



Sílvia Vidal Campos

**Dosagem de interferon-gama na avaliação da imunidade celular específica para o *citomegalovirus* em receptores de transplante pulmonar**

Versão Corrigida

(versão original se encontra disponível na Biblioteca do Programa de Pós-Graduação Pneumologia e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP).

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

Programa de Pneumologia

Orientadora: Lisete Ribeiro Teixeira

Coorientadora: Clarisse Martins Machado

São Paulo

2023

Sílvia Vidal Campos

**Dosagem de interferon-gama na avaliação da imunidade celular específica para o *citomegalovirus* em receptores de transplante pulmonar**

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

Programa de Pneumologia

Orientadora: Lisete Ribeiro Teixeira

Coorientadora: Clarisse Martins Machado

São Paulo

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, Silvia Vidal

Dosagem de interferon-gama na avaliação da  
imunidade celular específica para o citomegalovirus  
em receptores de transplante pulmonar / Silvia  
Vidal Campos. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Pneumologia.

Orientadora: Lisete Ribeiro Teixeira.

Coorientadora: Clarisse Martins Machado.

Descritores: 1.Transplante de pulmão  
2.Citomegalovírus 3.Imunidade celular 4.Interferons  
5.Antigenemia 6.Reação em cadeia de polimerase  
7.Ganciclovir 8.Profilaxia

USP/FM/DBD-091/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

### ÀS FAMÍLIAS

Não me deixe rezar por proteção contra os perigos, mas pelo destemor em enfrentá-los

Não me deixe implorar pelo alívio da dor, mas pela coragem de vencê-la

Não me deixe procurar aliados na batalha da vida, mas a minha própria força

Não me deixe suplicar com termo aflito para ser salvo,

mas esperar paciência para merecer a liberdade

Não me permita ser covarde, sentindo sua clemência apenas no meu êxito,

mas me deixe sentir a força da sua mão quando eu cair.

**Rabindranath Tagore**

*Colhendo Frutos*

## **AGRADECIMENTOS**

À família que construímos: Fabiano, Felipe, Laís e Lucky. Vocês são o meu mundo! Onde meu coração se alegra, meu amor é renovado diariamente e minha alma está em paz.

À família que pertencemos: mãe, pai, André e Rafael. Vocês são minhas raízes e meu céu! Minha essência e meus melhores exemplos. Aos meus avós José Carlos, Leda, Luiz e Sarah: minhas melhores lembranças e muitas saudades.

À família que vocês me deram: Bia, Cissa, Greice, Bianca e Marina vocês são as flores mais lindas do caminho! Aos Cataldi, Engel e Miguel: obrigada pela acolhida e amor.

À família que o coração escolhe: meus amigos! Aline, Dayse, Letícia e suas famílias: vocês me completam!

À família Medicina UnB: Profa. Dra Maria Imaculada Muniz Barboza Junqueira pelo estímulo à iniciação científica e orgulho por nossas conquistas. Aos colegas-amigos-irmãos dos seis anos de maior aprendizado e descobertas das nossas vidas. Érica, Patrícia e Sheila pela eterna camaradagem. Ao Prof Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, o “irmão mais velho” na Infectologia, meu primeiro orientador e eterno exemplo de excelência científica na nossa especialidade.

À família DMIP: Prof. Dr Aluísio Augusto Cotrim Segurado pela oportunidade nas Moléstias Infecciosas e Profa. Dra Maria Aparecida Shikanai Yasuda pela oportunidade na Infecção em Imunodeprimidos. Álvaro, Angelinha, Carol e Pri meus colegas-amigos-irmãos pelos anos mais intensos de aprendizado e encantamento pela nossa especialidade. Meus lindos-lindos para toda a vida.

À família imunodeprimidos: Profa. Dra Tânia Mara Varejão Strabelli e Prof Dr Edson Abdalla, vocês são como mãe e pai no meu caminho profissional. Exemplo, estímulo e apoio carinhoso sempre. Profa. Dra Clarisse Machado, minha orientadora e grande estimuladora na área de infecção em imunodeprimidos nacional e internacionalmente. Obrigada por nunca desistirem de mim.

À família pneumologia HCFMUSP: Profa Dra Lisete Ribeiro, minha orientadora e verdadeira mãe para muitos; seus ensinamentos técnicos acompanhados do cuidado e carinho com o paciente e seus alunos te fazem exemplo na disciplina. Prof. Dr Alberto Cukier, um verdadeiro pai que acolhe, aconselha e apoia. Equipe de broncoscopia (médica, enfermagem e administrativo): sempre estivemos juntos; o apoio e amizade de vocês foram fundamentais, principalmente para realização deste trabalho. Prof. Dr. Rogério Souza pelo acolhimento desde a residência, admiração e respeito.

À família transplante pulmonar InCor: Prof. Dr. Fabio Jatene, Prof. Dr. Paulo Pego-Fernandes e Dra Marlova Caramori. Obrigada pelas oportunidades, ensinamentos e, principalmente, por permitirem minha paixão pelo transplante pulmonar. Dr Marcos Samano, pelo “irmão mais velho” que sempre me apoiou e guiou meus primeiros passos. Ricardo, Júnior e Rafa: éramos como irmãos crescendo juntos (dentro e fora do InCor), aprendendo juntos e vivendo fortes emoções. Tínhamos até uma avó, Soninha, para cuidar de todos nós. Logo essa família cresceu: Lucas e Gustavo, nossas vivências, minha admiração e respeito por vocês nos unem como verdadeiros irmãos. O tempo passou... crescemos! Alguns se foram e outros vieram para agregar ainda mais: André Nathan, Flávio, Liliane e Priscila. E eu que não tinha nenhuma irmã, ganhei duas: Lili e Pri, vocês são o carinho na alma e o suporte para seguir em frente. Agora somos nós na frente, abrindo caminhos para o bando de loucos que, como nós, querem vivenciar a montanha-russa de emoções desse mundo maravilhoso chamado transplante pulmonar; aos que por aqui passaram/passam: Felipe, Oswaldo, Herbert, Diego, Mariana, Fernando, Guilherme, Caio Castro, Daniel, Juliana, Mariana, Caio, Ivana, Samuel, Mauro, Carlos, Elissa.....

À família dos pacientes transplantados, pelo grande aprendizado de VIDA e amor!

Às famílias dos doadores, pela oportunidade... possibilitando nosso trabalho e que a vida continue!

## **Sumário**

Lista de siglas, abreviaturas, símbolos e unidades

Lista de Tabelas

Lista de figuras

Resumo e Palavras-Chave

Abstract and Keywords

1. Introdução

1.1 Citomegalovirose e transplantes

1.2 Citomegalovirose e transplante pulmonar

1.3 Vigilância do CMV ontem e hoje

1.4 Imunidade celular CMV-específica

1.5 Imunidade CMV-específica por dosagem de INF- $\gamma$  (QuantiFeron®-CMV)

2. Hipótese

3. Objetivos

4. Métodos

4.1 Desenho do estudo

4.2 População amostral e cálculo da amostra

4.3 Critérios de inclusão

4.4 Critérios de exclusão

4.5 Coleta das amostras de QuantiFeron®-CMV

4.6 Vigilância do CMV – frequência

4.7 Vigilância CMV – testes diagnósticos

4.8 Profilaxia de CMV

4.9 Tratamento de CMV

4.10 Determinação da resposta imune CMV-específica

4.11 Detecção do aparecimento de resistência ao Ganciclovir

4.12 Vigilância e manejo dos episódios de rejeição

4.13 Variáveis analisadas

4.14 Análise estatística

4.15 Termo de consentimento livre e esclarecido

4.16 Financiamento

5. Resultados
6. Discussão
7. Conclusão
8. Referências



### **Lista de siglas, abreviaturas, símbolos e unidades**

ATG	Anticorpo antitimócito
Bxtb	Biópsia transbrônquica
CMV	<i>Citomegalovirus</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> - Ácido desoxirribonucleico
DIP	Doença intersticial pulmonar
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva crônica
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
GCV	Ganciclovir
INF	Interferon
ISHLT	<i>International Society of Heart and Lung Transplant</i>
LBA	Lavado Bronco Alveolar
n	Número de casos
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> - Reação em cadeia da polimerase quantitativo
qPCR	Quantitative PCR – PCR quantitativo
RCA	Rejeição celular aguda
Tx	Transplante
UI/ml	Unidades internacionais/mililitro

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Incidência de infecção e doença pelo CMV de acordo com o órgão transplantado.

Tabela 2. Sequência dos iniciadores a serem utilizados para amplificação da região UL97.

Tabela 3: Dados demográficos da população do estudo.

