

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE CARDÍACO 1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas na base de dados Medline/Pubmed, Embase e Biblioteca Cochrane. A data da última atualização da busca foi 8 de maio de 2013.

Na base de dados Medline/Pubmed foi realizada busca com os unitermos "Heart Transplantation" [Mesh] AND "Immunosuppression" [Mesh]. Esta busca restringiu-se a artigos em humanos e dos tipos ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisões sistemáticas resultando em 115 artigos. Destes, foram excluídos 55 por não estarem relacionados à imunossupressão. Os artigos utilizados neste Protocolo incluíram 14 estudos clínicos randomizados relacionados à imunossupressão no transplante cardíaco e estudos que privilegiaram desfechos de rejeição aguda, sobrevida e doença vascular do enxerto.

Na base de dados da Cochrane, utilizando-se os termos "Heart Transplantation" AND "Immunosuppression" foram localizadas 28 revisões sistemáticas completas, sendo que destas nenhuma tratava de imunossupressão em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

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-análises, revisões da Cochrane, revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados e randomizados, resultando em 276 artigos. Foram utilizados os mesmos critérios de inclusão e exclusão, sendo incluídos 59 artigos neste Protocolo, dos quais 32 eram estudos clínicos controlados de maior ou menor porte, sendo que apenas dois coincidem com os incluídos na busca do Pubmed.

Além disso, foram incluídos na revisão outros artigos conhecidos pelos autores e o UpToDate 19.2.

2. INTRODUÇÃO

O transplante cardíaco é o tratamento estabelecido e definitivo para os pacientes com insuficiência cardíaca (IC) refratária ou em estágio final cuja terapêutica clínico-farmacológica foi esgotada. Uma imunossupressão ótima é necessária para prevenir a morbimortalidade associada à rejeição do enxerto, ao mesmo tempo em que minimiza os efeitos adversos dos medicamentos imunossupressores. O objetivo é aumentar a sobrevida dos pacientes selecionados, que atualmente excede 85% em 1 ano e gira em torno de 50% em 10 anos (1-6).

A principal causa etiológica que leva ao transplante cardíaco no adulto tem mudado na última década, de uma divisão igualitária entre miocardiopatia isquêmica e não isquêmica para uma proporção significativamente maior de doentes não isquêmicos: 53,3% vs 37,7% dos transplantes realizados no mundo entre 2005 e 2008 (7).

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, as neoplasias malignas, com um percentual de 22%, e a doença vascular do enxerto (DVE), com 30%, são as principais causas de morte (1,8). Tardamente, 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%, diabete mérito (DM) (4,9,10).

A preocupação clínica fundamental com os pacientes submetidos a um transplante cardíaco é o risco de rejeição do enxerto. Embora os novos esquemas imunossupressores tenham reduzido substancialmente a incidência de rejeição, de 25% a 80% dos receptores vão apresentar pelo menos um episódio de rejeição que necessitará tratamento durante o primeiro ano após o implante. A rejeição aguda é a causa de 12% das mortes que ocorrem entre o primeiro mês e o primeiro ano após a cirurgia (11,12).

Os esquemas imunossupressores podem ser classificados como de indução, manutenção e rejeição/resgate (aguda, celular e 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 (13):

1º - A reatividade imune e a tendência à rejeição do enxerto são maiores nos primeiros três meses do implante e diminuem com o tempo (14,15). 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, sem sobreposição de toxicidades, sempre que possível, ao invés de doses mais altas de poucos fármacos mais potentes.

3º - Evita-se imunossupressão intensa que leve a muitos efeitos indesejáveis e maior susceptibilidade a infecções e neoplasias malignas (13).

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

A manutenção é utilizada por toda a vida dos pacientes e previne tanto a rejeição aguda quanto a crônica.(3) (16) Nesta fase, procura-se associar medicamentos que também façam a prevenção da DVE ou rejeição crônica do enxerto. (1)

A rejeição celular aguda permanece sendo o problema mais importante que impede a sobrevida em longo prazo destes pacientes, ocorrendo mais comumente nos primeiros 3 meses do transplante. A rejeição humoral aguda, mediada por anticorpos, ocorre na primeira semana ou no máximo em 30 dias após o transplante 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 é rápida e associada à disfunção do enxerto, devendo ser tratada com os agentes imunossupressores de resgate de forma agressiva. (10) (11) (12) (14) (17)

O objetivo dos esquemas imunossupressores é prevenir ou tratar a rejeição do enxerto, minimizando 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. (18)

Conforme dados do Sistema Nacional de Transplantes, foram realizados, no Brasil, 160 transplantes cardíacos em 2011 e 227 em 2012, sendo, respectivamente, 142 e 178 pelo SUS.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Z94.1 Coração transplantado
- T86.2 Falência ou rejeição de transplante de coração
- Z94.3 Coração e pulmões transplantados

4. DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Classicamente, existem bem documentados três tipos principais de falência ou rejeição de transplante de coração: rejeição hiperaguda, aguda e crônica.

4.1.1. REJEIÇÃO HIPERAGUDA

Resulta na falência do enxerto nas primeiras 24 horas após o implante devido à presença de anticorpos pré-formados na circulação do receptor, geralmente contra moléculas HLA classe I ou ABO. A compatibilidade ABO é um parâmetro absoluto, pois a rejeição hiperaguda pode ocorrer em minutos, quando o transplante ocorre por meio das barreiras ABO. Esta rejeição é um processo que leva à isquemia e necrose difusa do enxerto, quase sempre fatais. O diagnóstico é de exclusão e pelos achados ao exame anatomopatológico. É um quadro dramático e, atualmente, infrequente. O dano ao enxerto é gravíssimo e ocorre no momento do transplante. O tratamento deve ser iniciado imediatamente, preferencialmente na sala cirúrgica (10,19).

Para a detecção dos anticorpos pré-formados, o soro de um potencial receptor de transplante é testado contra um painel de antígenos HLA representativos. O percentual de reatividade representa o PRA - painel de anticorpos reativos e define o grau de sensibilização do paciente. Para receptores pré-sensibilizados ou com PRA acima de 10%, indicando níveis elevados de pré-sensibilização ao HLA (em geral por transfusões prévias ou gestações), uma prova cruzada (crossmatch) prospectiva é necessária, quando o soro do receptor é testado contra os linfócitos do doador (utilizando a técnica da linfocitotoxicidade dependente de complemento). Uma prova cruzada positiva detecta a presença de anticorpos específicos contra o HLA do doador. Neste caso, a rejeição hiperaguda é provável, e o órgão doado não pode ser aceito para aquele receptor. Desta forma, este tipo de reação se tornou muito rara. Este teste requer de 5 a 6 horas para ser realizado e só pode ser feito se doador-receptor estiverem muito próximos. Tem sensibilidade limitada e pode não detectar baixos títulos de anticorpos (10,20).

Uma nova técnica, recentemente desenvolvida, é altamente sensível e baseada na citometria de fluxo (Luminex). Pelo uso de antígenos HLA purificados, permite a detecção e caracterização dos anticorpos presentes no soro do receptor. Uma vez definida a especificidade dos anticorpos, sabe-se contra quais antígenos HLA estes são dirigidos. Assim, quando há um doador, tipifica-se seu HLA e pode-se prever o sucesso do crossmatch prospectivo: na ausência de anticorpos específicos para os antígenos incompatíveis do doador, o crossmatch será negativo. Este processo constitui o crossmatch virtual (10).

4.1.2. REJEIÇÃO AGUDA

Apesar dos avanços na imunossupressão, 20% a 40% dos receptores de transplante cardíaco vão apresentar pelo menos um episódio de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante. Os episódios são mais comuns nos primeiros seis meses e são, predominantemente, do tipo celular, mediado por células T. Podem ser de origem humoral, mediada por anticorpos, em 10% dos pacientes, quando ocorrem mais precocemente. As rejeições mistas podem coexistir em 25% dos episódios de rejeição aguda. A rejeição humoral raramente ocorre após os seis meses do transplante. A celular é menos frequente após os doze meses do enxerto. Rejeição ser suspeitada em qualquer receptor que apresente insuficiência cardíaca não explicada. Outros sintomas que podem sugerir rejeição aguda são febre, sintomas gripais, fadiga, cansaço, artralhas, dispneia e congestão pulmonar (19,20).

4.1.3. REJEIÇÃO CRÔNICA (DVE)

A doença vascular do enxerto (DVE) manifesta-se como o desenvolvimento acelerado de doença arterial coronariana limitada ao enxerto e é a maior causa de morte nos pacientes que sobrevivem além de um ano após o transplante. É uma doença de padrão obliterativo, anatomicamente difusa e rapidamente progressiva. Sua etiologia é complexa e deve envolver uma inter-relação entre fatores imunológicos (HLA), infecciosos (citomegalovírus-CMV, entre outros) e fatores como hiperlipidemia, diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e outros (20). A repetição dos episódios de rejeição aguda e a sua gravidade contribuem para o desenvolvimento desta condição (15,21). A DVE é responsável por uma significativa proporção de mortes após o transplante e a sua contribuição para a mortalidade cresce com o tempo de enxerto. Houve uma pequena diminuição de 2% a 4% na incidência cumulativa de DVE em pacientes transplantados entre 2001 e junho de 2009 comparados com aqueles transplantados entre abril de 1994 e 2000 (p<0,0001). Apesar da melhora, a incidência continua elevada: 20% em 3 anos após o transplante, 30% em 5 anos e 45% em 8 anos à arteriografia coronariana (7). Estudo brasileiro observou 13,6% de DVE no 1º ano pós-transplante e aumento progressivo chegando a 44,4% até o 5º ano. As necrópsias detectaram 83,3% de sinais de obstrução de coronárias enquanto a angiografia mostrava apenas 33,3%, confirmando que a lesão coronária é superior àquela observada nos estudos cineangiográficos (22).

O diagnóstico clínico precoce de DVE é dificultado pela desnervação do enxerto, com pacientes sem angina, evoluindo de forma silenciosa, podendo apresentar como primeira manifestação clínica infarto ou morte súbita. As biópsias com rejeição moderada apresentam quadro clínico frustrante, sem repercussão hemodinâmica em 90% das vezes, sugerindo um período de função cardíaca normal depois que a rejeição celular se iniciou, dando tempo para o início do tratamento antes que comece a deterioração funcional (23).

As manifestações tardias podem ser de insuficiência cardíaca (IC) esquerda ou direita ou redução da fração de ejeção. Os pacientes podem experimentar sintomas gerados pela isquemia e IC, como dispneia, arritmias ou baixo débito. O diagnóstico diferencial é com rejeição aguda celular ou humoral. A natureza difusa da doença faz com que o uso da revascularização padrão seja, no máximo, paliativo. O prognóstico após eventos clínicos é ruim, com sobrevivência de 18% a 20% após um ano da isquemia. A única terapia definitiva que se mostrou eficaz na reversão da doença é o retransplante, cujo prognóstico de sobrevivência geral é levemente menor do que para o primeiro transplante. Fica assim claro que a prevenção da DVE, muito mais que seu tratamento, é o método mais eficaz para prolongar a vida destes pacientes, tratando-se a dislipidemia, a HAS, a DM, o tabagismo e a sobrecarga de peso, se presentes (1,10,20,21,24).

A DVE é um fator de risco em longo prazo para mortalidade, mas o diagnóstico traz um fator de risco em curto prazo - aproximadamente 10% dos pacientes morrem após 12 meses da sua ocorrência (25).

4.2. DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

4.2.1. REJEIÇÃO HIPERAGUDA

Na classificação da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão de 2010 (ISHLT) o diagnóstico de rejeição hiperaguda mediada por anticorpos tem as seguintes características histológicas na biópsia: dano capilar miocárdico com acúmulo de macrófagos e trombos no intravascular, edema intersticial, hemorragia e infiltração neutrofilica peri-capilar. Coloração positiva para presença de anticorpos por técnicas de imunofluorescência ou imunoperoxidase dentro dos capilares incluindo imunoglobulinas (IgG, IgM ou IgA), complemento (C4d, C3d ou C1q) e CD68 dos macrófagos (12,19).

