A, Haas G, Hayes D Jr, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS. Impact of induction immunosuppression on survival in heart transplant recipients: a contemporary analysis of agents. *Clin Transplant.* 2015 Jan;29(1):9-17. doi: 10.1111/ctr.12469. Epub 2014 Dec 12. PubMed PMID:25284138.
- ^{xlvi} Balk AH, Meeter K, Simoons ML, Brouwer RM, Zondervan PE, Mochtar B, Bos E, Weimar W. Polyclonal versus monoclonal rejection prophylaxis after heart transplantation: a randomised study. *Transpl Int.* 1992;5(Suppl 1):S476-9. PubMed PMID: 14621851.
- ^{xlvii} Ladowski JS, Dillon T, Schatzlein MH, Peterson AC, Deschner WP, Beatty L, Sullivan M, Scheeringa RH, Clark WR. Prophylaxis of heart transplant rejection with either antithymocyte globulin-, Minnesota antilymphocyte globulin-, or an OKT3-based protocol. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1993;34(2):135-40. PubMed PMID: 8320247.
- ^{xlviii} Waid TH, Thompson JS, McKeown JW, Brown SA, Sekela ME. Induction immunotherapy in heart transplantation with T10B9.1A-31: a phase I study. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(9):913-6. PubMed PMID: 9322140.
- ^{xlix} Aliabadi A, Grommer M, Cochrane A, Salameh O, Zuckermann A. Induction therapy in heart transplantation: where are we now? *Transplant Int* 2013;26:684.
- ^l Bonaros N, Dunkler D, Kocher A, Imhof M, Grimm M, Zuckermann A, et al. Ten-year follow-up of a prospective, randomized trial of BT563/bb10 versus anti-thymocyte globulin as induction therapy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(9):1154-63. PubMed PMID: 16962480.
- ^{li} Flaman F, Zieroth S, Rao V, Ross H, Delgado DH. Basiliximab versus rabbit anti-thymocyte globulin for induction therapy in patients after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(11):1358-62. PubMed PMID: 17097501.
- ^{lii} Mattei MF, Redonnet M, Gandjbakhch I, Bandini AM, Billes A, Epailly E, et al. Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(7):693-9. PubMed PMID: 17613399.
- ^{liii} Carrier M, Leblanc MH, Perrault LP, White M, Doyle D, Beaudoin D, et al. Basiliximab and rabbit anti-thymocyte globulin for prophylaxis of acute rejection after heart transplantation: a non-inferiority trial. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(3):258-63. PubMed PMID: 17346628.
- ^{liv} Faggian G, Forni A, Milano AD, Chiominto B, Walpoth BH, Scarabelli T, Mazzucco A. Antithymocyte globulin induction therapy in heart transplantation: prospective randomized study of high vs standard dosage. *Transplant Proc.* 2010;42(9):3679-87. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.06.036. PubMed PMID: 21094838.
- ^{lv} Emin A, Rogers CA, Thekkudan J, Bonser RS, Banner NR; Steering Group, UK Cardiothoracic Transplant Audit. Antithymocyte globulin induction therapy for adult heart transplantation: a UK national study. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(7):770-7. doi: 10.1016/j.healun.2011.01.716. Epub 2011 Mar 27. PubMed PMID: 21444210.

-
- ^{lvi} Moller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbruchel DA. Interleukin-2 receptor antagonists as induction therapy after heart transplantation: systematic review with meta-analysis of randomized trials. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(8):835-42. PubMed PMID: 18656795.
- ^{lvii} van Gelder T, Mulder AH, Balk AH, Mochtar B, Hesse CJ, Baan CC, et al. Intragraft monitoring of rejection after prophylactic treatment with monoclonal anti-interleukin-2 receptor antibody (BT563) in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(2):346-50. PubMed PMID: 7779855.
- ^{lviii} van Gelder T, Baan CC, Balk AH, Knoop CJ, Holweg CT, van der Meer P, et al. Blockade of the interleukin (IL)-2/IL-2 receptor pathway with a monoclonal anti-IL-2 receptor antibody (BT563) does not prevent the development of acute heart allograft rejection in humans. *Transplantation*. 1998;65(3):405-10. PubMed PMID: 9484761.
- ^{lix} Hunt SA. Taking heart--cardiac transplantation past, present, and future. *N Engl J Med*. 2006;355(3):231-5. PubMed PMID: 16855261.
- ^{lx} Opelz G, Döhler B, Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;(5):720-728.
- ^{lxi} Crespo-Leiro MG. Calcineurin-inhibitors in heart transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:4018-4020.
- ^{lxii} Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer Jr RM, Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimo and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimo. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:336-345.
- ^{lxiii} Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Yacoub M, Banner NR, et al. European multicenter tacrolimo heart pilot study: three year follow-up. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:249-250.
- ^{lxiv} Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimo versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation*. 2013;95(4):629-34.
- ^{lxv} Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Uso de imunossuppressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes cardíacos. MINISTÉRIO DA SAÚDE – CONITEC. Relatório de Recomendação N^o. 175. Setembro 2015. Disponível na Internet: <http://www.conitec.gov.br/> Acesso 29/09/2015.