Tabela 4: Dados sobre os episódios de doença e infecção por Citomegalovírus

Tabela 5: Comparação entre os métodos diagnósticos de DNAemia para CMV por antigenemia e PCR-Cobas Ampliprep/TaqMan.

Tabela 6 – Parâmetros preditor de CMV doença de acordo com antigenemia pp65 e PCR quantitativo.

Tabela 7: Análise das variáveis preditores de QuantiFeron®-CMV no 3º.mês pós-transplante (90 dias).

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema dos processos controlado e progressivo da replicação viral CMV após transplante de órgãos sólidos e na vigência de profilaxia antiviral com Ganciclovir.

Figura 2: Datas das coletas das amostras de sangue para teste QuantiFeron®-CMV de acordo com o calendário das broncoscopias de vigilância após transplante pulmonar.

Figura 3: Algoritmo da separação das alíquotas de sangue para realização de antigenemia e PCR CMV com amostra do mesmo tubo EDTA.

Figura 4: Organograma de seleção dos pacientes para o estudo.

Figura 5: Curva de sobrevida geral 2 anos após o transplante igual a 81.5%.

Figura 6: Curva livre de CMV-infecção após 2 anos de transplante pulmonar igual a 54.3%.

Figura 7: Curva livre de CMV-doença após 2 anos de transplante pulmonar igual a 69.7%.

Figura 8: Dinâmica da resposta imune CMV-específica ao longo do primeiro ano após-transplante pulmonar de acordo com o resultado do QuantiFeron®-CMV. Porcentagem de testes QuantiFeron®-CMV reativos em 15, 45, 90, 180, 270 e 365 dias após transplante pulmonar igual a 20, 60, 72, 74, 89 e 81%, respectivamente.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier estimada de tempo livre de **doença** por CMV de acordo com os resultados reativo ou não-reativo para o teste de QuantiFeron®-CMV **90 dias**. O valor de p igual a 0.043 se refere ao resultado do teste log-rank.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier estimada de tempo livre de **infecção** por CMV de acordo com os resultados reativo ou não-reativo para o teste de QuantiFeron®-CMV **90 dias**. O valor de p igual a 0.111 se refere ao resultado do teste log-rank.

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier estimada de tempo livre de **doença** por CMV de acordo com os resultados reativo ou não-reativo para o teste de QuantiFeron®-CMV **180 dias**. O valor de p igual a 0.148 se refere ao resultado do teste log-rank.

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier estimada de tempo livre de **infecção** por CMV de acordo com os resultados reativo ou não-reativo para o teste de QuantiFeron®-CMV **180 dias**. O valor de p igual a 0.29 se refere ao resultado do teste log-rank.

Figura 13: Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) para *cut-off* de PCR-COBAS com antigenemia 10 células/300.000 neutrófilos.

Figure 14: Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) para antigenemia pp65 (A) e PCR quantitativo (B) para doença por CMV em 38 receptores de transplante pulmonar.

## RESUMO

Campos SV. Dosagem de interferon-gama na avaliação da imunidade celular específica para o *citomegalovirus* em receptores de transplante pulmonar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

A infecção pelo *Citomegalovirus* (CMV) é importante complicação em receptores de transplante pulmonar (TxP) com impacto clínico por efeitos virais diretos e indiretos associados com rejeição celular aguda e evolução para disfunção crônica do enxerto (CLAD). Portanto, a profilaxia antiviral universal ainda é recomendada para esta população por 6 a 12 meses. Monitorar a resposta imune-específica para CMV após TxP, pode individualizar riscos de adoecimento e estabelecer melhores estratégias de prevenção antiviral. O objetivo deste estudo foi avaliar a dinâmica da reconstituição imune de células T CMV-específicas ao longo do primeiro ano após TxP e sob profilaxia antiviral universal intermitente com Ganciclovir através do teste de QuantiFeron®-CMV. Neste estudo observacional prospectivo, foram incluídos 38 pacientes transplantados de pulmão entre dezembro de 2015 e dezembro de 2016. Nos dias 45, 90 e 365 dias pós-TxP, 60%, 72% e 81%, respectivamente, dos pacientes apresentavam testes reativos para QuantiFeron®-CMV. Onze pacientes evoluíram com CMV-doença e 27 com DNAemia/CMV-infecção. Os testes reativos conseguiram predizer doença por CMV ao final da profilaxia ( $p=0.043$ ), mas não no 6º mês pós-transplante ( $p=0.148$ ). Pontos de corte para início do tratamento antiviral para CMV-doença foram definidos para antigenemia pp65 ( $\geq 8$  células/300.000 neutrófilos; sensibilidade 62% especificidade 99% valor preditivo positivo (VPP) 89% e valor preditivo negativo (VPN) 99%) e para PCR quantitativo ( $\geq 2610$  UI/ml; sensibilidade 69% especificidade 99% VPP 90% e VPN 94%). QuantiFeron®-CMV pode auxiliar na estratificação de risco de CMV-doença pós-TxP e direcionar tempo de profilaxia antiviral individualizada.

**Palavras-chave:** Transplante de pulmão. Citomegalovírus. Imunidade celular. Interferons. Antigenemia. Reação em cadeia de polimerase. Ganciclovir. Profilaxia.

## ABSTRACT

Campos SV. Interferon-gamma measuring for the evaluation of specific cellular immunity to cytomegalovirus in lung transplant recipients [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Cytomegalovirus (CMV) infection is a major cause of morbidity and mortality among lung transplant (LTx) recipients. CMV can cause tissue-invasive disease and is associated with indirect effects such as acute allograft rejection episodes and development of chronic lung allograft dysfunction (CLAD). Thus, universal antiviral prophylaxis is preferred in most lung transplant centers. Monitoring CMV-specific immune response after LTx can individualize CMV-infection or disease risks and establish a better antiviral approach. The aim of this study was to evaluate the dynamics of immune reconstitution of CMV-specific T cells over the first year after LTx with Ganciclovir intermittent universal antiviral prophylaxis, using the QuantiFeron®-CMV test. In this prospective observational study, 38 LTx patients were enrolled between December 2015 and December 2016. On days 45, 90 and 365 days post-LTx, 60%, 72% and 81%, respectively, of the patients had QuantiFeron®-CMV reactive tests. Eleven patients presented CMV-disease and 27 DNAemia/CMV-infection. Reactive tests were able to predict CMV disease at the end of prophylaxis ( $p=0.043$ ) but not at 6 months post-LTx ( $p=0.148$ ). Cutoff values to initiate antiviral treatment for CMV-disease were defined for pp65 antigenemia ( $\geq 8$  cells/300,000 neutrophils; sensitivity 62% specificity 99% positive predictive value (PPV) 89% and negative predictive value (NPV) 99%) and for quantitative PCR ( $\geq 2610$  IU/ml; sensitivity 69% specificity 99% PPV 90% and NPV 94%). QuantiFeron®-CMV may help to stratify CMV-disease risk and individualized antiviral prophylaxis after LTx.

**Keywords:** Lung transplantation. Cytomegalovirus. Cellular immunity. Interferons. Antigenemia. Polymerase chain reaction. Ganciclovir. Prophylaxis.

## 1. INTRODUÇÃO

---

### 1.1 Citomegalovirose e transplantes:

A infecção por *Citomegalovírus* (CMV) ainda é a principal causa viral de morbidade e mortalidade em receptores de transplantes de órgãos sólidos (TOS), apesar da disponibilidade de tratamento e profilaxia com antivirais [1].

Como característica principal após a infecção primária, o CMV, assim como os demais herpes vírus, estabelece quiescência assintomática no hospedeiro imunocompetente, tendo as células progenitoras mielóides e dendríticas como principais reservatórios [2]. Deve-se também reconhecer que há latência viral no trato respiratório inferior (TRI) e, portanto, a detecção DNA CMV é possível em espécimes clínicos do TRI [3].

No controle da infecção e na prevenção das reativações e do adoecimento pelo CMV, a imunidade celular, mais especificamente a subpopulação de linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs), desempenham papel fundamental [4]. Com a imunossupressão pós-transplante de órgãos sólidos, necessária para a profilaxia da rejeição, essa resposta T citotóxica fica suprimida colocando os receptores de transplantes sob risco de infecção e/ou doença pelo CMV.

Além dos efeitos diretos da infecção por CMV em receptores de transplantes há descrição dos efeitos indiretos, ou seja, efeitos relacionados a influência de baixas cargas virais no sistema imune do hospedeiro, a saber: doença vascular do enxerto após transplante cardíaco, síndrome da bronquiolite obliterante após transplante pulmonar, infecções bacterianas e fúngicas secundárias, desenvolvimento de neoplasias pós-transplante, diabetes-mellitus e redução sobrevida do receptor [5,6]. Em modelos animais, a infecção por CMV já foi associada a ocorrência de rejeição celular aguda em enxertos renais, cardíacos, hepáticos e pulmonares [7,8]. Apesar do mecanismo exato de lesão indireta do CMV em órgãos enxertados ainda ser desconhecido, sabe-se que a produção de diversas proteínas virais é capaz de alterar o microambiente imune do hospedeiro por modulação molecular envolvida no reconhecimento dos processos inflamatórios; desta forma, o CMV gera uma “síndrome de imunossupressão” [9].