4.2.2. REJEIÇÃO AGUDA

A rejeição celular aguda do enxerto e a necessidade de maior imunossupressão são detectadas pela clínica, por ecocardiografias ou por biópsias endomiocárdicas seriadas do ventrículo direito de rotina durante o primeiro ano. Geralmente é feita sob orientação fluoroscópica, com biótipo por abordagem percutânea a partir de acesso intra-vascular. Os achados histológicos são graduados usando-se a nomenclatura da ISHLT revisados em 2004 para a rejeição celular aguda (10,12,19,20):

- Grau 0: sem rejeição - ausência de infiltrado inflamatório;
- Grau 1R, leve: infiltrado intersticial ou perivascular, geralmente discreto, sem dano celular ou com foco único de dano de cardiomiócitos;
- Grau 2R, moderado: infiltrado inflamatório multifocal com 2 ou mais focos de dano de cardiomiócitos; e
- Grau 3R, grave: infiltrado inflamatório difuso, geralmente com presença de neutrófilos associado a dano de cardiomiócitos multifocal, com ou sem edema, hemorragia ou vasculite.

Recomenda-se que toda a biópsia endomiocárdica seja classificada como negativa (AMR 0) ou positiva (AMR 1) para a rejeição aguda mediada por anticorpos baseado nos achados histopatológicos. Para o diagnóstico definitivo há necessidade dos achados imunopatológicos e de quadro clínico compatível (10,26).

A biópsia é um procedimento invasivo associado a pequeno, porém relevante risco clínico potencial de complicações, além de diferentes graus de dor e ansiedade causadas aos pacientes (11). No entanto, é bem tolerada e permanece o método padrão de monitoração. As complicações são geralmente leves e incluem pneumotórax, distúrbios de ritmo passageiros e, raramente, perfuração cardíaca ou regurgitação tricúspide por ruptura de cordão (20).

O ecocardiograma com doppler colorido ou tecidual tem papel fundamental e mostra redução da fração de ejeção em pacientes assintomáticos ou com sintomas, redução da função diastólica; espessura da parede posterior e do septo e a massa do ventrículo esquerdo aumentadas e contratilidade miocárdica reduzida (27).

O diagnóstico histopatológico da rejeição aguda humoral baseia-se nos achados de lesão à microcirculação, com edema e proeminência das células endoteliais, eventual desnudamento capilar, infiltrado inflamatório perivascular, edema intersticial, podendo haver focos de hemorragia. A luz capilar apresenta-se repleta por macrófagos e podem existir trombos de fibrina em casos graves. Estes achados devem ser confirmados por pelo menos uma das seguintes alterações imunopatológicas: detecção de imunoglobulinas (IgG, IgM ou IgA) e deposição de complemento em capilares; detecção de macrófagos na luz capilar; detecção da fração C4d do complemento na luz capilar. Estes achados podem aparecer na biópsia miocárdica, mas necessariamente não significam rejeição humoral clínica ou que necessite tratamento. O diagnóstico definitivo depende da demonstração de anticorpos circulantes, disfunção do enxerto e de quadro clínico compatível (10,19).

O Pannel de Reação de Anticorpos (PRA) avalia a rejeição humoral e positivamente após o transplante de coração e é indicativo de rejeição mediada por anticorpos, mesmo quando a biópsia é negativa. PRA acima de 10% indica rejeição humoral aguda que tem maior gravidade, pior prognóstico e evolui para DVE. Quando acompanhada de comprometimento hemodinâmico, a mortalidade vai de 12% a 33% para um seguimento médio de 15 a 69 meses.(10,20,28,29).

O uso da proteína C reativa, da troponina I ou T ou do peptídeo natriurético (BNP) no sangue periférico para monitorar a rejeição aguda do enxerto não é definitivo, apesar de alguns trabalhos apontarem o seu valor como marcadores do processo de rejeição, em conjunto ou isoladamente (19,30-33).

4.2.3. REJEIÇÃO CRÔNICA (DVE)

A cineangiocoronografia (caterismo cardíaco) tem menor sensibilidade para o diagnóstico da DVE do que para a aterosclerose clássica, pois a primeira caracteriza-se pelo espessamento difuso, concêntrico e longitudinal da íntima dos vasos do enxerto, com remodelamento vascular (8,34). No entanto, pela sua ampla disponibilidade, continua sendo o método de escolha para o diagnóstico e acompanhamento da DVE, apesar de subestimar a real gravidade da vasculopatia (21). Deve ser realizado uma vez ao ano, com o objetivo de rastrear a doença sem aguardar os sintomas (1).

A ultrassonografia vascular (IVUS) é uma técnica mais sensível para o diagnóstico precoce da DVE e é considerada o padrão-ouro atualmente, porém não realizada na prática clínica. Enquanto a angiografia detecta DVE em 10% a 20% no 1º ano, a IVUS detecta espessamento anormal da íntima em 50% dos pacientes neste período (20,21,34).

O ecocardiograma de estresse com dobutamina, a cintilografia miocárdica perfusional e a ergometria são úteis como substitutos da cineangiografia após cinco anos do transplante ou quando há insuficiência renal relevante e risco de nefropatia pelo contraste (1,19). Dos métodos diagnósticos não invasivos, o ecocardiograma de estresse com dobutamina tem se mostrado o mais aceito para o diagnóstico da DVE, como o mais útil em predir os pacientes com maiores riscos de eventos cardiovasculares nos seguimento tardio, pelo seu alto valor preditivo negativo. Este exame, feito anualmente, serve para triar pacientes que necessitarão de estudos angiográficos e, consequentemente, aqueles de maior risco que deverão ser submetidos a intervenções ou mudanças terapêuticas (10).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

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

8. CASOS ESPECIAIS

Serão considerados casos especiais:

- CRIANÇAS E ADOLESCENTES (do período neonatal até os 19 anos de idade incompletos): Vários detalhes devem ser lembrados nesta população. Recomenda-se monitorar a rejeição por ecocardiografias para evitar as biópsias endomiocárdicas múltiplas e possíveis danos estruturais. Os níveis terapêuticos de tacrolimo (TAC) e ciclosporina (CsA) são comparáveis aos dos adultos, mas podem ser um pouco menores naqueles com baixo risco (não sensibilizados, sem episódios de rejeição), monitorando pelos níveis séricos destes medicamentos. Os esquemas para crianças e adolescentes devem incluir sempre um inibidor da calcineurina, sendo TAC preferido frente a alto risco imunológico. Na terapia de manutenção, a imunoglobulina antitímócito é utilizada para evitar ou minimizar o uso de corticoide e diminuir episódios de rejeição na fase precoce, o que é recomendado neste Protocolo (10,19).

- PACIENTES SENSIBILIZADOS (por exemplo múltiparas, pacientes em uso de dispositivos de assistência ventricular ou com transplante prévio): Deve-se realizar história completa da sensibilização destes pacientes e avaliar o risco de rejeição do enxerto mediada por anticorpos de cada um. Teste PRA acima de 10% indica alossensibilização relevante e levanta a possibilidade de terapias para diminuir esta sensibilização e minimizar a incompatibilidade doador/receptor (imunoglobulina IV, plasmáfereze, esplenectomia, por exemplo) (10,19).

- MULHERES, CRIANÇAS E ADOLESCENTES: Recomenda-se a utilização de tacrolimo como primeira opção, já que ele não causa hiperplasia de gengiva nem hirsutismo e, portanto, melhoraria a qualidade de vida e a aderência ao tratamento destes pacientes (1,35,36).

- PACIENTES COM REATIVAÇÃO DE DOENÇA DE CHAGAS: caracterizada por presença de parasitas no sangue periférico ou nas biópsias endomiocárdicas, com ou sem disfunção ventricular, ou reação em cadeia de polimerase (PCR) positiva para a Doença de Chagas deverão ter a dose de ácido micofenólico diminuída pela metade antes da suspensão ou trocada para azatioprina (AZA) (37,38).

- PACIENTES NEGROS: Os receptores negros de transplante cardíaco necessitam de doses mais altas de ácido micofenólico do que os de outras etnias (3 g versus 2 g) para apresentarem taxas de rejeição comparáveis (26). Também o everolimo (EVL) pode requerer doses mais altas, sendo por isso a monitorização do nível sérico recomendada (39). No entanto, os dados de literatura são limitados para qualquer recomendação específica com relação a dose maior de everolimo em pacientes negros.

- PACIENTES COM TRANSPLANTE CORAÇÃO/PULMÃO: Apesar do pequeno número de transplantes realizados, ainda é a única opção para alguns pacientes com doença cardio-pulmonar em estágio final (hipertensão arterial pulmonar idiopática, doenças graves do parênquima pulmonar, doença cardíaca congênita complicada por síndrome de Eisenmenger e fibrose cística, por exemplo). A preferência por transplante pulmonar único ou duplo reduziu marcadamente este procedimento. A conduta pós-operatória é semelhante ao dos receptores de transplante pulmonar, com monitorização dos testes de função pulmonar, radiografias de tórax e broncoscopias com biópsias. A rejeição aguda acontece com frequência no enxerto pulmonar e infrequentemente no enxerto cardíaco, de forma que a biópsia endomiocárdica não é recomendada de rotina como é o caso da biópsia do pulmão. A rejeição crônica do enxerto cardíaco (DVE) é diagnosticada em apenas 10% destes receptores, enquanto a rejeição pulmonar, manifestada pela síndrome da bronquiólite obliterante, acontece em quase metade dos transplantados em cinco anos, julgando a sobrevida ao longo prazo. A sobrevida em 3 meses é de 73%, em um ano de 68%, em cinco anos de 49,7% e em dez anos de 37,7%, segundo o registro da ISHLT de 2011 (40).

- PACIENTES COM TRANSPLANTE CORAÇÃO/RIM: No passado, pacientes com insuficiência cardíaca em estágio final associada à insuficiência renal não eram candidatos ao transplante cardíaco. Mais de 30% dos receptores de transplante cardíaco isolado têm uma taxa estimada de filtração glomerular (FGe) menor de 45 mL/min. Com os avanços nas técnicas operatórias e cuidados peri-operatórios, o transplante combinado pode ser oferecido a pacientes selecionados desta população, com resultado de sobrevida melhor do que no transplante isolado. Para tanto, um estudo foi realizado para definir as características pré-transplante dos receptores que ajudasse a predir a sobrevida pós-transplante coração/rim com máximo benefício, pela estratificação de risco dos pacientes por meio de um escore. Da população estudada - 19.373 receptores de transplante de coração -, apenas 1,4% (274) foram receptores de transplante coração/rim. Os fatores de risco associados a uma pior sobrevida após o transplante duplo foram: história de doença vascular periférica (peso baseado em risco relativo de 4), receptor com idade maior do que 65 anos (peso de 3,5), insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica (peso de 2), uso de dispositivo de assistência ventricular até o transplante (peso de 2), dependência de diálise no momento do transplante (peso de 2,5). O escore de risco foi o total dos pesos dos fatores de risco individuais apresentados. Alto risco se escore igual ou maior do que 7, risco moderado se escore entre 4 - 6 e baixo risco se escore menor que 4. A sobrevida em um ano dos pacientes pertencentes ao grupo de alto risco foi de 61,9%; ao de risco moderado foi de 74,1% e ao de baixo risco foi de 93,2%. Concluíram que, entre os pacientes com insuficiência renal (FGe abaixo de 33mL/min) e insuficiência cardíaca combinadas, aqueles classificados como de baixo risco devem ser transplantados duplamente, enquanto naqueles com alto risco não ficou demonstrado benefício do transplante duplo sobre o isolado de coração. (41)

9. TRATAMENTO

9.1 TERAPIA DE INDUÇÃO

A melhor definição para terapia de indução é qualquer tratamento imunossupressor (além dos esteroides) usado de maneira profilática - antes do início da rejeição - antes ou logo após o transplante, que não faça parte do esquema de manutenção (42).

A estratégia é 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 do dano inflamatório, do processo de alo-reconhecimento e do desenvolvimento da resposta imune. Ao mesmo tempo, proteger a função renal e hepática, pois a indução permite retardar o início de altas doses de ciclosporina (CsA) ou tacrolimo (TAC) neste período, além de permitir flexibilizar as doses de glicocorticoides, podendo poupar o seu uso ou diminuir as doses logo após a cirurgia (13,25,43-45).

Os medicamentos de indução padrão incluem imunoglobulinas antitímócito policlonais (timoglobulina de coelho) e o anticorpo monoclonal (basiliximabe), com recomendações para uso baseadas em análises retrospectivas, devido à escassez de estudos controlados nesta área.

Outros fármacos utilizados na indução são os antagonistas dos receptores da IL-2 (basiliximabe). Todos estes anticorpos afetam diferentes alvos, predominantemente nos linfócitos T. Os antagonistas dos receptores da IL-2 (IL-2Ra) promovem uma imunossupressão mais específica, pois inibem apenas células IL-2-dependentes, sem depletar os demais linfócitos (13,46-48).