- ^{lxvi} Mentz RM Jr, Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimo as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The US multicenter FK506 Study group. *Transplantation* 1998;65:109-113.
- ^{lxvii} Staats CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:13-58.
- ^{lxviii} Kobashigawa JA, Meiser BM. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. *Transplantation* 2005;80:S235-S243.
- ^{lxix} Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, et al. Similar efficacy and safety of enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS, Myfortic) compared With Mycophenolate Mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-Month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:935-941.
- ^{lxx} Figurski MJ, Pawiński T, Goldberg LR, DeNofrio D, Nawrocki A, Taylor DO, et al. Pharmacokinetic monitoring of mycophenolic acid in heart transplant patients: correlation the side-effects and rejections with pharmacokinetic parameters. *Ann Transplant*. 2012;17(1):68-78.
- ^{lxxi} Tett SE, Saint-Marcoux F, Staats CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011;25(2):47-57.
- ^{lxxii} Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:507-515.
- ^{lxxiii} Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation* 2001;74:1662-1665.
- ^{lxxiv} Keogh A. Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation* 2005;79:S45-S46.
- ^{lxxv} O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186-1191.

-
- ^{lxxvi} Eisen HJ, Kobashigawa JA, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:517-525.
- ^{lxxvii} Rodríguez-Serrano M, Sánchez-Lázaro I, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, Portolés-Sanz M, Rivera-Otero M, Salvador-Sanz A. Does the calcineurin inhibitor have influence on cytomegalovirus infection in heart transplantation? *Clin Transplant*. 2014;28(1):88-95.
- ^{lxxviii} Chapman R, Valantine H, Albanell J, Arns WA, Campistol JM, Eisen H, et al. Proliferation signal inhibitors in transplantation: questions at the cutting edge of everolimus therapy. *Transplant Proc* 2007;39:2937-2950.
- ^{lxxix} Raichlin E, Kushwaha SS. Proliferation signal inhibitors and cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:543-550.
- ^{lxxx} Bocchi EA, Ahualli L, Amuchastegui M, Bouillon F, Cerutti B, Colque R, et al. Recommendations for use of everolimus after heart transplantation: results from a Latin-American consensus meeting. *Transplan Proc* 2006;38:937-942. PubMed PMID: 16647515.
- ^{lxxxi} Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa JA, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-858.
- ^{lxxxii} Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt B, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004;110:2694-2700.
- ^{lxxxiii} Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003;108:48-53.
- ^{lxxxiv} Gustafsson F, Ross HJ. Proliferation signal inhibitors in cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:111-116.
- ^{lxxxv} Eisen HJ, Jessup M. Acute cardiac allograft rejection:Treatment. UpToDate [Internet]. 2011;Version 19.2. Acesso 23/09/2015.
- ^{lxxxvi} Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, Hummel M, Loebe M, Weng YG, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(3):316-21. PubMed PMID: 11257558.
- ^{lxxxvii} Jordan S, Vo, A., Peng, A., Toyoda, M., Tyan, D. . Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant*. 2006;6(3):459-66.
- ^{lxxxviii} Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin - indications and mechanisms in cardiovascular diseases. *Autoimmun Rev*. 2008;7(6):445-52. PubMed PMID: 18558360.
- ^{lxxxix} Casadei DH, del C Rial M, Opelz G, Golberg JC, Argento JA, Greco G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation*. 2001;71(1):53-8. PubMed PMID: 11211195.
- ^{xc} Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, Pereira NL. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2064-74. PubMed PMID: 17614978.
- ^{xci} Itescu S, Burke E, Lietz K, John R, Mancini D, Michler R, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide is an effective and safe treatment for sensitized cardiac allograft recipients. *Circulation*. 2002;105(10):1214-9. PubMed PMID: 11889016.
- ^{xcii} Taylor DO, Bristow MR, O'Connell JB, Ensley RD, Olsen SL, Hammond EH, et al. A prospective, randomized comparison of cyclophosphamide and azathioprine for early rejection prophylaxis after cardiac transplantation. Decreased sensitization to OKT3. *Transplantation*. 1994;58(6):645-9. PubMed PMID: 7940682.
- ^{xciii} Costanzo MR, Koch DM, Fisher SG, Heroux AL, Kao WG, Johnson MR. Effects of methotrexate on acute rejection and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16(2):169-78. PubMed PMID: 9059928.
- ^{xciv} Bacal F, Veiga VC, Fiorelli AI, Bellotti G, Bocchi EA, Stolf NA, et al. Treatment of persistent rejection with methotrexate in stable patients submitted to heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(2):141-8. PubMed PMID: 10904287.
- ^{xcv} Costanzo-Nordin MR, Grusk BB, Silver MA, Sobotka PA, Winters GL, O'Connell JB, et al. Reversal of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. *Circulation*. 1988;78(5 Pt 2):III47-57. PubMed PMID: 3052918.

-
- ^{xcvi}Park MH, Starling RC, Ratliff NB, McCarthy PM, Smedira NS, Pelegrin D, et al. Oral steroid pulse without taper for the treatment of asymptomatic moderate cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(12):1224-7. PubMed PMID: 10612382.