A incidência de infecção e doença pelo CMV varia com o tipo de transplante e do órgão transplantado, sendo maior nos transplantes de células troco-hematopoéticas (TCTH) alogênicos não-aparentados e nos transplantes de pâncreas, seguidos pelo transplante pulmonar como mostra a tabela 1 [10].

As definições de infecção e doença por CMV foram revisadas recentemente [11] e ficam padronizadas da seguinte forma a partir de agora para todos os estudos clínicos: 1) **CMV infecção** é a evidência de replicação viral, independentemente de quaisquer sintomas, definida como detecção de proteínas ou DNA viral em qualquer fluido corpóreo ou amostra tecidual; 2) **CMV doença** é a evidência de infecção por CMV na presença de sintomas clínicos e a partir daí ficam estabelecidas a **síndrome viral** (presença de febre e/ou mal-estar geral, leucopenia e/ou plaquetopenia) e a **doença órgão-invasiva** que pode ser comprovada (anatomopatológico compatível com imunohistoquímica positiva), provável para os casos sem biópsia e possível para os casos de pneumonite e doença de trato gastrointestinal pela possibilidade de ausência de detecção replicação viral em amostras de sangue periférico.

Tabela 1. Incidência de infecção e doença pelo CMV de acordo com o órgão transplantado (Snydman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR. Update and review: state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(3Suppl): S1-S17)

Tipo de transplante		Infecção	Doença
TCTH	Autólogo	40%	0,8%
	Alogênico aparentado	47 – 79%	20%
	Alogênico não-aparentado	60-80%	20-35%
TOS	Rim	8%-32%	8%
	Coração	9%-35%	25%
	Fígado	22%-29%	29%
	Pulmão ou Coração/Pulmão	39%-41%	39%
	Pâncreas ou Rim/Pâncreas	50%	50%



## 1.2 Citomegalovirose e transplante pulmonar:

Além da elevada incidência da infecção e doença por CMV no período pós-operatório do transplante pulmonar, a recorrência desta infecção também é mais frequente nessa população de receptores [12], ou seja, ser receptor de transplante pulmonar *per se* é risco de recorrência de infecção bem como os já conhecidos tratamentos para rejeição celular aguda e *mismatch* sorológico para CMV entre doador positivo e receptor negativo (D+/R-).

De acordo com os dados da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT) [13], a infecção por CMV é responsável por 1.4% das causas de óbito após o transplante e ainda demonstram que o grupo de receptores com doadores sorologia CMV positiva (D+/R- ou D+/R+) apresentam menor sobrevida quando comparados aos receptores de doadores com sorologia CMV negativa (D-/R+ ou D-/R-).

Por tais motivos, a estratégia de prevenção da infecção CMV no período pós-transplante permanece como profilaxia antiviral universal apenas para receptores de transplante pulmonar, de acordo com o último consenso de CMV em receptores de transplante de órgãos sólidos [14]. Desde 2005, a recomendação de profilaxia universal é o uso de antiviral diário (Valganciclovir 900mg/dia) por pelo menos 100 dias e 180 dias para o grupo de maior risco por *mismatch* CMV sorológico (D+/R-); porém, o uso de profilaxia por 180 dias deveria ser considerado para todos os transplantados [15]. A vigilância de viremia por detecção viral quantitativa por reação em cadeia de polimerase (PCR) ou por detecção do antígeno da matriz CMV em leucócitos (antigenemia pp65) também é recomendada nessa população ao longo do primeiro ano após transplante apesar da profilaxia antiviral [14,15].

As principais consequências indesejadas do uso prolongado da profilaxia são a recorrência da infecção e adoecimento tardio pelo CMV após a descontinuação da profilaxia antiviral [16,17], e o aparecimento de resistência aos antivirais usados [18,19]. Dependendo do órgão transplantado e do regime de imunossupressão, a incidência de resistência em receptores D+/R- recebendo tratamento para doença pelo CMV varia de 5% a 10%, sendo mais elevada nos receptores de transplante de pulmão [20, 21, 22, 23], podendo chegar a 30% nesse grupo [24].

O controle das infecções e doença pelo CMV está fundamentado em abordagens de profilaxia ou de intervenção terapêutica precoce baseada na vigilância viral para detecção de viremia; e na compreensão dos mecanismos envolvidos na reconstituição imunológica CMV-específica favorecendo o uso racional e oportuno dos antivirais.

### **1.3 Vigilância do CMV ontem e hoje:**

No final da década de 80, o aparecimento de técnicas sensíveis e rápidas de diagnóstico, como a detecção de antigenemia pp65 ou a PCR propiciaram diminuição significativa da morbimortalidade relacionada ao CMV em receptores de transplantes, uma vez que a introdução do Ganciclovir passou a ser baseada na positividade desses testes rápidos (estratégia tratamento precoce) [25,26].

Ensaio comerciais tanto para a detecção de antigenemia pp65 como para a quantificação da carga viral de CMV por PCR estão disponíveis há mais de 10 anos. Entretanto, muitos centros de transplantes adotam ensaios *in-house* para esta avaliação, o que invalida a comparação dos resultados observados entre os diversos centros no que diz respeito ao comportamento das infecções pelo CMV nestes pacientes, e principalmente na definição de *cut-offs* internacionais para introdução e suspensão de antivirais nesta população. No caso da PCR quantitativa de CMV a determinação da carga viral ou a comparação com outras técnicas se torna ainda mais improvável pela ausência, ao longo destes anos, de um padrão internacional para a quantificação do CMV. Um dos primeiros ensaios comerciais de PCR para quantificação do CMV a ser utilizado foi o COBAS®Amplior CMV Monitor Test (Roche Molecular Systems, Inc), frequentemente citado nas publicações sobre o tema, porém também desprovido do padrão internacional de quantificação.

Em 2010, o Comitê de *Experts* em padronização biológica da Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu o 1º padrão internacional para ensaios de quantificação de DNA do CMV. Esta padronização permite que a carga viral seja reportada em unidades internacionais por mL (UI/mL) o que favorece a comparação dos resultados entre os centros de transplante [27]. A partir de então, outro ensaio foi recentemente comercializado e o

COBAS®Ampliprep/COBAS®Taqman® CMV test foi incluindo o novo padrão de quantificação. Na comparação com a antigenemia e com o ensaio anterior de PCR (COBAS®Amplicor CMV Monitor Test), esse novo ensaio mostrou maior sensibilidade e boa correlação com os outros testes, especialmente em relação a versão anterior do COBAS® [27]. Além disso, o novo ensaio detectou pacientes com carga viral significativa e que apresentaram antigenemia negativa, sugerindo que o teste PCR CMV pode ser importante na introdução ainda mais precoce de Ganciclovir.

#### **1.4 Imunidade celular CMV-específica:**

O controle da infecção pelo CMV e a manutenção de baixas cargas virais durante a latência estão a cargo das células T citotóxicas (CD8+) [28]. Este controle é mediado por células T CD8+ CMV-específicas que reconhecem a célula-alvo infectada através do receptor de células T (TCR) CD8+ e de moléculas HLA classe I específicas que apresentam epítopos virais. Após este reconhecimento, as células T CD8+ tornam-se ativadas e proliferam maciçamente, exercendo sua função efetora contra as células infectadas. As citocinas inflamatórias, incluindo interferon gama (IFN-gama) em conjunto com outras moléculas oriundas da degranulação de grânulos líticos pré-formados (por exemplo, CD107a e CD107b) estão envolvidas na destruição da célula infectada [29].

A produção de IFN-gama em resposta à fosfoproteína pp65 e a antígenos IE-1 de CMV tem valor preditivo na avaliação do risco de adoecimento [31,32]. No entanto, a resposta de células T CD8+ específica para o vírus é muitas vezes dirigida contra epítopos múltiplos do CMV, além de pp65 e IE-1, tais como a glicoproteína B(gB), pp50, IE-2, entre outros [33,34].

Mais da metade dos receptores de transplantes que não reconstituem espontaneamente esta resposta de células T CMV-específica vai desenvolver episódios de reativação e adoecimento pelo CMV [35].