O uso peri-operatório de imunoglobulina antitímócito (nos primeiros 7 dias após o enxerto) cresceu nos últimos anos, sendo utilizado em 54% dos transplantados cardíacos nos primeiros 6 meses de 2009 de acordo com o 27º registro oficial da ISHLT de 2010 (49). A maioria dos pacientes recebeu IL-2Ra (27% dos transplantes) ou imunoglobulinas antitímócito (23%) nos procedimentos em 2009, nos diferentes centros ao redor do mundo (25).

Evitar os efeitos deletérios em longo prazo dos corticoides é também um dos objetivos das estratégias do uso da indução (50).

Poucos estudos randomizados comparativos foram realizados entre os diferentes medicamentos imunossupressores, não havendo evidências consistentes para sustentar o uso de qualquer um deles em detrimento de outro (44,46,47,49,51).

Mesmo com a combinação sinérgica entre ciclosporina e um IL-2Ra (BT563) a partir do 1º dia pós-transplante, tem-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 são responsáveis pela ativação da cascata da rejeição (52,53).

Após mais de 40 anos do transplante cardíaco, 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 pobre. Algumas populações parecem se beneficiar da mesma, mas os resultados são especulativos já que pode ser devido a uma melhor sobrevida ao longo prazo (26,54,55).

Portanto, este Protocolo indica tratamento de indução com imunoglobulina antitímócito (ATS) ou antagonistas dos receptores da IL-2 apenas para pacientes de alto risco com uma das seguintes características (10,42):

- 1 - Negros com menos de 25 anos e com PRA acima de 10%;
- 2 - Negros com menos de 40 anos, PRA acima de 10% e com dispositivo de assistência ventricular (DAV) há mais de seis meses;
- 3 - Pacientes de etnia não negra com menos de 35 anos, PRA acima de 10% e com DAV há mais de seis meses;
- 4 - Pacientes PRA acima de 10%;
- 5 - Pacientes com insuficiência renal (IR) ou maior probabilidade de IR (idade avançada, filtração glomerular abaixo de 40 ml/min/1,73m², portadores de DM ou HAS); e
- 6 - Pacientes com presença de títulos elevados de anticorpos doador-específico, pela técnica de luminex.

Para pacientes com baixo risco recomenda-se corticoide e iniciar com medicamentos de manutenção. Pacientes que não se enquadram nos critérios acima descritos, para maior risco de rejeição, deverão receber no pré-operatório micofenolato de mofetila ou sódico, ou azatioprina e corticosteroide endovenoso, a ser iniciado no intra-operatório.

9.2 TERAPIA DE MANUTENÇÃO

A terapia imunossupressora de manutenção procura inibir seletivamente a ativação e a proliferação dos linfócitos. Esta seletividade aumentou marcadamente a sobrevida dos pacientes transplantados pela diminuição da incidência das infecções oportunistas letais e dos episódios de rejeição. É importante identificar o menor nível eficaz de imunossupressão para evitar a toxicidade desta terapia. A maioria dos protocolos emprega um esquema com três medicamentos associando um inibidor da calcineurina (CsA ou TAC), um agente antimetabólico (micofenolato de mofetila - MMF ou azatioprina - AZA) e glicocorticoide, este em doses que vão sendo gradualmente diminuídas durante o primeiro ano. Modificações desta terapia, utilizando outras classes de 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 (8,13,56). Uma nova classe de medicamentos conhecida como inibidores do sinal da proliferação (ISP) ou inibidores da rapamicina (mammalian target of rapamycin - mTOR inhibitors) está sendo usada em pacientes selecionados. Os dois medicamentos deste grupo são o sirolimo (SRL) e o everolimo (EVL) (8,13).

Apesar dos avanços nas últimas décadas no prognóstico dos transplantados cardíacos graças à melhora dos imunossupressores, a combinação mais vantajosa de agentes ainda não foi estabelecida. O esquema triplice de manutenção diminui tanto a incidência quanto a gravidade dos episódios de rejeição no pós-transplante (57).

No intuito de se estabelecer o melhor esquema terapêutico, um estudo randomizado prospectivo, com 343 pacientes, comparativo entre três protocolos diferentes de imunossupressores foi realizado para avaliar eficácia e segurança clínica. Os pacientes foram randomizados para receber esteroides com TAC + SRL ou TAC + MMF ou CsA + MMF. A indução foi usada conforme a prática das diferentes instituições. Os desfechos primários não foram alcançados, ou seja, os resultados não mostraram diferença na incidência de rejeição grau igual ou maior do que 2R ISHLT ou na rejeição com comprometimento hemodinâmico que necessitasse tratamento em 6 e 12 meses entre os três grupos. Entre os desfechos secundários incluíram-se sobrevidas do enxerto e do paciente em 12 meses, incidência de rejeição em 12 meses, tempo para o primeiro episódio de rejeição, número de pacientes necessitando tratamento para rejeição em 6 ou 12 meses, número de rejeições necessitando tratamento independente do grau de rejeição ou do comprometimento hemodinâmico e níveis de lipídios séricos e tratamento específico em 6 meses. Houve diferença nos seguintes desfechos

secundários em um ano: foi encontrada diferença significativa na incidência de qualquer rejeição tratada nos grupos com TAC e valores séricos menores de triglicerídios e creatinina no grupo tratado com TAC/MMF. Esta combinação parece oferecer as vantagens citadas, entre as escolhas estudadas (58).

Um estudo randomizado comparou três protocolos imunossuppressores em termos de eficácia e segurança. Foram randomizados 78 pacientes para esquemas de TAC/MMF (n=34), TAC/SRL (n=29) e SRL/MMF mais globulina antimitótico (n=15), todos com corticosteróides suspensos após 6 meses. Nenhum dos protocolos mostrou diferenças significativas na sobrevida em 5 anos. O estudo mostrou a viabilidade de um tratamento sem inibidor da calcineurina - SRL/MMF. Apesar do uso de uma globulina antimitótico, o grupo SRL/MMF mostrou uma tendência a estar menos livre de rejeição celular do que os grupos com inibidor da calcineurina, sem diferença estatisticamente significativa. Os esquemas com SRL são menos tolerados. O protocolo de SRL/MMF permite preservação da função renal. Esquemas com SRL e MMF são benéficos em prevenir a DVE e a rejeição celular quando combinados com um inibidor da calcineurina. Os efeitos adversos são a principal razão para a falha do enxerto no primeiro ano após o transplante cardíaco (59).

Um editorial de Mehra e colaboradores de 2006 (60) sobre imunossupressão no transplante cardíaco comenta sobre os estudos clínicos comparativos randomizados existentes até então e verifica que os mesmos influenciaram o MMF a suplantarem a AZA nos Estados Unidos, que as prescrições de TAC e CsA têm frequência similar e que a adoção irrestrita do EVL como imunossupressor eficaz em melhorar as taxas de rejeição é impedida pela sua nefrototoxicidade na presença de doses usuais de CsA. Dois estudos randomizados multicêntricos abertos, um americano e um europeu, avaliaram a eficácia do TAC versus CsA (58, 61). Nenhum dos estudos atingiu diferença significativa nos seus desfechos primários: rejeição celular de gravidade ISHLT igual ou maior do que 2R na biópsia e rejeição com comprometimento hemodinâmico, no americano, ou incidência da primeira rejeição aguda provada por biópsia com grau igual ou maior do que 1R nos primeiros 6 meses, no europeu. Houve benefícios relevantes do TAC em relação à CsA nos desfechos secundários. A estratégia menos complexa que combina de forma balanceada eficácia e segurança no transplante cardíaco parece ser a combinação de TAC/MMF, a qual foi confirmada por outros trabalhos (60,62-64).

Uma meta-análise de 2009 avaliou sete estudos clínicos controlados randomizados que incluíram 885 pacientes. A conclusão foi que o uso do TAC, como imunossupressor primário no transplante cardíaco, resulta em sobrevida comparável e significativa redução na taxa de rejeição do enxerto em comparação ao do CsA. O TAC é mais diabotogênico que a CsA, mas menos propenso ao abandono e à HAS. As incidências de malignidades e IR foram comparáveis. (65)

Um estudo clínico controlado randomizou 634 pacientes para comparar três grupos de pacientes com duas doses diferentes de EVL e outro com AZA. Concluiu que o EVL foi superior a AZA, reduzindo significativamente a rejeição aguda e limitando a progressão da DVE em 2 anos. A dose ótima inicial de EVL parece ser 1,5 mg, adequada para manter níveis terapêuticos de 3 ng/mL e assim diminuir as doses de CsA (34).

Em 2007, um estudo piloto prospectivo com 33 pacientes transplantados cardíacos com o objetivo de suspender a CsA para evitar a nefrototoxicidade e a DVE propôs doses baixas de TAC/SRL com corticoide e, na sequência, a suspensão deste último. O resultado em relação à eficácia do regime TAC/SRL foi apresentado após dois anos e sugere que o mesmo é altamente eficaz para prevenir a rejeição aguda, com ótima sobrevida e redução da DVE, sem piora da função renal, mas às custas de mais efeitos adversos (acne, tremores, artralgias). (66)

Um estudo comparativo não randomizado entre CsA/MMF versus TAC/SRL mostrou imunossupressão eficaz do segundo grupo, mas associada a efeitos adversos potencialmente graves, como diabetes e complicações na cicatrização da ferida operatória, não sendo recomendado (4).

Os resultados de 10 anos do estudo clínico randomizado que compara TAC vs CsA em combinação com MMF e corticóides após o transplante cardíaco foram coletados e mostram os resultados de 60 pacientes acompanhados entre 1998 a 2000. A sobrevida livre de rejeição aguda foi significativamente maior no grupo TAC/MMF do que no grupo CsA/MMF (65,5% vs 21,7%, log-rank 8,3, P=0,004). Ausência de ISHLT igual ou maior de DVE 1 após 5 e 10 anos foi de 64% e 45,8% no grupo TAC/MMF, e de 36% no grupo CsA/MMF (log-rank 3,0, P=0,085) e 8,0% (log-rank 9,0, P=0,003). A sobrevida em 1, 5 e 10 anos foi de 96,7%, 80,0% e 66,7% para TAC/MMF e de 90,0%, 83,3% e 80,0% para CsA/MMF (P não significativo). Na análise de longo prazo houve uma diferença significativa na manifestação de DVE em 10 anos entre os grupos. Menos rejeição aguda no grupo com TAC deve ter contribuído para a menor incidência de DVE. Mas estas duas vantagens no grupo de TAC/MMF não resultaram em melhor sobrevida ao longo prazo. (67)

- Corticosteróides:

Os corticóides têm potente efeito imunossupressor e anti-inflamatório inespecífico, sendo definitivamente recomendados para o transplantado cardíaco. Devem ser prescritos em doses elevadas nas fases precoces e nos episódios de rejeição aguda. Considera-se sua suspensão em torno do sexto mês do transplante, visando à redução de efeitos colaterais metabólicos e cardiovasculares nos pacientes sem histórico de rejeições. A retirada é realizada de forma gradual. Pacientes com menor risco toleram a retirada pelo 2º mês pós-transplante (13,68,69).

As vias de administração oral e intravenosa dos glicocorticóides são comparáveis em termos de eficácia e em frequência de complicações infecciosas (56,57).

Um estudo não randomizado com 97 transplantados preconiza a imunossupressão no transplante cardíaco sem corticóides, evitando a predisposição à DVE ou a indução de anormalidades funcionais do enxerto por rejeição pela retirada precoce. Compara um grupo de pacientes cujo corticoide foi retirado com outro em que precisou ser mantido. Após um seguimento de 3 anos, não houve incidência maior de DVE nem diferença na função do órgão transplantado entre os grupos. O benefício da retirada do corticoide foi positivo para minimizar os efeitos colaterais no curto prazo e para diminuir a morbidade em longo prazo. (70)

Um estudo randomizado comparou dois grupos de pacientes, um (n=59) utilizou 3 fármacos e outro (n=53) utilizou 2 fármacos, sem corticoide inicial. O esquema sem corticoide inicial beneficiou metade dos transplantados de coração, já que 47% dos pacientes deste grupo necessitaram substituição para terapia de manutenção com corticóides por apresentarem rejeição recorrente. Quanto à disparidade nas taxas de rejeição observada previamente entre os homens e mulheres, ela foi mais clara nos pacientes que receberam terapia dupla, pois 86% das mulheres necessitaram substituição por corticoide comparado com apenas 41% dos homens. Pacientes que se beneficiaram mais com a manutenção do corticoide foram pacientes do sexo feminino, principalmente com doador de gênero não combinante; pacientes com PRA positivo ou crossmatch com o doador positivo e aqueles com alto grau de HLA B mismatch. (69,71)

- Inibidores de calcineurina:

A Ciclosporina (CsA) e o Tacrolimo (TAC) são os principais medicamentos na manutenção da imunossupressão do transplante cardíaco (72,73). Inexiste diferença significativa em eficácia e tolerabilidade renal entre eles nos primeiros meses após o transplante, mas o TAC apresenta um perfil mais favorável de efeitos adversos (5,13,27,74-78).