- ^{xcvii}Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3256-62. PubMed PMID: 15579530.
- ^{xcviii}Hunt SA, Kouretas PC, Balsam LB, Robbins RC. *Transplante Cardíaco - Braunwald, Tratado de doenças cardíacas*. 7th ed 2006. Disponível na Internet: . Acesso 23/09/2015.
- ^{xcix}Hunt S, Burch M. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients - Task Force 3: Long-term Care of Heart Transplant Recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;August,6.
- ^cUndre NA, Meiser BM, Uberfuhr P, Reichart B, Stevenson P, Schäfer A, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in primary orthotopic heart transplant patients. *Transplant Proc*. 1998;30(4):1112-5. PubMed PMID: 9636451.
- ^{ci}Crespo-Leiro MG. Tacrolimus in heart transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1981-3. PubMed PMID: 12962869.
- ^{cii}Teebken OE, Strüber M, Harringer W, Pichlmaier MA, Haverich A. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine and azathioprine in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002;34(4):1265-8. PubMed PMID: 12072335.
- ^{ciiii}Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(1):13-58. PubMed PMID: 17201457.
- ^{civ}Seebacher G, Weigel G, Griesmacher A, Mallinger R, Zuckermann A, Grimm M, et al. One and a half years of experience with mycophenolate mofetil (Cellcept) in cardiac transplantation: a prospective, randomized study. *Transplant Proc*. 1999;31(8):3291-3. PubMed PMID: 10616480.
- ^{cv}Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizon Del Prado JM, Pulpon LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant*. 2006;6(6):1387-97. PubMed PMID: 16686762.
- ^{cvi}Guthery SL, Pohl JF, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman FC, Balistreri WF, et al. Bone mineral density in long-term survivors following pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9(4):365-70. PubMed PMID: 12682887.
- ^{cvii}Shane E, Adesso V, Namerow PB, McMahon DJ, Lo SH, Staron RB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2004;350(8):767-76. PubMed PMID: 14973216.
- ^{cviii}Costa AF, Picon PD, Amaral KM. Osteoporose. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas [Internet]*. 2002. Disponível na Internet: <http://www.conitec.gov.br>. Acesso 23/09/2015.
- ^{cix}Starling RC, Hare JM, Hauptman P, McCurry KR, Mayer HW, Kovarik JM, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in heart transplant recipients based on exposure-effect modeling. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2126-31. PubMed PMID: 15575918.
- ^{cx}Hunt J, Lerman M, Magee MJ, Dewey TM, Herbert M, Mack MJ. Improvement of renal dysfunction by conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1863-7. PubMed PMID: 16297793.
- ^{cxii}Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit*. 2005;27(5):666-76. PubMed PMID: 16175142.
- ^{cxiii}Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(9):1297-304. PubMed PMID: 16143248.
- ^{cxiiii}Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jan;28(1):58-66. doi: 10.1016/j.healun.2008.10.004. Epub 2008 Dec 4. PubMed PMID: 19134532.
- ^{cxv}Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Glud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;66(12):1177-87. doi:10.1007/s00228-010-0902-6. Epub 2010 Sep 30. Review. PubMed PMID: 20882273.
- ^{cxvi}Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimo with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant* 2006;6:1243-1245.

-
- ^{cxvi}Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimo vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant* 2006;6:1387-1397.
- ^{cxvii}Mentz RM Jr, Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimo as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The US multicenter FK506 Study group. *Transplantation* 1998; 65: 109-113.
- ^{cxviii}De Bonis M, Reynolds L, Barros J, Madden BP. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 690-95.
- ^{cxix}Onsager DR¹, Canver CC, Jahania MS, Welter D, Michalski M, Hoffman AM, Mentzer RM Jr, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999 May;18(5):448-55.
- ^{cxx}Zuckerman A, Aliabadi AZ. Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation, *Tranplant Int* 2009;22:78-89.
- ^{cxxi}Zakliczynski M, Nozynski J, Kocher A, Lizak MK, Zakliczynska H, Przybylski R, et al. Surgical wound-healing complications in heart transplant recipients treated with rapamycin. *Wound Rep Reg* 2007;15:316-321.
- ^{cxvii}Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, Jansson K, Solbu D, Sigurdardottir V, Arora S, Dellgren G, Gullestad L;SCHEDULE Investigators. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *Am J Transplant*. 2014;14(8):1828-38.
- ^{cxviii}Rothenburger M, Zuckermann A, Bara C, Hummel M, Strüber M, Hirt S. Recommendations for the use of everolimus (certican) in heart transplantation: results from the second German–Austrian certican consensus conference. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:305–311.
- ^{cxxiv}Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant*. 2013;13(5):1203-16.
- ^{cxv}Kobashigawa JA, Pauly DF, Starling RC, Eisen H, Ross H, Wang SS, Cantin B, Hill JA, Lopez P, Dong G, Nicholls SJ;A2310 IVUS Substudy Investigators. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the Everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. *JACC Heart Fail*. 2013;1(5):389-99.