Tendo em vista a dinâmica entre a replicação viral pós-transplante e o surgimento de células T específicas para CMV, este processo pode ocorrer de forma progressiva ou controlada (figura 1). Por exemplo, na replicação viral progressiva, observa-se uma expressão elevada de sinais coestimulatórios

inibitórios, resultando na redução da proliferação de células T. Na replicação viral controlada, predominam as células T polifuncionais. Inicialmente ocorre uma resposta de CD8, seguida pelo estabelecimento de uma resposta de CD4 à medida que ocorre o clareamento viral [35].

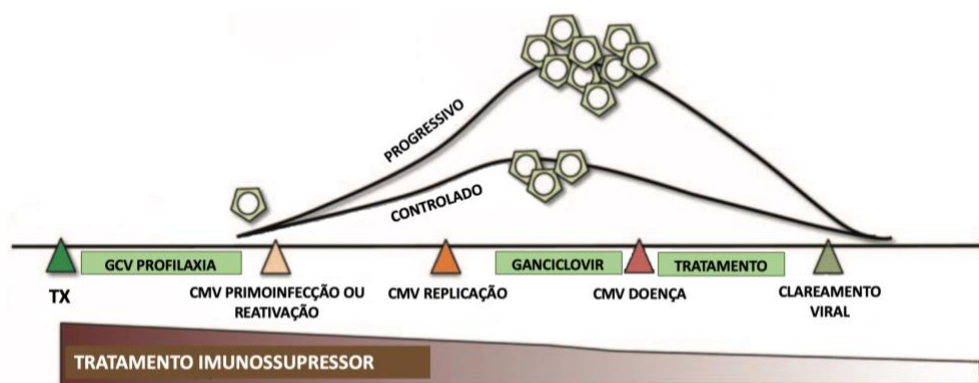


Figura 1: Esquema dos processos controlado e progressivo da replicação viral CMV após transplante de órgãos sólidos e na vigência de profilaxia antiviral com Ganciclovir (modificado de Egli A et al 2012).

Assim, é esperado que a avaliação periódica da imunidade celular CMV-específica permita a identificação de pacientes que, a despeito da imunossupressão, estariam sob menor risco de reativação e adoecimento por terem a função linfocitária CMV-específica eficiente e capaz de controlar o CMV. Por outro lado, pacientes com resposta T CMV-específica ausente costumam apresentar viremias prolongadas, o que frequentemente é interpretado erroneamente como resistência ao tratamento, acarretando muitas vezes em troca ou associação desnecessária de antivirais.

Desta forma, espera-se que ensaios para a detecção da imunidade CMV-específica tenham um papel importante do manejo clínico de transplantados.

### **1.5 Imunidade CMV-específica por dosagem de INF- $\gamma$ (QuantiFeron®-CMV):**

Recentemente, foi comercializado um ensaio imunoenzimático que dosa a quantidade de INF- $\gamma$  produzida por linfócitos T CMV-específicos, em resposta

a uma variedade de moléculas, incluindo os peptídeos imunodominantes acima referidos (QuantiFeron®-CMV, Qiagen, USA) [36].

O QuantiFeron®-CMV tem sido testado de forma crescente no monitoramento de receptores de transplante de órgãos sólidos [37,38]. Estudo realizado no Canadá utilizando esta metodologia em receptores de transplante de pulmão demonstrou que entre os pacientes que apresentavam resposta de células T-CMV específica ao término da profilaxia, 5% desenvolveram doença pelo CMV em contraste com 23% dos pacientes em que a resposta estava ausente. Esta diferença foi ainda maior no subgrupo D+/R- (10% *versus* 40%, respectivamente) [37]. Estes dados sugerem fortemente que esta técnica pode ser útil no monitoramento da doença tardia pelo CMV. Mais recentemente, o mesmo grupo de pesquisadores observou que a técnica também foi capaz de discriminar os pacientes com chance de resolução espontânea da viremia, o que poderia ser útil na redefinição da necessidade de tratamento precoce [38]. Outro estudo multicêntrico, em 127 receptores de transplante de órgãos sólidos D+/R-, também observou maior incidência de doença por CMV no grupo QuantiFeron®-CMV não-reativo ou indeterminado e conseguiu definir valor preditivo positivo e negativo do teste de 0.9 e 0.27, respectivamente [39].

Kumar et al usaram o teste QuantiFeron®-CMV pela primeira vez como ferramenta na prática clínica para decisão sobre profilaxia secundária após tratamento de infecção e/ou doença por CMV em 27 transplantados de órgãos sólidos. Destes, 14 apresentaram QuantiFeron®-CMV reativo e a profilaxia secundária não foi administrada. Apenas uma paciente (1/14 – 7%) apresentou recidiva de viremia assintomática. Entretanto, no grupo de pacientes com QuantiFeron®-CMV não-reativo, 69.2% (9/13) apresentaram recidiva de infecção apesar da profilaxia secundária instituída por 8 semanas [40].

## **2. HIPÓTESE**

Teste reativo para produção de interferon-gama por linfócitos TCD8+ específicos para Citomegalovírus (QuantiFeron®-CMV) prediz menor risco para eventos de DNAemia ou doença por CMV no primeiro ano pós-transplante em receptores de transplante pulmonar

### **3. OBJETIVOS DO ESTUDO**

#### **Principais:**

- Determinar a incidência de DNAemia e/ou doença por CMV em receptores de transplante pulmonar com testes reativos e não-reativos para o ensaio QuantiFeron-CMV® no primeiro ano após o transplante.
- Determinar a dinâmica da reconstituição imune CMV-específica ao longo do primeiro ano pós-transplante pulmonar através do ensaio QuantiFeron®-CMV.

#### **Secundários:**

- Comparar a frequência de episódios de reativação do CMV detectados pela antigenemia pp65 e pelo teste PCR COBAS®Taqman®.
- Avaliar incidência de CMV tardio (após primeiro ano pós-transplante).
- Avaliar valores de corte para início de tratamento antiviral para antigenemia pp65 e pelo teste PCR COBAS®Taqman®.

#### **Exploratório:**

- Determinar as variáveis associadas a presença ou a ausência da imunidade específica ao CMV neste período.

### **4. METODOLOGIA**

#### **4.1 Desenho do Estudo:**

Estudo coorte prospectivo

#### **4.2 População amostral e cálculo da amostra:**

Todos os pacientes submetidos ao transplante pulmonar no Instituto do Coração (InCor) entre dezembro/2015 e dezembro/2016 que tenham assinado termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II).

Era prevista a inclusão de pelo menos 36 pacientes para uma diferença de 47.3% para taxa de reativação de CMV detectada por antigenemia e/ou PCR,

entre os pacientes sem imunidade ao CMV (estimada em 55%) e aqueles com a imunidade reconstituída (estimada em 7,7%). As estimativas acima foram baseadas nos dados publicados por Lisboa et al. [38] (EPlinfoversion 6).

#### **4.3 Critérios de inclusão:**

- Realização de pelo menos uma coleta de QuantiFeron®-CMV;
- Seguimento clínico mínimo de 45 dias após o transplante.

#### **4.4 Critérios de exclusão:**

- Doadores e receptores de transplante pulmonar com *sorostatus* negativo para *Citomegalovírus* (D-/R-);
- Impossibilidade de coleta amostra sangue por punção venosa periférica.

#### **4.5 Coleta das amostras de QuantiFeron®-CMV:**

As coletas das amostras de sangue para teste de quantificação de INF- $\gamma$  por linfócitos TCD8+ específicos para CMV foram realizadas nos momentos das broncoscopias de vigilância seguindo o calendário protocolar do grupo de transplante pulmonar InCor/HCFMUSP (Anexo I), conforme demonstrado na figura 2 abaixo:

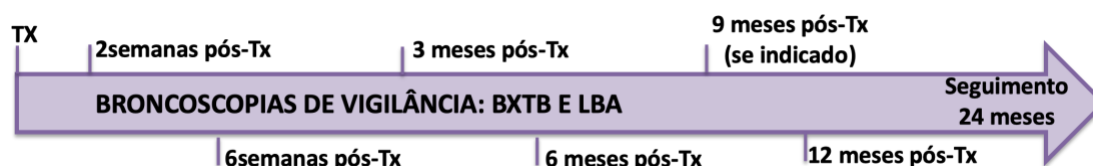


Figura 2: Datas das coletas das amostras de sangue para teste QuantiFeron®-CMV de acordo com o calendário das broncoscopias de vigilância após transplante pulmonar. TX: transplante; BXTB: biópsia transbrônquica; LBA: lavado broncoalveolar.