O metabolismo é via hepática, no sistema enzimático citocromo P450 (CYP-3A), sendo que inúmeros outros medicamentos podem alterar seus níveis séricos, por inibição ou indução enzimática (10,13).

A CsA tem um índice terapêutico pequeno, uma absorção errática e baixa bio-disponibilidade. Com o objetivo de diminuir efeitos adversos, as menores doses são utilizadas. A absorção oral da primeira dose de TAC é variável, e um estudo orienta iniciar a administração pela via endovenosa e passar para via oral após. (79-81)

Para uma administração eficaz e segura, os níveis séricos de ambos os fármacos devem ser monitorados e ajustados conforme o perfil de rejeição e a fase do transplante. A coleta no vale é a mais utilizada e largamente difundida para os dois. Recentemente, foi sugerida como vantajosa a coleta da ciclosporina 2 horas após a sua administração (C2). Um estudo piloto mostrou que o uso de C2 em pacientes com transplante cardíaco que receberam indução com basiliximabe permitiu uma dose menor e mais segura da CsA, preservando a função renal sem aumento do risco de rejeição aguda (79, 82). Outro estudo randomizado controlado sugere que esta monitorização permite a diminuição da dose de CsA em 14%, sem aumento das taxas de rejeição aguda (83). No entanto, uma meta-análise concluiu que é pobre a qualidade da evidência que compara diretamente a monitorização pré-dose com C2 para guiar as doses de CsA nos pacientes transplantados. As vantagens teóricas não se traduzem em benefícios clínicos em curto prazo (84).

Os inibidores da calcineurina são nefrotóxicos e podem causar insuficiência renal irreversível, sendo este o fator de risco maior e independente para a mortalidade após o primeiro ano do transplante. Três a quatro anos após o enxerto, 10% a 40% dos pacientes vão apresentar algum déficit de função renal. Entre 5% e 10% dos transplantados vão progredir para insuficiência renal crônica (IRC) e necessitar de diálise ou transplante renal. Uma vez desenvolvida a IRC, o risco de morte aumenta 3,2 vezes em relação aos pacientes sem comprometimento renal. Idade maior de 50 anos, diabetes e IR prévia são fatores preditivos de piora da função renal após o transplante. A diminuição da dose de CsA melhora a função renal e a suspensão completa deste medicamento melhora mais ainda esta função, sugerindo que não há limiar para o efeito nefrotóxico. (72,74,85,86)

Na tentativa de diminuir a dosagem da CsA, mantendo a mesma eficácia e segurança, foi realizado um estudo randomizado controlado comparando um grupo com CsA/EVL e outro com CsA/MMF avaliando a depuração da creatinina após 12 meses. O resultado mostrou a possibilidade de parar a progressão da disfunção renal com a introdução do EVL ou do MMF e a concomitante redução da CsA. É um estudo com poder pequeno pela amostra reduzida (n=34), mas sugere uma forma de como contornar o problema da toxicidade renal. (72) Estes mesmos pacientes foram seguidos mais 3 anos, com a depuração da creatinina como medida de eficácia para acompanhamento da redução da progressão da disfunção renal e para verificar se o efeito de 1 ano se mantinha. No braço do MMF, a redução da dose da CsA foi mantida com segurança e a função renal melhorou progressivamente em 3 anos, com aumento médio da depuração de 22% (de 44,2 ± 10,6 mL/min para 56,5 ± 15,1 mL/min). No braço do EVL, no entanto, a função renal permaneceu estável, com aumento não significativo de 3% em 3 anos (de 43,5 ± 9,1 mL/min para 46,4 ± 13,6 mL/min). Os resultados desta longa análise claramente favoreceram a noção de que a presença de proteinúria na introdução do EVL prediz a subsequente deteriorização da função renal ao longo do tempo. Pacientes sem proteinúria e uso de EVL mostram melhora da função renal como os pacientes no grupo do MMF. O que enfatiza a necessidade de afastar qualquer sinal de proteinúria antes de se iniciar o uso de inibidores mTOR. A conclusão é que os estudos foram seguros e viáveis e que a extensão de 3 anos do esquema de CsA reduzida e MMF pode levar a melhora da função renal quando comparado ao esquema com EVL. A ausência de

proteína identifica aqueles pacientes que responderão com segurança à substituição por EVL. A escolha do EVL deve ser cuidadosa e individualizada, pelos seus efeitos adversos (trombose venosa profunda, por exemplo) e pelos benefícios possíveis, prevenção de neoplasias e DVE, sem relação com a proteção renal. (87)

Estudo multicêntrico mostrou melhora da função renal com diminuição da creatinina como desfecho primário no grupo que utilizou MMF com dose reduzida de CsA em relação ao que manteve dose usual de CsA associado a AZA (88).

Um estudo multicêntrico incluindo transplantados cardíacos e pulmonares com déficit de função renal, em que 282 pacientes foram randomizados para permanecer com a terapia padrão baseada nos inibidores de calcineurina ou migrar para doses baixas de EVL e CsA, mostrou que houve melhora significativa da função renal no segundo grupo após 1 ano, sem prejuízo da eficácia da imunossupressão. Os melhores resultados ocorrem quando o EVL é introduzido precocemente após o transplante, embora a melhora da função renal ainda seja observada até 8 anos após o enxerto. Portanto a redução da dose dos inibidores da calcineurina é factível também após 12 meses do transplante. (73,89) Estudo mais recente confirma a melhora significativa da função renal entre os pacientes transplantados torácicos com insuficiência renal avançada pré-existente com a introdução do EVL associado à redução da CsA. Enfatiza, no entanto, que o efeito benéfico é limitado aos receptores submetidos à substituição dentro de 5 anos do enxerto, indicando uma janela para a intervenção farmacológica do EVL. (90)

Em 2009, outro estudo clínico prospectivo multicêntrico randomizado comparou dois grupos de pacientes (n=63) transplantados tardios de coração com déficit de função renal (clearance de creatinina abaixo de 60 mL/minuto) em imunossupressão com inibidores de calcineurina. No grupo 1 foi feita a substituição de CsA para SRL com a suspensão total da CsA na sequência e no grupo 2 foi feita apenas a redução de 40% da dose deste medicamento. Ambos os esquemas eram associados ao MMF. A substituição para regime sem inibidor da calcineurina melhorou significativamente a função renal e evitou a evolução para insuficiência renal crônica e hemodiálise. A função renal permaneceu inalterada no esquema em que a dose da CsA foi apenas reduzida. No entanto, esta superioridade do esquema MMF/SRL em melhorar a função renal é relativizada pelo aumento da incidência e gravidade dos efeitos adversos. (91)

Um estudo clínico randomizado francês tentou mostrar que a redução da dose da CsA logo após o transplante cardíaco seria benéfica para a função renal do receptor, com diminuição da creatinina mas sem mudança significativa dos desfechos clínicos imunossupressores desejados. Este estudo não teve poder suficiente para provar os desfechos clínicos, e a conclusão foi que a redução precoce da dose de CsA não está associada a benefício renal em 12 meses. No entanto, a estratégia pode beneficiar os pacientes com níveis altos de creatinina antes do transplante. (92)

Estudos comparando os dois medicamentos demonstraram resultados semelhantes de sobrevida, incluindo incidência de rejeição e doença vascular do enxerto. Trabalhos mais recentes, no entanto, mostram menor incidência de rejeição com TAC em comparação à CsA (58,61,93). Nas situações frequentes ou persistentes de rejeição moderada a grave (resistentes ao corticosteroide) é preconizada a substituição da CsA para TAC, havendo regressão da rejeição (94). A substituição é benéfica também para aqueles que estão sob longo uso de CsA, pois há melhora dos níveis pressóricos e lipêmicos e o desaparecimento da hipertrofia gengival; sem melhora da função renal. (95)

Outro estudo prospectivo randomizado comparou a monoterapia com TAC com TAC/MMF (em ambos os grupos o corticoide foi gradualmente suspenso). A monoterapia com TAC pareceu segura nos receptores de transplante cardíaco, sem associação com maior incidência de rejeição, DVE ou sobrevida em 3 anos. (96) Estudos comparativos de doses orais altas de TAC com mais baixas (0,15 mg/kg/dia versus 0,075 mg/kg/dia) mostraram que ambas são eficazes, mas as últimas estão associadas a um perfil de segurança mais favorável (menos efeitos adversos, como diarreia, náuseas, herpes simples, bradicardia, parestesias) e por isto, maior tolerabilidade (97).

O TAC deve ser usado como uma alternativa à CsA nos protocolos imunossupressores atuais. A maior potência do TAC permite que seja usado em esquemas de dois medicamentos (com corticóides) ou em monoterapia. Ele também é usado para a rejeição refratária no lugar da CsA. (35)

Outro estudo randomizado comparativo entre CsA e TAC foi feito em 2006 com dois grupos de 30 pacientes transplantados cardíacos em relação à DVE. Concluíram que a função vasomotora endotelial epicárdica não diferia entre eles, mas a microvascular deteriorou no grupo da CsA associada com aumento dos níveis de sistêmicos de endotelina-1, cujos níveis aumentam com a disfunção endotelial nos estágios iniciais da aterosclerose e da DVE. A área do vaso dos pacientes com TAC aumentou, indicando remodelamento positivo. Estes efeitos ocorrem independentes dos efeitos imunossupressores. A CsA predispõe os pacientes a complicações cardiovasculares mais frequentes. (77)

Por razões incertas, o prognóstico clínico nos receptores negros é pior após o transplante cardíaco. Especula-se que tais diferenças étnicas seriam por maior responsividade imunológica e variação genética nos antígenos HLA nos negros, assim como diferenças na resposta e no metabolismo dos fármacos da imunossupressão. Estudos em negros americanos mostraram que uma estratégia imunossupressora utilizando TAC no lugar da CsA associado ao MMF atinge melhor eficácia em relação à rejeição e maior sobrevida do enxerto com segurança similar, embora com percentuais variáveis. Não houve diferença em relação a infecções ou a complicações metabólicas, e os pacientes apresentaram menos dislipidemia e menor necessidade de tratamento anti-hipertensivo. (98, 99)

Um estudo recente, com 4 anos de duração, demonstrou que o uso de dose única diária de TAC ofereceu uma alternativa conveniente e mais simples ao uso padrão de duas doses diárias, promovendo eficácia e segurança similares aos pacientes, com maior aderência. Os níveis séricos ficaram em torno de 8 ng/mL nos dois primeiros anos do estudo e estabilizaram nos dois últimos anos. (100) Outro estudo de fase II mostra sucesso na substituição do TAC 2 doses diárias por uma vez por dia, com ambas as dosagens bem toleradas, função renal estável durante o estudo e efeitos adversos em 1/10 daqueles com 2 doses e em ¼ dos que recebiam 1 dose por dia (101).

Os inibidores da calcineurina são indicados para a imunossupressão de manutenção associados a antiproliferativos e corticoides com alto nível de evidência. É preconizada a substituição de CsA por TAC em situações de rejeição moderada a grave frequentes ou persistentes, resistentes a corticoides. (10)

- Antiproliferativos:

A Azatioprina (AZA) é um medicamento rapidamente hidrolisado no fígado em 6-mercaptopurina e, posteriormente, convertido ao análogo ativo das purinas, o ácido tiopúrico. Este antimetabólito inibe a síntese de DNA e RNA celulares, prevenindo a proliferação dos linfócitos ativado T e B. (13) O micofenolato de mofetila (MMF) vem substituindo a AZA como antimetabólito, com algumas vantagens. É um antibiótico imunossupressor inativo, derivado do cultivo do *Penicillium*, rapidamente convertido para a forma ativa, o ácido micofenólico (MPA). Este medicamento tem atividade específica nos linfócitos T e B, inibindo sua diferenciação e proliferação. Também reduz a produção de anticorpos pelas células plasmáticas e a produção de moléculas de adesão endotelial. (3) Há outra apresentação disponível, o micofenolato sódico, também inativo e também convertido ao MPA. (13,102-106)

O MMF é um medicamento bem tolerado, com menos efeitos adversos que a AZA (107). Não é nefrotóxico e é menos mielotóxico. O micofenolato sódico é a apresentação entérica do MMF, tem melhor tolerabilidade gastrointestinal e perfil de segurança semelhante (108, 109).