#### **4.6 Vigilância do CMV – frequência:**

A vigilância da infecção pelo CMV foi realizada por antígenoemia e por PCR em tempo real (CMV COBAS®Taqman®, Roche). A frequência da vigilância foi semanal até alta hospitalar, quinzenal até 3º mês pós-Tx e mensalmente até final do primeiro ano pós-Tx. Para reduzir o número de

punções venosas por paciente, para coleta de exames referentes a este estudo, optamos pela separação de alíquotas para PCR provenientes do mesmo tubo de EDTA já coletado na rotina do serviço para realização da antigenemia. Para a realização dos exames eram coletados 5 mL de sangue em tubos com EDTA que foram processados em até 6 horas após coleta, de acordo com o algoritmo descrito abaixo (figura 3):

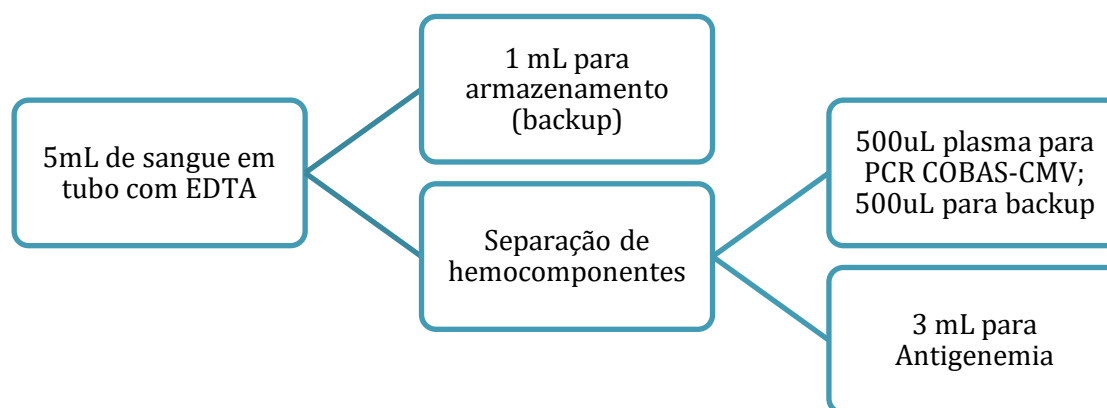


Figura 3: Algoritmo da separação das alíquotas de sangue para realização de antigenemia e PCR CMV com amostra do mesmo tubo EDTA.

#### **4.7 Vigilância CMV – testes diagnósticos:**

A antigenemia *in-house* foi realizada no Laboratório de Virologia do IMTSP-USP, de acordo com técnica descrita por Van der Bij et AL., (1988) com modificações [27]. Em resumo, a técnica tem como princípio a detecção da proteína pp65 do CMV com anticorpos monoclonais pelo método de imunoperoxidase, em neutrófilos do sangue periférico. A técnica compreende quatro etapas, a saber: separação dos neutrófilos pelo dextran, preparo da lâmina em citocentrífuga, fixação da monocamada celular com acetona, e coloração pela técnica da imunoperoxidase. Para a imunocitoquímica (imunoperoxidase), é utilizado um pool de anticorpos monoclonais específicos para o CMV (Ref 11-002, Argene, France), seguida de incubação com anticorpo conjugado marcado com peroxidase (code p260; DAKO, A/S Dinamarca), revelação pelo AEC (3 aminoetilcarbazole) em câmara escura e interrupção da reação pelo acetato de sódio. A leitura é realizada em microscópio óptico comum e os resultados expressos em células positivas por 300.000 células.



O PCR CMV foi realizado no Laboratório de Virologia do IMTSP-USP, utilizando o “Sistema COBAS®Taqman®48” da Roche Molecular Systems. O sistema tem como região alvo o gene UL54, da polimerase viral, e limite de detecção de 61 cópias/mL ou 56 UI/mL, com base na análise PROBIT. Para a realização do teste, foi feita a separação dos componentes sanguíneos e utilizado 500 µL de plasma para o processamento da técnica de PCR. Os resultados serão expressos em UI/mL. O intervalo linear de quantificação do teste, de acordo com a bula do produto, é de 137UI/ml a  $9,1 \times 10^6$ UI/ml. No presente estudo, a determinação da carga viral do CMV não foi utilizada para introdução de terapia precoce uma vez que os testes foram realizados a *posteriori* em amostras estocadas. As amostras coletadas na vigilância do CMV foram alíquotas e armazenadas a -80°C para posterior estudo de resistência, conforme descrito a seguir no item 4.11.

#### **4.8 Profilaxia de CMV**

A profilaxia para CMV pós-transplante pulmonar é universal, ou seja, todos os pacientes recebem Ganciclovir (GCV) 5mg/Kg/dose a cada 12 horas por 7 dias iniciado na primeira semana pós-transplante. Após, recebem GCV 5mg/Kg/dia durante a internação hospitalar e após 3x/semana até completar 3 meses pós-transplante, em regime de hospital-dia. Para os pacientes do grupo de risco (D+/R- ou uso de anticorpo antitiócito (ATG)), a profilaxia é mantida por mais 3 meses (total 6 meses) com Valganciclovir 900mg/dia. Para pacientes que fizerem uso de ATG como imunossupressão de indução ou para tratamento de rejeição celular aguda cortico-resistente, a profilaxia com GCV 5mg/Kg/dia 3x/semana ou Valganciclovir 900mg/dia é reintroduzida por 3 meses.

#### **4.9 Tratamento de CMV:**

Frente à positividade da antigenemia (maior que 10 células mesmo na ausência de sintomas) é instituído tratamento com GCV endovenoso na dose de 5mg/kg/dose, a cada 12 horas (dose de indução), por pelo menos 14 dias ou até sete dias após negatividade da antigenemia. Neste estudo, os resultados da PCR COBAS-CMV não foram usados para guiar a terapia precoce, uma

vez que ainda não está definida na literatura o seu *cut-off* para introdução do antiviral. A vigilância para CMV será retomada a cada episódio de aumento de imunossupressão mesmo que em períodos mais tardios (> 1 ano pós-transplante), quinzenalmente por 1 a 3 meses após pulsoterapia com metilprednisolona ou ATG respectivamente. Antigenemia e PCR para CMV também são realizadas para controle durante tratamento dos episódios de infecção/doença por CMV. Doses de indução do GCV serão mantidas até sete dias após negatização da antigenemia [41].

#### **4.10 Determinação da resposta imune CMV-específica:**

Utilizamos o kit comercial QuantiFeron®-CMV (QTF-CMV), de acordo com as instruções do fabricante (Qiagen, USA). Este teste está baseado na dosagem de IFN-gama e é realizado a partir de tubos revestidos com um coquetel de peptídeos simulando proteínas do CMV humano. Ao contato com esses peptídeos, os linfócitos do paciente passam a produzir IFN-gama, que é posteriormente dosado através de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Para a primeira fase da reação (desafio de linfócitos a antígenos CMV-específicos e não específicos), a amostra de sangue total heparinizado foi coletada em três tubos do teste (tubo controle Nil, tubo antígeno CMV e tubo mitógeno). O tubo mitógeno é utilizado como um controle positivo, e o tubo Nil ajustam o *background* ou IFN-gama não específico das amostras de sangue. Após a coleta, os tubos foram incubados a 37°C por 16 a 24 horas e centrifugados entre 2000 e 3000 RCF para separação do plasma. Na segunda fase da reação foi realizado o ensaio de detecção de IFN-gama por ELISA, conforme orientação do fabricante, seguido de cálculos para interpretação dos resultados. A quantidade de IFN-gama do tubo Nil foi subtraída da quantidade de IFN-gama do tubo antígeno CMV e do tubo mitógeno. De acordo com a literatura, até o momento, o ponto de corte para definição de presença de resposta celular CMV-específica é de IFN-gama  $\geq 0,2$  UI/mL e assim foi definido no presente estudo [14].

#### **4.11 Detecção do aparecimento de resistência ao Ganciclovir:**

A investigação de resistência genotípica foi feita nos casos de suspeita clínica, ou seja, em amostras de pacientes com aumento da carga viral ou com

DNAemia persistentemente positiva a despeito do tratamento. A extração do DNA genômico foi realizada a partir de 200uL de sangue periférico utilizando o kit Purelink™ Genomic DNA for purification of genomic DNA, seguindo as orientações do fabricante. A reação de PCR para o sequenciamento da região do gene UL97 foi desenhada para avaliar 6 códons (460, 520, 592, 594, 595 e 603) nos quais as mutações que conferem resistência ao Ganciclovir ocorrem mais frequentemente [21]. As sequências dos iniciadores utilizados nas reações da PCR do gene UL97 e da beta globina estão descritas na tabela 2 [21,22]. As sequências geradas foram submetidas ao software DNA baser para edição das bases e alinhadas a uma sequência selvagem obtida no gene bank (gbFJ527563.1). O software bioedit foi utilizado para análise das mutações.

Tabela 2. Sequência dos iniciadores a serem utilizados para amplificação da região UL97.

Nome dos primers	Sequência	Tamanho dos produtos
PCO4 R	5´CAACTTCATCCACGTTCCACC 3´	268pb
GH20 F	5´GAAGAGCCAAGGACAGGTAC 3´	
UL97 F	5´CTGTCTGCTGCACAACGTCACGG 3´	800pb
UL 97R	5´ACGCGACACGAGGACATCTTGCC 3´	
UL 97 F out	5´GCCACGGGCTGCTGTCTGCTGCACAACGTCACGG´3	900pb
UL 97 R out	5´CCACGCTCCACTACGCGACACGAGGACATCTTGCC3´	

#### **4.12 Vigilância e manejo dos episódios de rejeição:**

Os episódios de rejeição foram monitorizados de acordo com protocolo vigente. As broncoscopias de vigilância com lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica (Bxtb) foram realizadas rotineiramente na segunda e sexta semanas pós-transplante e no 3º, 6º, 9º e 12º mês pós-transplante. Tomografia computadorizada de alta resolução precede a broncoscopia para auxílio diagnóstico e direcionamento do local para LBA e Bxtb. Além da vigilância, a broncoscopia com biópsia e LBA foram realizados a qualquer momento quando houvesse suspeita clínica de rejeição ou infecção. Os

episódios de rejeição celular  $\geq$  A2 [42] foram tratados inicialmente com metilprednisolona 10mg/Kg/dia por 3 a 5 dias (dose máxima de 1g/dia). A prednisona 1mg/Kg/dia foi re-introduzida ao final da pulsoterapia e houve redução de 5mg a cada 7 dias até atingir a dose 0.5mg/Kg/dia. A troca de ciclosporina por tacrolimus ou de azatioprina por ácido micofenólicos foi considerada quando o grau da rejeição era leve (A1) ou em casos de rejeição recorrente. Para rejeições agudas refratárias à corticoterapia foi utilizado anticorpo antitimocítico (ATG) na dose de 1.5mg/Kg/dia por 5 a 7 dias (até linfócitos totais abaixo 100).

#### **4.13 Variáveis:**

As variáveis analisadas a fim de associar a presença ou a ausência da imunidade específica ao CMV no primeiro ano pós-transplante pulmonar serão:

- Demográficas: sexo, idade, doença de base, tipo de transplante (uni ou bilateral), *sorostatus* para CMV doador/receptor;
- Episódios de rejeição celular aguda e tratamento no momento da coleta do QuantiFeron®-CMV: biópsias transbrônquicas de vigilância;
- Infecções bacterianas, fúngicas e/ou virais sobrepostas no momento da coleta do QuantiFeron®-CMV: culturas e biomarcadores em lavado broncoalveolar;
- Drogas imunossupressoras de manutenção;
- Linfócitos totais: último hemograma disponível imediatamente antes da coleta de QuantiFeron®-CMV.

#### **4.14 Análise estatística:**

Variáveis contínuas foram expressas em médias. Testes não paramétricos (Mann-Whitney) foram utilizados para comparação de variáveis que não apresentaram distribuição gaussiana. Para a comparação de variáveis qualitativas ou categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para comparação das técnicas (antigenemia x qPCR) foi utilizado o coeficiente de correlação de Kappa e considerados apenas os resultados qualitativos (positivo ou negativo). Para definição de um *cut-off* para a carga viral de CMV foi construída uma Curva de Características de Operação do Receptor (curva ROC), onde foi definido um valor para qual o teste apresentou maiores

sensibilidade e especificidade em relação a DNAemia. A análise das variáveis associadas à presença de imunidade celular CMV-específica (variável dependente) em momentos específicos foi feita por regressão logística. Como variáveis independentes foram introduzidas no modelo: idade, sexo, tipo de transplante, status sorológico de CMV do doador e receptor, drogas imunossupressoras de manutenção, uso de ATG, linfócitos totais, número de episódios de rejeição tratadas, episódios de DNAemia. Para a análise multivariada foram incluídas no modelo final de regressão logística as variáveis que apresentarem  $p < 0.10$  na análise univariada. A sobrevida livre de eventos de doença por CMV e DNAemia foi analisada através da curva de incidência cumulativa. Para tal análise, os casos de QuantiFeron®-CMV indeterminado foram considerados como não-reativos. Foram utilizados os pacotes estatísticos SPSS versão 15.0 e o *software* GraphPad Prism versão 5.0.

#### **4.15 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:**

O projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pela Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo (número do parecer: CPE-IMT 000291) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (número do parecer: 1.986.790). Todos os pacientes incluídos nesse assinaram o TCLE.

#### **4.16 Financiamento:**

O presente projeto foi apresentado e aprovado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o processo 2015/069475. Os kits para teste de PCR do sistema COBAS®Taqman® foram cedidos pela Roche bem como o comodato do equipamento para quantificação da carga viral do CMV que foi instalado no Laboratório de Virologia do IMTSP-USP para esse e outros projetos.

## 5. RESULTADOS

Durante o período de dezembro/2015 e dezembro/2016 foram realizados 45 transplantes no Instituto do Coração. Sete pacientes foram excluídos, a saber: 2 óbitos antes do 15º PO e 3 óbitos até o 30º PO, porém sem realização de pelo menos uma broncoscopia de vigilância; 1 paciente por apresentar dificuldade de punção venosa periférica para a coleta das amostras; uma paciente com *sorostatus* negativo (D-/R-) para CMV. Desta forma, foram incluídos 38 pacientes na coorte respeitando o N calculado para o estudo de 36 pacientes (figura 4).

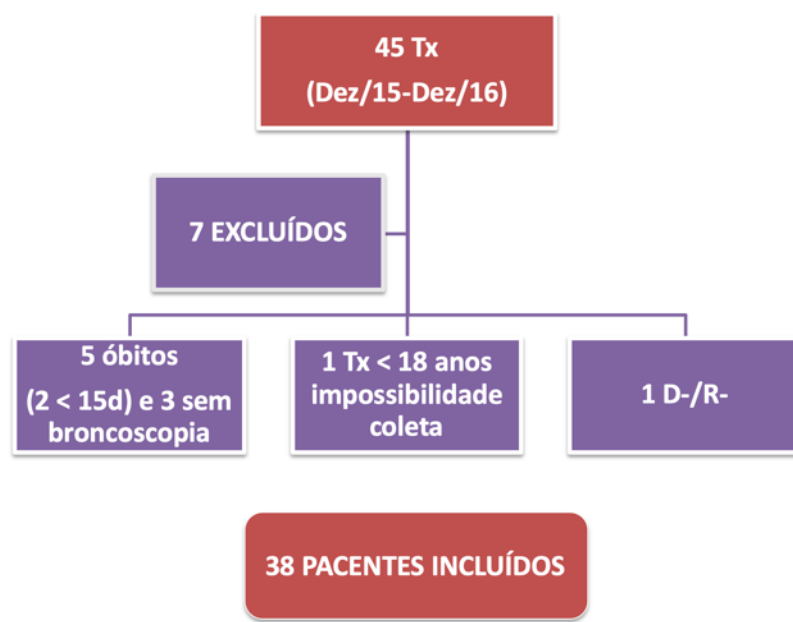


Figura 4: Organograma de seleção dos pacientes para o estudo.

A maioria dos pacientes incluídos no estudo é do sexo feminino com idade média de 39.9 anos. As doenças pulmonares intersticiais (3 linfangioleiomiomatose, 2 doença intersticial associada a auto-anticorpos, 2 pneumonia de hipersensibilidade, 1 fibrose familiar e 1 fibrose pulmonar idiopática) foram as doenças de base mais frequentes seguidas da bronquiectasia (3 sequela de tuberculose, 2 idiopática, 1 imunodeficiência comum variável, 1 discinesia ciliar e 1 síndrome de Kartagener). A cirurgia de transplante pulmonar bilateral foi realizada em 32 pacientes e também 32 pacientes (84.2%) apresentavam o *sorostatus* para CMV D+/R+. Ocorreram 5

óbitos na coorte (tabela 3), sendo um deles associado a doença por CMV. Ao todo, onze pacientes (28.9%) apresentaram 11 episódios de doença por CMV e 23 pacientes (60.5%) apresentaram 38 episódios de DNAemia com resolução espontânea (tabela 4). Sete pacientes tiveram CMV doença a após também apresentam episódios de DNAemia com resolução espontânea. O tempo médio após transplante para CMV doença e infecção foram 168 e 126 dias, respectivamente. Dois pacientes apresentaram CMV tardio (> 12 meses). Houve apenas um caso de suspeita clínica de CMV resistente, mas as reações da PCR do gene UL97 e da beta globina foram negativas. Cinco outros casos foram escolhidos, aleatoriamente, para pesquisa de resistência genotípica e todos resultaram negativos.