Uma revisão de 2005 mostrou que a adição do MMF ao esquema imunossupressor no transplante cardíaco resultou em benefícios significativos, como diminuição da rejeição, melhora da sobrevida e provável redução do desenvolvimento da DVE (110). A monitoração dos níveis terapêuticos do ácido micofenólico melhorou os desfechos, particularmente quando se poupam os inibidores da calcineurina (5,103,107,111-113).

Um estudo clínico randomizado de 1998 com 650 pacientes comparou MMF com AZA e concluiu que a substituição da AZA pelo MMF reduziu de forma significativa a mortalidade e a rejeição no primeiro ano após o transplante cardíaco, com boa tolerância do medicamento (111). Em 2006, o seguimento deste estudo (105) avaliou 190 destes pacientes em relação à progressão da DVE no primeiro ano e concluiu que aqueles que usaram MMF tiveram progressão significativamente menor do espessamento da íntima (114). O MMF reduz também a resposta inflamatória sistêmica, demonstrada pela diminuição substancial dos níveis da PCR ultra-sensível quando comparada a AZA (31). Sintomas gastrointestinais, infecções por citomegalovírus, herpes simplex e herpes zoster foram mais comuns no grupo tratado com MMF (105).

Num estudo de corte de 4 anos a substituição de AZA por MMF permitiu a diminuição da dose de CsA em 89 transplantados cardíacos cuja creatinina era acima de 1,4 mg/dL. Houve melhora do clearance renal no grupo tratado vs o grupo controle, concluindo-se que a introdução do MMF permitiu uma redução segura da dose da CsA nos pacientes com dano renal pelo próprio inibidor da calcineurina, com melhora significativa da função renal em 6 meses que perdurou por 4 anos. Portanto, esta conduta terapêutica possivelmente contribuiu para uma progressão mais lenta da nefropatia crônica induzida por estes medicamentos. (115)

Os antiproliferativos são medicamentos de recomendação unânime na imunossupressão de manutenção do transplante cardíaco associados a um inibidor da calcineurina e a corticoide. Com base nos resultados dos estudos acima citados, o MMF passou a ser o antiproliferativo de escolha no transplante cardíaco, principalmente naquelas situações de rejeição grave ou persistente de pacientes em uso crônico de AZA. (95)

Em pacientes com doença de Chagas, dois estudos brasileiros sobre transplante cardíaco demonstraram elevada incidência de reativação da doença de Chagas com MMF (37,38). Nestes pacientes é recomendado o uso de AZA ou doses mais baixas de MMF (10).

- Inibidores do sinal de proliferação (ISP):

Estes medicamentos têm sido usados em pacientes com complicações, como insuficiência renal, DVE ou neoplasias, na tentativa de reverter ou diminuir a progressão destas condições. No entanto, a incidência de efeitos adversos provocados por eles é alta e limita seu uso. Entre eles, o retardo da cicatrização da ferida operatória após o transplante. (13)

O EVL e o SRL diferem estruturalmente entre si, sendo que o primeiro tem meia-vida mais curta (28 vs 62 horas) e atinge nível sérico mais rápido. São similares ao TAC, mas exercem o seu efeito imunossupressor via um mecanismo independente da calcineurina. O EVL é um derivado do SRL e ambos possuem mecanismos de ação similares. Agem inibindo a atividade da enzima mTOR e suspendem o ciclo celular na fase G₁. Interferem em inúmeros mecanismos celulares de crescimento e proliferação, tanto do sistema imune como de outros tecidos, como da musculatura lisa vascular, reduzindo a proliferação e prevenindo a remodelação, elemento chave da disfunção progressiva do enxerto. (116) Inibem, ao final, a proliferação das células T e B, em resposta aos sinais das citocinas. (10,13,26,117)

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 (118).

Estudos com EVL e SRL demonstraram redução na incidência e na progressão da DVE (117,119-121), melhora ou preservação da função renal nos esquemas de retirada ou redução da CsA (78,85,86,122,123) e redução de neoplasias e de infecções virais (9,124,125).

O SRL e o EVL não têm efeito nefrotóxico inerente, mas amplificam sinergicamente os efeitos deletérios dos inibidores da calcineurina sobre a função renal. (13,34,117,123)

A utilização precoce destes medicamentos após o transplante está relacionada a complicações na cicatrização da ferida operatória (principalmente o SRL) e ao aumento da incidência de infecções bacterianas (126). Recentemente, no entanto, foi publicado um estudo não randomizado que não mostrou tais complicações, mesmo utilizando-se doses mais altas de SRL (dose de ataque de 9 mg/Kg/dia com ajuste para manter níveis plasmáticos de 10 e 14 ng/mL) (127). Outro estudo também foi favorável à associação CsA/EVL, com menos falhas de eficácia em relação à CsA/MMF (3% vs 25%) e melhora da sobrevida em 1 ano se comparado com TAC/MMF (96,7% vs 81,0%) (128).

Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico realizado com 634 receptores de transplante cardíaco comparando EVL com AZA concluiu que o EVL foi significativamente mais seguro e mais eficaz em prevenir a DVE após 12 meses, como parte do esquema imunossupressor com CsA e corticoide (117).

Um estudo observacional comparou um grupo de 29 pacientes portadores de DVE com outro com 40 pacientes. Os primeiros tiveram o seu inibidor da calcineurina suspenso e substituído por SRL em torno de 3,4 anos após o transplante e o segundo grupo permaneceu com o inibidor da calcineurina. O uso de SRL conseguiu atenuar a progressão da DVE avaliada por meio de ecografia intravascular tridimensional (IVUS). Este estudo preconiza o uso de SRL precocemente após o enxerto, como imunossupressor primário, no lugar dos inibidores da calcineurina, já que é comparável em termos de eficácia imunossupressora e acrescido de propriedades antiproliferativas que diminuam a progressão da DVE. Esta estratégia tem o potencial de prevenir ou retardar o desenvolvimento da DVE e melhorar a sobrevida ao longo prazo após o alo-transplante cardíaco. (121) Existe evidência indicando que os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento da DVE nos estágios iniciais e avançados são bem diferentes, de maneira que os resultados dos estudos de EVL e SRL usados precocemente no transplante cardíaco não podem ser extrapolados para pacientes com DVE estabelecida há muito tempo. A substituição para EVL e CsA com dose reduzida não influenciou a progressão da DVE em receptores em manutenção de transplante cardíaco. (129)

Entre as infecções virais que complicam os transplantes de órgãos sólidos, a mais comum é a pelo CMV que usualmente se desenvolve nos primeiros meses do transplante, podendo causar uma viremia assintomática, a síndrome do CMV (febre, mal-estar e leucopenia) ou uma doença grave com invasão tecidual (com pneumonia, hepatite e insuficiência de múltiplos órgãos), além de predispor a rejeição do enxerto, a outras infecções oportunistas e neoplasias, resultando em diminuição da sobrevida do enxerto e do receptor. É também um dos responsáveis pela DVE que ocorre no enxerto cardíaco. Estudos mostram que a imunossupressão com EVL pode reduzir a infecção por CMV. (130) Buscando melhor caracterizar este efeito do EVL no CMV, foram analisados três grandes estudos randomizados que comparavam esquemas de EVL vs AZA e MMF. A conclusão foi que o EVL está associado a menor incidência de infecção por CMV nesta comparação, sendo que combinado à sua eficácia imunossupressora e a seus efeitos antiproliferativos pode positivamente impactar desfechos ao longo prazo. (131)

Apesar dos resultados favoráveis em relação às infecções virais, às neoplasias e à redução da DVE, algumas questões ainda necessitam de respostas antes que o papel desta nova classe de medicamentos seja definitivamente estabelecido na imunossupressão do transplante cardíaco, como esquema de primeira opção. Atualmente, os esquemas com um inibidor da calcineurina (TAC ou CsA) e um inibidor do sinal de proliferação (SRL ou EVL) são recomendados apenas em pacientes com comprovação de DVE, neoplasias, neuro ou nefrotoxicidades e pancitopenias.(132-134)

Sendo assim, este Protocolo recomenda o esquema de manutenção com a associação de CsA ou TAC + MMF + corticoide para a maioria dos receptores de transplante cardíaco.

9.3 TERAPIA DE REJEIÇÃO AGUDA (HUMORAL OU CELULAR)

A terapia de resgate refere-se ao uso de medicamentos ou estratégias imunossupressoras para controle de rejeição aguda ou crônica, de difícil controle, sem resposta ao tratamento imunossupressor habitual (135).

A terapia convencional de resgate para tratar a rejeição celular aguda utiliza pulsos de glicocorticoide oral ou intravenoso em altas doses e imunoglobulina antitímócito. A dose e a duração do tratamento dependerão do grau de gravidade da rejeição presente. (17,19,135)

Condutas alternativas podem ser tentadas naqueles pacientes que já tenham recebido dois ou três cursos de imunoglobulina antitímócito e que, ainda assim, se mostrem refratários. Isto inclui tratamentos com ciclofosfamida (CP), metotrexato (MTX), imunoglobulina endovenosa (IVIG), plasmáfereze e ajustes na imunossupressão de manutenção a critério da equipe médica. (19, 29, 135-141)

Outras estratégias que podem ser utilizadas são aumentar a dose do esquema imunossupressor em uso, ou seja, aumentar a dose da CsA ou do TAC ou do MMF. Ou, ainda, se for o caso, adicionar o corticoide que tenha sido suspenso. Ou substituir um medicamento, como a CsA pelo TAC, ou ainda introduzir um novo medicamento, como um inibidor do sinal da proliferação (EVL ou SRL), ajustando um novo esquema que combata a rejeição aguda. (26)

- Corticosteroides:

O mecanismo de ação dos corticoides para reverter a rejeição aguda não é completamente entendido. Pulso de corticoide parece ser mais efetivo por tornar sem efeito a geração de citocinas. (135)

O paciente com rejeição celular 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 aguda não sintomática também é tratada com pulso de corticoides IV ou doses de prednisona via oral. (19)

A pulsoterapia oral com 100 mg/dia de prednisona por 3 dias sem 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. Em estudo, a resposta foi avaliada como positiva se a biópsia pós-pulso com prednisona desse grau 0, 1R, 1R ou 2R. Os não responsivos apresentavam biópsias grau 2R ou superiores. Pacientes sintomáticos com rejeição aguda com biópsia 3A eram tratados de forma convencional (metilprednisolona 1 g IV/dia por 3 dias). (23)

- Imunoglobulina antitímócito:

Terapia citolítica imunossupressora com imunoglobulina antitímócito deve ser administrada além dos corticoides se há comprometimento hemodinâmico com a rejeição celular aguda, principalmente se não há resposta em 12 - 24 horas do início dos corticoides. Também estão indicados para os casos recorrentes ou resistentes aos corticoides. (19)

- 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. (138, 139) 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.e que têm função ventricular normal (10,142).

- Imunoglobulina (IVIg):

Foram descritas 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. Tem sido utilizada em situações de resgate no transplante cardíaco de pacientes com rejeição aguda grave mediada por anticorpos, geralmente associada à plasmáfereze. (140) Há estudo clínico randomizado no transplante renal que comparou IVIg com muromonabe CD3 no resgate da rejeição aguda refratária aos corticoides e, apesar de ambos serem igualmente eficazes, a IVIg não apresenta os efeitos adversos comuns do muromonabe CD3 e deve ser preferido por ser mais tolerável (143).