Tabela 3: Dados demográficos da população estudada

<b>DADOS DEMOGRÁFICOS (N=38)</b>	<b>N (%)</b>
<b>SEXO</b>	<b>23 FEMININO (60.5%)</b>
<b>IDADE (MÉDIA)</b>	<b>39.9 ANOS</b>
<b>DOENÇA DE BASE</b>	<b>9 FIBROSE/DIP (23.7%) 8 BROQUIECTASIAS (21,1%) 8 FIBROSE CÍSTICA (21,1%) 7 ENFISEMA/DPOC (18.4%) 6 OUTROS (15.7%)</b>
<b>TIPO DE TX (UNI OU BILATERAL)</b>	<b>32 BILATERAL (84.2%)</b>
<b>SOROSTATUS CMV</b>	
<b>D+/R-</b>	<b>5 (13.2%)</b>
<b>D-/R+</b>	<b>1 (2.6%)</b>
<b>D+/R+</b>	<b>32 (84.2%)</b>
<b>ÓBITOS</b>	<b>5 (13.1%)</b>

Legenda: N – número; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CMV: Citomegalovirus; D+: doador sorologia CMV positiva; D-: doador sorologia CMV negativa; R+: receptor sorologia CMV positiva; R-: receptor sorologia CMV negativa. Em outros estão as seguintes doenças de base: 2 bronquiolite, 1 berliose, 1 silicose, 1 re-transplante e 1 enfisema por deficiência de alfa1-antitripsina.

Tabela 4: Dados sobre os episódios de doença e infecção por Citomegalovírus

<b>CITOMEGALOVÍRUS (CMV)</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES 27 (%)</b>
<b>CMV DOENÇA</b> <b>MÉDIA DIAS APÓS TX</b>	<b>11 (40%)</b> <b>168 (58-260)</b>
<b>CMV INFECÇÃO (APENAS)</b> <b>MÉDIA DIAS APÓS TX</b>	<b>16 (59%)</b> <b>126 (46-222)</b>
<b>CMV INFECÇÃO APÓS DOENÇA</b>	<b>7 (26%)</b>
<b>TIPO DE DOENÇA CMV</b>	<b>4 SÍNDROME VIRAL</b> <b>3 PNEUMONIA</b> <b>2 GASTRITE</b> <b>1 DUODENITE</b> <b>1 DISSEMINADA (CÓLON + PULMÃO)</b>
<b>ÓBITOS ASSOCIADOS CMV</b>	<b>1 (3.7%)</b>
<b>CMV TARDIO (&gt; 12 MESES)</b>	<b>2 (7.4%) – SÍNDROME VIRAL E INFECÇÃO</b>

A sobrevida geral após 2 anos de seguimento foi de 81,5% (figura 5). A curva livre de CMV-infecção mostrou que 54.3% dos pacientes não apresentaram tais eventos (figura 6) e a curva livre de CMV-doença mostrou que 69.7% dos pacientes não apresentaram o evento (figura 7).

Em relação à dinâmica da resposta imune CMV-específica observamos que 72% dos pacientes reconstituem a resposta imune-específica ao final da profilaxia antiviral (3º mês pós-transplante), mesmo na vigência da profilaxia intermitente (figura 8).



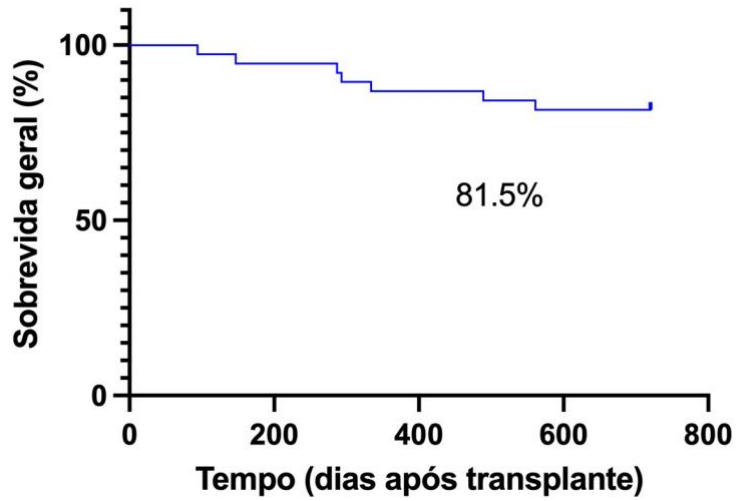


Figura 5: Curva de sobrevida geral 2 anos após o transplante igual a 81.5%.

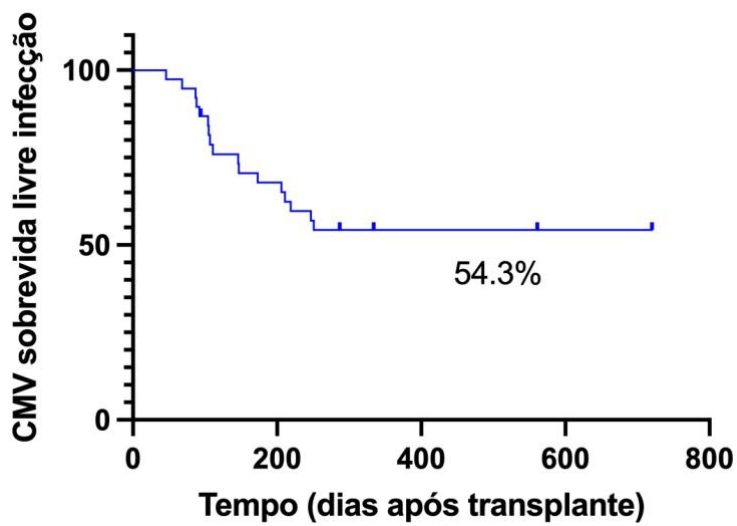


Figura 6: Curva livre de CMV-infecção após 2 anos de transplante pulmonar igual a 54.3%.

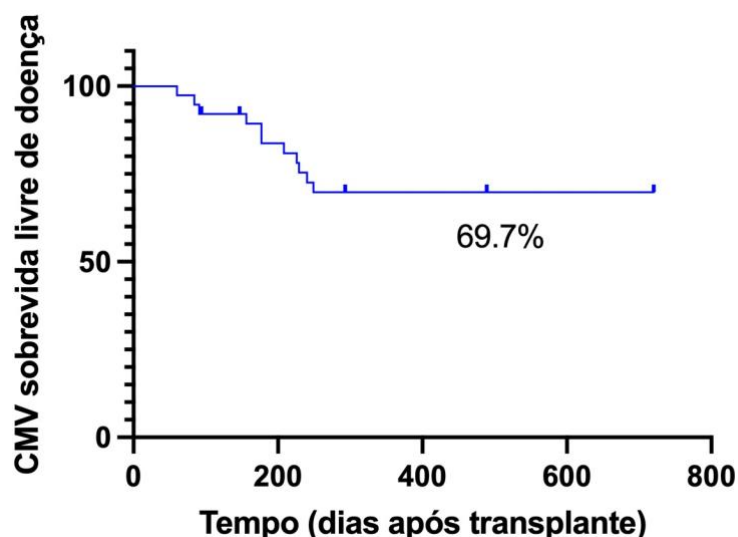


Figura 7: Curva livre de CMV-doença após 2 anos de transplante pulmonar igual a 69.7%.

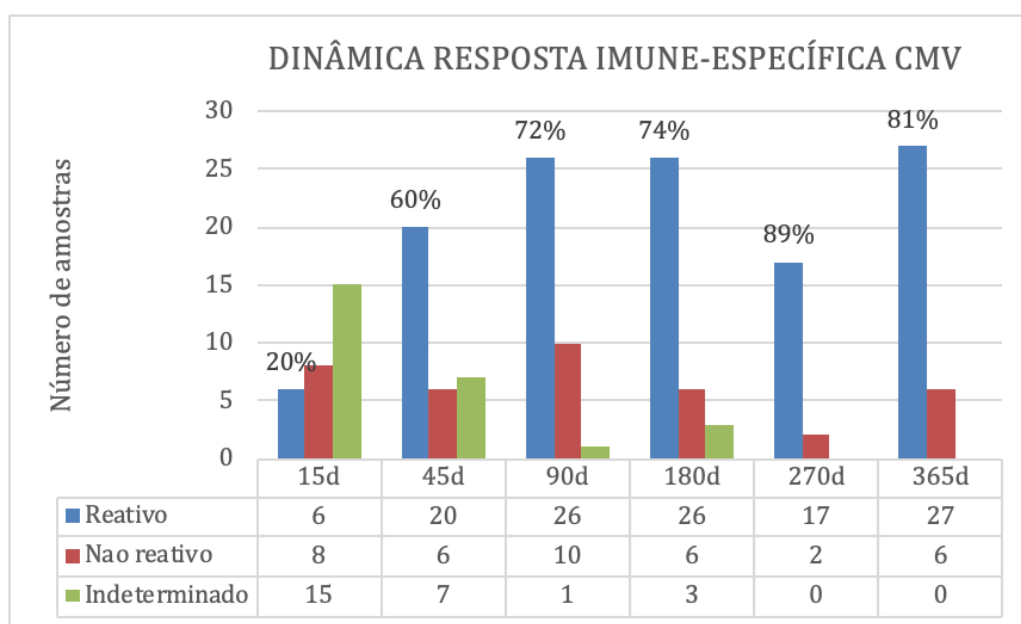


Figura 8: Dinâmica da resposta imune CMV-específica ao longo do primeiro ano após transplante pulmonar de acordo com o resultado do QuantiFeron®-CMV. Porcentagem de testes QuantiFeron®-CMV reativos em 15, 45 90, 180, 270 e 365 dias após transplante pulmonar igual a 20, 60, 72, 74, 89 e 81%, respectivamente.