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 (141). 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. (144)

- Plasmáfereze:

Processo de remoção por separação por meio de centrifugação ou filtração 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. (26)

Estudo clínico retrospectivo comparativo foi realizado para avaliar o impacto da plasmáfereze no curso da rejeição humoral com comprometimento hemodinâmico. Foram investigados 1.108 transplantados cardíacos com terapia imunossupressora triplíce (CsA, AZA e prednisona) mais terapia de indução com citolíticos. O grupo A teve seus episódios de rejeição humoral tratados com corticoide e citolíticos por pelo menos 3 dias. O grupo B com foi tratado com corticoide, citolíticos e plasmáfereze por pelo menos 3 dias. Todos os pacientes que sobreviveram ao primeiro episódio de rejeição humoral receberam ciclofosfamida (CP) no lugar de AZA como terapia de manutenção. A conclusão foi que a plasmáfereze parece melhorar o prognóstico da rejeição humoral, mas a CP falha em prevenir novos episódios. (29)

Plasmáferese isolada ou associada à imunoglobulina antitímócito, 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 (141). Inexiste consenso no número ou na frequência de sessões de plasmáfereze, com os protocolos mais comuns sugerindo 1 a 5 vezes por semana por 1 a 4 semanas (26). 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 4 doses, após cada sessão de plasmáfereze.

Assim, recomenda-se para o tratamento de rejeição aguda celular e humoral a pulsoterapia com corticoide para grau igual ou maior do que 2R; a substituição de CsA para TAC na rejeição celular igual ou maior do que 2R refratária e na humoral; plasmáfereze, imunoglobulina ou terapia citolítica na rejeição humoral; terapia citolítica na rejeição celular igual ou maior do que 2R com disfunção ventricular; e administração de ciclofosfamida na rejeição humoral ou a irradiação linfóide total para tratamento de rejeição aguda celular igual ou maior do que 2R refratária. Retransplante é a única alternativa para rejeição celular ou humoral refratárias a todos estes tratamentos. (10,135)

10. FÁRMACOS

Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml); e frasco-ampola de 50mg.

Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5mg.

Azatioprina: comprimidos de 50 mg.

Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.

Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg

Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg.

Micofenolato de mofetila: comprimido de 500 mg.

Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg.

Sirolimo: drágeas de 1 e 2 mg; solução oral de 1 mg/ml frasco de 60 ml.

Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg.

Imunoglobulina humana: frascos de 320mg; 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0 e 6,0 g.

Basiliximabe: Frasco-ampola com 20 mg + ampola com 5 mL de água para injeção.

Imunoglobulina antitímócito: frasco-ampola com 25 e 100 mg injetável com 0,5 ml; frasco-ampola com 200 mg injetável com 10 ml.

11. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

As doses usuais dos medicamentos imunossuppressores recomendadas neste Protocolo estão listadas a seguir:

Prednisona: 0,5 - 1 mg/Kg/dia, por via oral, por 6 meses na manutenção. Dose de 1 - 3 mg/kg/d VO por 3 a 5 dias no resgate.

Metilprednisolona: 500 -1.000 mg, por via intravenosa, decrescente até o terceiro dia. Tratamento da rejeição aguda por 3 a 5 dias. Dose de 250 - 1000 mg/dia IV por 3 dias na terapia de resgate.

Ciclosporina: 1 - 2 mg/kg/dia, por via intravenosa ou 3 - 8 mg/Kg/dia, por via oral, com manutenção guiada por sintomas, 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: 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. Iniciar a administração pela via endovenosa e passar para via oral após.

Azatioprina: 1,5 - 2,5 mg/kg/dia por via oral, com mesma dose de manutenção, mantendo leucócitos acima de 3.000-4.000/mm3.

Micofenolato de Mofetila: 1 g 12/12 h por via oral, inicialmente. Manutenção com 500 a 1,5 g 12/12 h.

Micofenolato de Sódio: 720 mg /12/12h via oral inicial. Manutenção com 360 a 1.080 g 12/12h. Monitorar com níveis séricos de MPA 2,5 - 5 mcg/mL.

Sirolimo: 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, devem ter sua dose reduzida em 25% (145).

Everolimo: 0,5 - 1,5 mg/dia por via oral inicial. Manutenção de 0,5 - 1,5 mg/dia via oral de 12/12 h. Controle nível sérico no vale: 3 a 8 ng/mL.

Basiliximabe: 20mg por via intravenosa, 2 doses, no momento do transplante e após a 4ª hora (D0 e D4).

Imunoglobulina antitímócito: 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..

Metotrexato: pulso com 2,5 -20 mg por via oral por semana para resgate, por 3 a 12 semanas. Monitorar mielossupressão, sintomas gastrointestinais e hepato e nefrotoxicidade.(26)

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

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

PROPOSTA TERAPÊUTICA DA REJEIÇÃO AGUDA CELULAR BASEADA NO GRAU DAS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS ISHLT (10,19):

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 250-1.000 mg/dia IV por 3 dias. Se PO tardio, administrar Prednisona 1-3 mg/Kg/dia VO por 3 a 5 dias.

Havendo disfunção ventricular, Metilprednisolona 250-1.000 mg/dia IV por 3 dias mais Imunoglobulina antitímócito 0,75 - 1,5 mg/kg/dia por 5 a 14 dias. Pesquisar rejeição humoral.

Biópsia 3R - Sem disfunção ventricular, Metilprednisolona 250-1.000 mg IV/dia por 3 dias mais Imunoglobulina antitímócito 0,75 - 1,5 mg/Kg/dia por 5 a 14 dias.

Se disfunção ventricular presente, Metilprednisolona 250 - 1.000 mg IV por dia por 3 dias mais Imunoglobulina antitímócito 0,75 - 1,5 mg/Kg/dia por 5 a 14 dias. Pesquisar rejeição humoral.

12. TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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

É aceita a manutenção do esquema de imunossupressão com biópsias até o grau 1R da ISHLT. O aparecimento de neoplasias, principalmente as linfoproliferativas, demanda redução das doses. A maioria destas neoplasias no pós-transplante origina-se de células B e são associadas ao vírus Epstein-Barr, tanto em crianças como em adultos. Nestes casos, a redução da imunossupressão tem sido bem sucedida como terapia adjunta. Frequentemente diminuem-se os níveis dos inibidores da calcineurina ou do MMF dentro de padrões seguros, como primeira medida terapêutica a ser tomada. (19)

Crítérios 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) (26).

- Inibidores do sinal da proliferação (EVL e SRL): proteinúria acima de 1,5 g/dl; trombocitopenia (12). Raramente pode ocorrer pneumonite intersticial com SRL, que requer interrupção do tratamento (13).

- AZA: mielossupressão, hepatite, leucopenia (menos de 3.000 leucócitos).

- Metotrexato: pancitopenia (12).

13. BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

14. MONITORIZAÇÃO

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 imunossuppressores (ciclosporina, tacrolimo, everolimo e sirolimo) e exames laboratoriais de rotina - hemograma e plaquetas, ureia e creatinina, glicose, eletrólitos (sódio e potássio), provas de função hepática (TGO/AST, TGP/ALT, GGT, bilirrubinas) e perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicerídeos).

Este Protocolo orienta controle destes exames, semanal no primeiro mês após o transplante, 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, outras complicações causadas pelos inibidores da calcineurina são diabetes melito, 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 apresenta menor incidência de HAS e dislipidemia. (73,89,146-152)

A monitoração da rejeição é realizada por meio de biópsias endomiocárdicas seriadas com avaliação histológica do tecido miocárdico.

Outros métodos de monitoração da rejeição não invasivos estão sendo pesquisados para substituir as biópsias, mas nenhum ainda foi testado num estudo clínico que comprove a sua segurança em relação ao prognóstico clínico dado pelas biópsias. O único que tentou uma comparação randomizada com um teste comercial de perfil de expressão gênica (IMAGE) tem muitas limitações e ainda não pode ser aplicado clinicamente. (153,154)

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. A interleucina-2 (IL-2) e o receptor da IL-2 (IL-2R) têm papel importante na geração da resposta imune do enxerto. (20,52)

A cineangiografia coronariana e, do ponto de vista 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. (155)

A monitorização dos níveis séricos de AZA não é necessária. Deve-se manter o número de leucócitos acima de 3.000/mm3. Já o controle do MMF pela dosagem dos níveis plasmáticos do ácido micofenólico (MPA) tem sido sugerido após o transplante cardíaco, para controlar aderência e adaptação da dose em caso de efeitos adversos. A monitorização do MPA é útil também na investigação individual do perfil farmacocinético/dinâmico nos casos de disfunção renal e durante a redução da dose da CsA ou dos corticoides. A concentração pré-dose recomendada é de 1 - 3,5 mcg/mL para minimizar o risco de rejeição após o transplante. (3,107,156)

A monitorização do nível sérico dos medicamentos imunossuppressores abaixo é essencial e é realizada nos seguintes medicamentos (10):

- CsA: A medida de 12 horas (pré-dose) para a concentração dos níveis terapêuticos da CsA é 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 necessário. (19,117,157)

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 vale (19,35,81):

Manter entre 10 - 15 ng/mL inicialmente.

Entre 8 - 12 ng/mL nos próximos 3 a 6 meses.

Após 6 meses entre 5 -10 ng/mL.

Realizar hemograma de rotina para avaliar os leucócitos, por semana no primeiro mês e uma vez por mês no primeiro ano após o transplante (62). Ocorrendo leucopenia, poderá haver necessidade de redução ou suspensão do medicamento (26).

- SRL: Níveis monitorados no vale (85):

Manter 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 (85).

- EVL: Níveis monitorados no vale (39, 158):

Manter 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 (39,158).

- AZA: A monitorização da dose baseia-se 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 (13).

Os Inibidores do sinal da proliferação serão monitorados com hemograma, plaquetas, colesterol, triglicerídeos, creatinina uma vez por semana na primeira semana, uma vez por mês do 2º ao 6º mês e no 9º e 12º mês (158).

- Prednisona: monitorar glicose, potássio, colesterol total, triglicerídeos e pressão arterial basais 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, antihipertensivos ou estatinas (61,62). Pacientes que recebem doses repetidas e altas de corticoides 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. (159-161)

Para os demais agentes, a monitorização deve ser feita 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 no sétimo, 14º dia e de 30/30 dias até três meses, trimestral até o primeiro ano e após somente se houver suspeita clínica. (10,157)

15. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Pacientes transplantados de coração devem ser atendidos em serviços especializados, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes, para sua adequada inclusão neste Protocolo e acompanhamento. Pacientes sensibilizados devem ser atendidos em hospitais adequadamente equipados, isto é, que tenham condições de pesquisa de C4d em biópsias do enxerto e laboratório de imunologia equipado para pesquisar autoanticorpos específicos anti-HLA e para realizar prova cruzada por métodos mais sensíveis do que o da citotoxicidade.

16. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

17. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Eisen HJ. Prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. UpToDate. 2012;Fev 2012.
- Colucci WS, Piña IL. Indications and Contraindications for cardiac transplantation. UpToDate [Internet]. 2012; Fev 2012.
- 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 Dec;31(8):3291-3. PubMed PMID: 10616480.
- 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 Jun;37(5):2231-9. PubMed PMID: 15964386. eng.
- Taylor DO. Cardiac transplantation: drug regimens for the 21st century. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6 Suppl):S72-8. PubMed PMID: 12820738. eng.
- Ford K, Simmonds J, Burch M, J. CM. Primary immunosuppression following heart transplantation [protocol]. The Cochrane Library. 2011;Protocol for a Cochrane Review(4).
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Oct;30(10):1078-94. PubMed PMID: 21962016. eng.
- Hunt SA. Taking heart-cardiac transplantation past, present, and future. *N Engl J Med.* 2006 Jul 20;355(3):231-5. PubMed PMID: 16855261.
- Mudge GH. Sirolimus and cardiac transplantation: is it the "magic bullet"? *Circulation.* 2007 Dec;116(23):2666-8. PubMed PMID: 18056538. eng.
- Cardiologia SBd. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*2010. p. e16-e73.
- Jarcho JA. Fear of rejection--monitoring the heart-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2010 May;362(20):1932-3. PubMed PMID: 20413601. eng.
- Eisen HJ, Jessup M. Acute cardiac allograft rejection:Treatment. UpToDate [Internet]. 2012; Fev 2012.
- Pham MX, Valentine HA. Induction and maintenance of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. UpToDate [Internet]. 2012; Fev 2012.
- Chin C. Induction Therapy for Pediatric and Adult Heart Transplantation: Comparison Between OKT3 and Daclizumab. 2005;30(4).
- Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke EM, Groff BD, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med.* 2000 Mar;342(9):613-9. PubMed PMID: 10699160. eng.
- 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.
- Kremer AB, Barnes L, Hirsch RL, Goldstein G. Orthoclone OKT3 monoclonal antibody reversal of hepatic and cardiac allograft rejection unresponsive to conventional immunosuppressive treatments. *Transplant Proc.* 1987 Apr;19(2 Suppl 1):54-7. PubMed PMID: 3105141. eng.
- 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.
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. 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. PubMed PMID: 20643330. eng.
- Hunt SA, Kouretas PC, Balsam LB, Robbins RC. *Transplante Cardíaco - Braunwald, Tratado de doenças cardíacas.* 7th ed2006.
- Waller J, Brook NR, Nicholson ML. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts and treatment. *Transpl Int.* 2003 Jun;16(6):367-75. PubMed PMID: 12756523. eng.
- Fiorelli AI, Oliveira Jr JdL, Stoll NAG. *Transplante Cardíaco.* Rev Med (São Paulo). 2009 Jul-Set;88(3 Ed. Especial):123-37.
- 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 Dec;18(12):1224-7. PubMed PMID: 10612382. eng.
- Sipahi I, Starling RC. Cardiac allograft vasculopathy: an update. *Heart Fail Clin.* 2007 Jan;3(1):87-95. PubMed PMID: 17545012. eng.
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report - 2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation - www.jhltonline.org.* 2010.
- 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. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2010;November,8.

27.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 Aug;82(4):541-3. PubMed PMID: 9723652. eng.

28.Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, Pereira NL. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant.* 2007 Sep;7(9):2064-74. PubMed PMID: 17614978.

29.Grauhar 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 Mar;20(3):316-21. PubMed PMID: 11257558.

30.Sanchez-Soriano RM, Almenar L, Martinez-Dolz L, Reganon E, Martinez-Sales V, Chamorro CI, et al. Diagnostic usefulness of inflammatory markers in acute cellular rejection after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Oct;38(8):2569-71. PubMed PMID: 17098005.

31.Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Dannenberg O, Oppelt P, Haverich A. Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy: influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Jan;23(1):61-6. PubMed PMID: 14734128. eng.

32.Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, Muller-Bardorff M, Zehelein J, Sack FU, et al. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Aug;32(2):405-12. PubMed PMID: 9708468.

33.Avello N, Prieto B, Molina BD, Rodriguez-Lambert JL, Alvarez FV. Clinical utility of NT-proBNP levels in late heart transplantation patients. *Clin Chim Acta.* 2010 Feb;411(3-4):161-6. PubMed PMID: 19895796. eng.

34.Viganò M, Tuzcu M, Benza R, Boissonnat P, Haverich A, Hill J, et al. 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. PubMed PMID: 17543781. eng.

35.Crespo-Leiro MG. Tacrolimus in heart transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Aug;35(5):1981-3. PubMed PMID: 12962869.

36.Shapiro R. Tacrolimus in solid organ transplantation: an update. *Transplant Proc.* 1999 Sep;31(6):2203-5. PubMed PMID: 10500545. eng.

37.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 Aug;5(8):2017-21. PubMed PMID: 15996254.

38.Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients. *Transplantation.* 2007 Aug 15;84(3):441-2. PubMed PMID: 17700175.

39.Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit.* 2005 Oct;27(5):666-76. PubMed PMID: 16175142. eng.

40.Nador RG, Lien D. Heart-Lung Transplantation. UpToDate [Internet]. 2013.

41.Russo MJ, Rana A, Chen JM, Hong KN, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Pretransplantation patient characteristics and survival following combined heart and kidney transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Arch Surg.* 2009 Mar;144(3):241-6. PubMed PMID: 19289663. eng.

42.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.

43.Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, Dries DL, Kaiser PA, Hynan LS, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Sep;24(9):1327-31. PubMed PMID: 16143252. eng.

44.Flamam 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 Nov;25(11):1358-62. PubMed PMID: 17097501.

45.Faggiani G, Forni A, Milano AD, Chiominto B, Walpoth BH, Scarabelli T, et al. Antithymocyte globulin induction therapy in heart transplantation: prospective randomized study of high vs standard dosage. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9):3679-87. PubMed PMID: 21094838. eng.

46.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 Aug;27(8):835-42. PubMed PMID: 18656795.

47.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 Jul;26(7):693-9. PubMed PMID: 17613399.

48.Iberer F, Tscheliessnigg KH, Freigassner M, Auer T, Kleiner T, Wasler A, et al. Clinical experience with a monoclonal interleukin-2 receptor antibody (BT 563) for rejection therapy after orthotopic heart transplantation. *Transplant Proc.* 1994 Dec;26(6):3237-9. PubMed PMID: 7998128. eng.

49.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 Sep;25(9):1154-63. PubMed PMID: 16962480.

50.Yamani MH, Taylor DO, Czern J, Haire C, Kring R, Zhou L, et al. Thymoglobulin induction and steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study. *Clin Transplant.* 2008 Jan-Feb;22(1):76-81. PubMed PMID: 18251036.

51.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 Mar;26(3):258-63. PubMed PMID: 17346628. eng.

52.van Gelder T, Mulder AH, Balk AH, Mochtar B, Hesse CJ, Baan CC, et al. Intra-graft monitoring of rejection after prophylactic treatment with monoclonal anti-interleukin-2 receptor antibody (BT563) in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1995 Mar-Apr;14(2):346-50. PubMed PMID: 7779855.

53.van Gelder T, Baan CC, Balk AH, Knop 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 Feb 15;65(3):405-10. PubMed PMID: 9484761.

54.Rabinov M, Benson E, Cochrane A, Williams T, Bergin P, Federman J, et al. Recipient selection algorithm for immunosuppression in cardiac transplantation: OKT3 vs triple therapy alone. *Transplant Proc.* 1992 Feb;24(1):167-8. PubMed PMID: 1539226. eng.

55.Johnson MR, Mullen GM, O'Sullivan EJ, Liao Y, Heroux AL, Kao W, et al. Risk/benefit ratio of perioperative OKT3 in cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 1993 Feb;25(1 Pt 2):1149-51. PubMed PMID: 8442068. eng.

56.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 Oct;26(10):992-7. PubMed PMID: 17919618.

57.Kobashigawa JA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Kawata N, Brownfield E, Drinkwater DC, et al. Is intravenous glucocorticoid therapy better than an oral regimen for asymptomatic cardiac rejection? A randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Apr;21(5):1142-4. PubMed PMID: 8459068.

58.Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. 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.

59.Kaczmarek I, Zaruba MM, Beiras-Fernandez A, Reimann R, Nickel T, Grininger C, et al. 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. PubMed PMID: 23415313. eng.

60.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. eng.

61.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 Jun;6(6):1387-97. PubMed PMID: 16686762.

62.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 Jun;34(4):1265-8. PubMed PMID: 12072335. eng.

63.Patel JK, Kobashigawa JA. Tacrolimus in heart transplant recipients: an overview. *BioDrugs.* 2007;21(3):139-43. PubMed PMID: 17516709. eng.

64.Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Müller M, Jung S, et al. Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation.* 2004 Aug;78(4):591-8. PubMed PMID: 15446320. eng.

65.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. PubMed PMID: 19134532. eng.

66.Meiser B, Kaczmarek I, Mueller M, Groetzner J, Weis M, Knez A, et al. Low-dose tacrolimus/sirolimus and steroid withdrawal in heart recipients is highly efficacious. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Jun;26(6):598-603. PubMed PMID: 17543783. eng.

67.Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grininger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine in a combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation.* 2013 Feb;95(4):629-34. PubMed PMID: 23423270. eng.

68.Opelz G, Döhler B, Laux G, Study CT. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005 Apr;5(4 Pt 1):720-8. PubMed PMID: 15760395. eng.

69. Keogh A, Macdonald P, Mundy J, Chang V, Harvison A, Spratt P. Five-year follow-up of a randomized double-drug versus triple-drug therapy immunosuppressive trial after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992 May-Jun;11(3 Pt 1):550-5; discussion 6. PubMed PMID: 1610863.
70. O'Connell JB, Bristow MR, Rasmussen LG, Ratkovec RM, Gay WA, Jr., Jones KW, et al. Cardiac allograft function with corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *Circulation.* 1990 Nov;82(5 Suppl):IV318-21. PubMed PMID: 2121388.
71. Keogh A, Macdonald P, Harvison A, Richens D, Mundy J, Spratt P. Initial steroid-free versus steroid-based maintenance therapy and steroid withdrawal after heart transplantation: two views of the steroid question. *J Heart Lung Transplant.* 1992 Mar-Apr;11(2 Pt 2):421-7. PubMed PMID: 1571340. eng.
72. Potenza 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.* Jan 27;89(2):263-5. PubMed PMID: 20098293.
73. Lehmkühl HB, Arizon J, Viganò M, Almenar L, Gerosa G, Maccherini M, et al. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation.* 2009 Jul 15;88(1):115-22. PubMed PMID: 19584690.
74. 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.
75. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D, et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant.* 1998 Aug;17(8):782-8. PubMed PMID: 9730427. eng.
76. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 1998 Aug;17(8):775-81. PubMed PMID: 9730426. eng.
77. Petrakopoulou P, Anthopoulos L, Muscholl M, Klaus V, von Scheidt W, Uberfuhr P, et al. Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr;47(8):1622-9. PubMed PMID: 16631000. eng.
78. 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. eng.
79. Cantarovich M, Ross H, Arizon JM, Gomez MA, Straatman L, Orus J, et al. Benefit of Neoral C2 monitoring in de novo cardiac transplant recipients receiving basiliximab induction. *Transplantation.* 2008 Apr 15;85(7):992-9. PubMed PMID: 18408580.
80. Cantarovich M, Latter D, Fitchett D. Comparison of cyclosporine monitoring with trough levels to levels obtained 6 hours after the morning dose in heart transplant patients: a prospective randomized study. *Transplant Proc.* 1997 Feb-Mar;29(1-2):602-4. PubMed PMID: 9123149.
81. Undre 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 Jun;30(4):1112-5. PubMed PMID: 9636451. eng.
82. Cooney GF, Johnston A. Neoral C-2 monitoring in cardiac transplant patients. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1572-5. PubMed PMID: 11267425.
83. Mathias HC, Ozalp F, Will MB, Borland W, Payne C, Kerr M, et al. A randomized, controlled trial of C0- Vs C2-guided therapeutic drug monitoring of cyclosporine in stable heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Dec;24(12):2137-43. PubMed PMID: 16364862. eng.
84. Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation.* 2007 Jun;83(12):1525-35. PubMed PMID: 17589331. eng.
85. 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 Nov;24(11):1863-7. PubMed PMID: 16297793. eng.
86. Gleissner CA, Doesch A, Ehlermann P, Koch A, Sack FU, Katus HA, et al. Cyclosporine withdrawal improves renal function in heart transplant patients on reduced-dose cyclosporine therapy. *Am J Transplant.* 2006 Nov;6(11):2750-8. PubMed PMID: 16939514. eng.
87. Potenza 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. eng.
88. Angermann CE, Störk S, Costard-Jäckle A, Dengler TJ, Siebert U, Tenderich G, et al. Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients--the IMPROVED multi-centre study. *Eur Heart J.* 2004 Sep;25(18):1626-34. PubMed PMID: 15351162. eng.
89. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation.* Apr 15;89(7):864-72. PubMed PMID: 20061999.
90. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise G, 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 Mar;31(3):259-65. PubMed PMID: 22333403. eng.
91. Groetzner J, Kaczmarek I, Schulz U, Stegemann E, Kaiser K, Wittwer T, et al. 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 Mar;87(5):726-33. PubMed PMID: 19295318. eng.
92. Boissonnat P, Gaillard S, Mercier C, Redonnet M, Lelong B, Mattei MF, et al. Impact of the early reduction of cyclosporine on renal function in heart transplant patients: a French randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:231. PubMed PMID: 23206408. PubMed Central PMCID: PMC3533735. eng.
93. 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. eng.
94. Mentzer RM, Jr., Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Study Group. *Transplantation.* 1998 Jan 15;65(1):109-13. PubMed PMID: 9448154.
95. Baan CC, van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Balk AH, Vantrimpont PM, Mol WM, Knoop CJ, et al. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus is safe and decreases blood pressure, cholesterol levels and TGF-beta 1 type I receptor expression. *Clin Transplant.* 2001 Aug;15(4):276-83. PubMed PMID: 11683823. eng.
96. 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. eng.
97. Podesser BK, Rinaldi M, Yona NA, Pulpon LA, Villemot JP, Haverich A, et al. Comparison of low and high initial tacrolimus dosing in primary heart transplant recipients: a prospective European multicenter study. *Transplantation.* 2005 Jan 15;79(1):65-71. PubMed PMID: 15714171.
98. 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. eng.
99. 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.
100. van Hooff JP, Alloway RR, Trunecka P, Mourad M. Four-year experience with tacrolimus once-daily prolonged release in patients from phase II conversion and de novo kidney, liver, and heart studies. *Clin Transplant.* 2011 2011 Jan-Feb;25(1):E1-12. PubMed PMID: 21158926. eng.
101. Alloway R, Vanhaecke J, Yonan N, White M, Haddad H, Rábago G, et al. Pharmacokinetics in stable heart transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Sep;30(9):1003-10. PubMed PMID: 21493098. eng.
102. Baraldo M, Isola M, Feruglio MT, Francesconi A, Franceschi L, Tursi V, et al. Therapeutic mycophenolic acid monitoring by means of limited sampling strategy in orthotopic heart transplant patients. *Transplant Proc.* 2005 Jun;37(5):2240-3. PubMed PMID: 15964387. eng.
103. 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 Nov 27;72(10):1662-5. PubMed PMID: 11726828.
104. Zuk DM, Pearson GJ. Monitoring of mycophenolate mofetil in orthotopic heart transplant recipients--a systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2009 Jul;23(3):171-7. PubMed PMID: 19345081. eng.
105. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005 May;24(5):517-25. PubMed PMID: 15896747.
106. Schütz E, Shipkova M, Armstrong VW, Niedmann PD, Weber L, Tönshoff B, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: comparison of HPLC and immunoassay reveals new MPA metabolites. *Transplant Proc.* 1998 Jun;30(4):1185-7. PubMed PMID: 9636479. eng.
107. Kobashigawa JA, Meiser BM. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. *Transplantation.* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S235-43. PubMed PMID: 16251856.
108. 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 Aug;25(8):935-41. PubMed PMID: 16890114.
109. Lehmkühl H, Hummel M, Kobashigawa J, Ladenburger S, Rothenburger M, Sack F, et al. Enteric-coated mycophenolate-sodium in heart transplantation: efficacy, safety, and pharmacokinetic compared with mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2008 May;40(4):953-5. PubMed PMID: 18555088.
110. Kobashigawa JA, Meiser BM. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. *Transplantation.* 2005 Oct;80(2 Suppl):S235-43. PubMed PMID: 16251856. eng.
111. Kobashigawa JA, 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 August;66(4):507-15.
112. Keogh A. Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation.* 2005 Feb 15;79(3 Suppl):S45-6. PubMed PMID: 15699750.
113. 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 International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Oct;25(10):1186-91. PubMed PMID: 17045930.
114. Kobashigawa JA, Tobis JM, Mentzer RM, Valentine HA, Bourge RC, Mehra MR, et al. Mycophenolate mofetil reduces intimal thickness by intravascular ultrasound after heart transplant: reanalysis of the multicenter trial. *Am J Transplant.* 2006 May;6(5 Pt 1):993-7. PubMed PMID: 16611335. eng.
115. Manito N, Rábago G, Palomo J, Arizón JM, Delgado J, Almenar L, et al. Improvement in chronic renal failure after mycophenolate mofetil introduction and cyclosporine dose reduction: four-year results from a cohort of heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011 Sep;43(7):2699-706. PubMed PMID: 21911149. eng.
116. Eisen HJ. Long-term cardiovascular risk in transplantation - insights from use of everolimus in heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 July;21(Suppl 3):iii9-13.
117. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. 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.
118. Raichlin E, Kushwaha SS. Proliferation signal inhibitors and cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008 Oct;13(5):543-50. PubMed PMID: 19060540.
119. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, 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 Oct 26;110(17):2694-700. PubMed PMID: 15262845.
120. Mancini D, Pinney S, Burkoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation.* 2003 Jul 8;108(1):48-53. PubMed PMID: 12742978.
121. Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, Edwards BS, Kremers WK, Clavell AL, et al. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation.* 2007 Dec;116(23):2726-33. PubMed PMID: 18025531. eng.
122. Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjørtuft O, et al. 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;90(12):1581-9. PubMed PMID: 21030905. eng.
123. Ross H, Pflugfelder P, Haddad H, Cantarovich M, White M, Ignaszewski A, et al. Cyclosporine Reduction in the Presence of Everolimus: 3-Month Data From a Canadian Pilot Study of Maintenance Cardiac Allograft Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2008;27(2):197-202.
124. Gustafsson F, Ross HJ. Proliferation signal inhibitors in cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol.* 2007 Mar;22(2):111-6. PubMed PMID: 17284989.
125. Chapman R, Valentine H, Albanell J, Arns W, Campistol J, Eisen H, et al. Proliferation signal inhibitors in transplantation: questions at the cutting edge of everolimus therapy. *Transplant Proc.* 2007;39:2937-50.
126. 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 Repair Regen.* 2007 May-Jun;15(3):316-21. PubMed PMID: 17537118.
127. Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Burdman EA, Santos MA, Abbud-Filho M. Switch from cyclosporine to sirolimus as a treatment of acute renal failure complicating cardiogenic shock in a heart transplant recipient. *Int J Cardiol.* 2006 Oct 10;112(3):e83-4. PubMed PMID: 16916552.
128. 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.

129.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. eng.

130.Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012 Dec;94(12):1208-17. PubMed PMID: 23269449. eng.

131.Kobashigawa J, Ross H, Bara C, Delgado JF, Dengler T, Lehmkühl HB, et al. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013 Apr;15(2):150-62. PubMed PMID: 23013440. eng.

132.Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19;52(8):587-98. PubMed PMID: 18702960.

133.Dandel M, Lehmkühl HB, Knosalla C, Hetzer R. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transpl Immunol*. Jul;23(3):93-103. PubMed PMID: 20434559.

134.Kaplinsky EJ, Manito N, Roca J, Castells E, Saura E, Gomez-Hospital JA, et al. Sirolimus in heart transplantation: a single center initial experience. *Transplant Proc*. 2003 Aug;35(5):1978-80. PubMed PMID: 12962868. eng.

135.Eisen HJ, Jessup M. Acute cardiac allograft rejection: Treatment. UpToDate [Internet]. 2011; Version 19.2.

136.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 Mar 12;105(10):1214-9. PubMed PMID: 11889016.

137.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 Sep 27;58(6):645-9. PubMed PMID: 7940682.

138.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 Feb;16(2):169-78. PubMed PMID: 9059928. eng.

139.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 Feb;74(2):141-8. PubMed PMID: 10904287.

140.Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin - indications and mechanisms in cardiovascular diseases. *Autoimmun Rev*. 2008 Jun;7(6):445-52. PubMed PMID: 18558360.

141.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.

142.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 Nov;78(5 Pt 2):III47-57. PubMed PMID: 3052918. eng.

143.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 Jan;71(1):53-8. PubMed PMID: 11211195. eng.

144.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 Dec;15(12):3256-62. PubMed PMID: 15579530. eng.

145.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. *Transplant Proc*. 2006 Apr;38(3):937-42. PubMed PMID: 16647515.

146.Maccherini M, Bernazzali S, Diciolla F, Giunti G, Bizzarri F, Lisi GF, et al. Neoral versus Sandimmun: clinical impact and modification of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1998 Aug;30(5):1904-5. PubMed PMID: 9723327.

147.Hastillo A, Thompson JA, Lower RR, Szentpetery S, Hess ML. Cyclosporine-induced pericardial effusion after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1987 May;59(12):1220-2. PubMed PMID: 3554957. eng.

148.Barnhart GR, Goldman MH, Hastillo A, Szentpetery S, Wolfgang T, Thompson J, et al. Comparison of immunosuppression therapy following heart transplantation: pretransfusion/azathioprine/ATG/prednisone versus cyclosporine/prednisone. *J Heart Transplant*. 1985 1985 Jul-Aug;4(4):381-4. PubMed PMID: 3916511. eng.

149.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 Feb;24(2):190-4. PubMed PMID: 15701436. eng.

150.Armitage JM, Kormos RL, Morita S, Fung J, Marrone GC, Hardesty RL, et al. Clinical trial of FK 506 immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1992 Aug;54(2):205-10; discussion 10-1. PubMed PMID: 1379032. PubMed Central PMCID: PMC2974264. eng.

151.Taylor DO, Barr ML, Radovanovic B, Renlund DG, Mentzer RM, Jr., Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Apr;18(4):336-45. PubMed PMID: 10226898.

152.Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Yacoub M, Banner NR, et al. European multicenter tacrolimus heart pilot study: three year follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Feb;20(2):249-50. PubMed PMID: 11250493.

153.Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, Starling RC, Deng MC, Cappola TP, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2010 May;362(20):1890-900. PubMed PMID: 20413602. eng.

154.van Gelder T, Balk AH, Jonkman FA, Zietse R, Zonderdervan P, Hesse CJ, et al. A randomized trial comparing safety and efficacy of OKT3 and a monoclonal anti-interleukin-2 receptor antibody (BT563) in the prevention of acute rejection after heart transplantation. *Transplantation*. 1996 Jul 15;62(1):51-5. PubMed PMID: 8693545.

155.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.

156.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.

157.Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Bohmer J, Kovarik J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep;24(9):1297-304. PubMed PMID: 16143248.

158.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 Dec;4(12):2126-31. PubMed PMID: 15575918. eng.

159.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 Apr;9(4):365-70. PubMed PMID: 12682887. eng.

160.Shane E, Adedero 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 Feb;350(8):767-76. PubMed PMID: 14973216. eng.

161.Costa AF, Picon PD, Amaral KM. Osteoporose. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. 2002.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetila, Mico-fenolato 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 contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- 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;
 - medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
 - aumento do risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer), principalmente com o uso associado destes medicamentos;
 - necessidade de dosar os níveis sanguíneos de alguns dos medicamentos;
 - 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 triglicérides. Também podem ocorrer: formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.

- Micofenolato (de mofetila ou sódico): principais reações adversas incluem diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos. Também podem ocorrer: dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, hipertrofia gengival, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabetes melito, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalcemia, 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 triglicérides, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes melito, febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata, alterações visuais.

- Everolimo: leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, fúngicas e bacterianas, sepsis, trombocitopenia, anemia, trombocitopenia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítica urêmica, hipertensão, linfocel, tromboembolismo venoso, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos edema e artralgias. Não se sabe se everolimo é excretado pelo leite materno. Inexiste experiência suficiente para recomendar o uso de everolimo em crianças e adolescentes. A experiência clínica em pacientes maior de 65 anos de idade é limitada. Pacientes sob uso de everolimo estão mais suscetíveis a desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente de pele. Em pacientes com insuficiência hepática a concentração sanguínea mínima para everolimo deve ser monitorada com cautela. Pacientes devem ser monitorados quanto ao risco de rabdomiólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do fármaco. Métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos sob regime imunossupressor incluindo everolimo até que informações mais conclusivas estejam disponíveis.

- Tacrolimo: principais efeitos adversos incluem tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea e disfunção renal. Também podem ocorrer: dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoerência, 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/hipercalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes melito, 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, fotosensibilidade, 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 antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603020070 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml), 0603020089 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603020097 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603030033 - Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco), 0603030033 - Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco), 0603030041 - Imunoglobulina humana 320 mg injetável(por frasco), 0603080073 - Imunoglobulina equina antilinfócitos 100 mg injetável, p/transplante (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603080090 - imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável p/ transplante (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603080103 - imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável p/transplante (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603080111 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 200 mg injetável p/ transplante (por frasco-ampola 10ml)

NOTA 2: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS constam os seguintes procedimentos de ciclosporina, na modalidade hospitalar: 0603020038 - Ciclosporina 100 mg/ml solução oral, 0603020054 - Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola), 0603080022 - Ciclosporina 10 mg p/ transplante (por cápsula), 0603080030 - Ciclosporina 100 mg p/ transplante (por cápsula), 0603080049 - Ciclosporina 25 mg p/ transplante (por cápsula) e 0603080057 - Ciclosporina 50 mg p/ transplante (por cápsula).

NOTA 3: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS constam os seguintes procedimentos de tacrolimo, na modalidade hospitalar: 0603080197 - Tacrolimo 0,5 mg p/transplante (frasco-ampola). 0603080200 - Tacrolimo 1 mg p/ transplante (por cápsula) e 0603080219 - Tacrolimo 5 mg p/ transplante (por cápsula).

NOTA 4: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS a administração intravenosa de 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).