Observamos que ao longo do primeiro ano após transplante há 3 perfis de pacientes em relação a resposta imune CMV-específica: 1) aqueles que não apresentaram reconstituição imune em nenhum momento do seguimento

(grupo sem reconstituição imune CMV-específica): 3 pacientes; 2) aqueles que apresentaram reconstituição da resposta mas não a sustentaram (reconstituição da resposta imune CMV-específica intermitente): 8 pacientes; 3) aqueles que reconstituíram a resposta imune a mantiveram positiva ao longo de todo o tempo do seguimento (resposta imune CMV-específica sustentada): 27 pacientes. Dentre os 11 pacientes sem resposta imune ou resposta não sustentada de QuantiFeron®-CMV, oito apresentaram doença por CMV.

Na avaliação da incidência de DNAemia ou doença por CMV de acordo com os resultados do QuantiFeron®-CMV, observamos que o grupo de pacientes com teste reativo apresentou menor número de eventos CMV-doença ao longo do primeiro ano pós-transplante de acordo com o resultado de QuantiFeron®-CMV no 3º mês (figura 9). Entretanto, não encontramos diferença entre os grupos QuantiFeron®-CMV reator e não-reator quando avaliamos a incidência de CMV-infecção em 3 e 6 meses após transplante (figuras 10 e 12, respectivamente) e CMV-doença no 6º mês pós-transplante (figura 11).

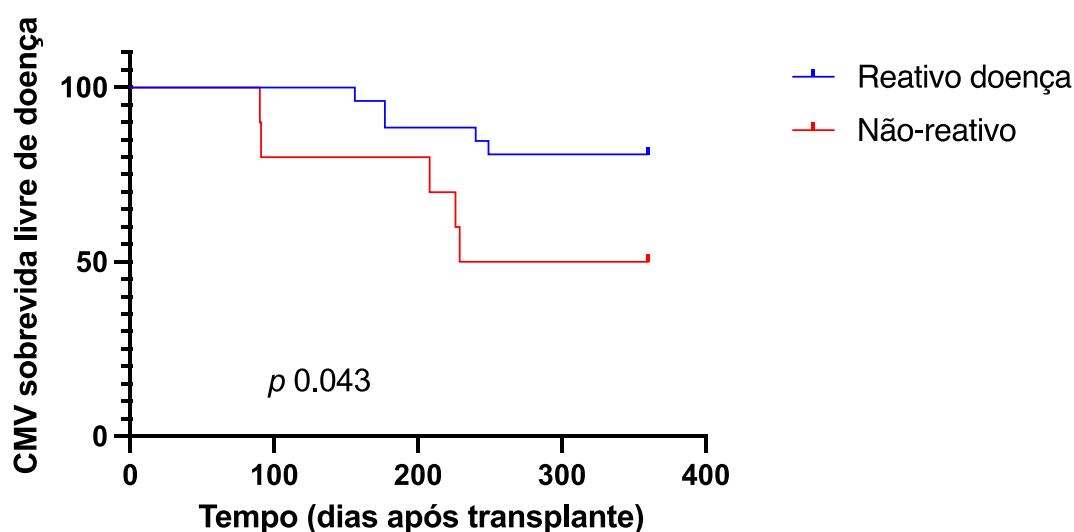


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier estimada de tempo livre de **doença** por CMV de acordo com os resultados reativo ou não-reativo para o teste de QuantiFeron®-CMV **90 dias**. O valor de p igual a 0.043 se refere ao resultado do teste log-rank.

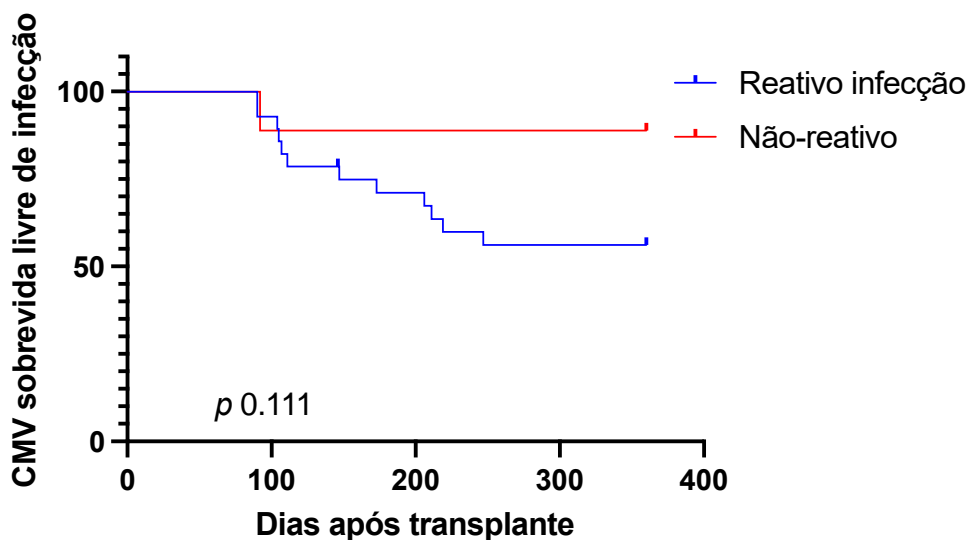


Figura 10: Curva de Kaplan-Meier estimada de tempo livre de **infecção** por CMV de acordo com os resultados reativo ou não-reativo para o teste de QuantiFeron®-CMV **90 dias**. O valor de p igual a 0.111 se refere ao resultado do teste log-rank.

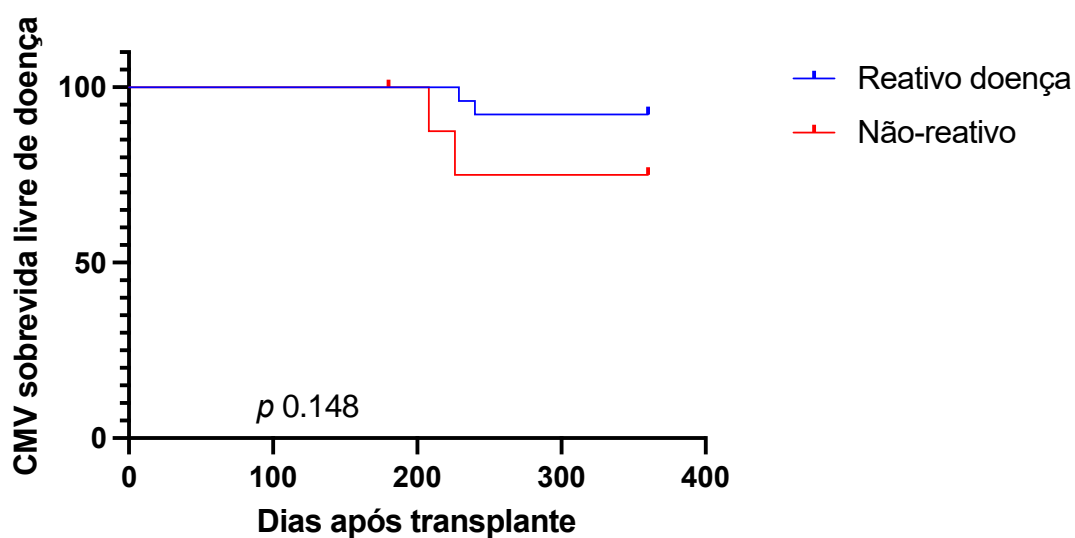


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier estimada de tempo livre de **doença** por CMV de acordo com os resultados reativo ou não-reativo para o teste de QuantiFeron®-CMV **180 dias**. O valor de p igual a 0.148 se refere ao resultado do teste log-rank.

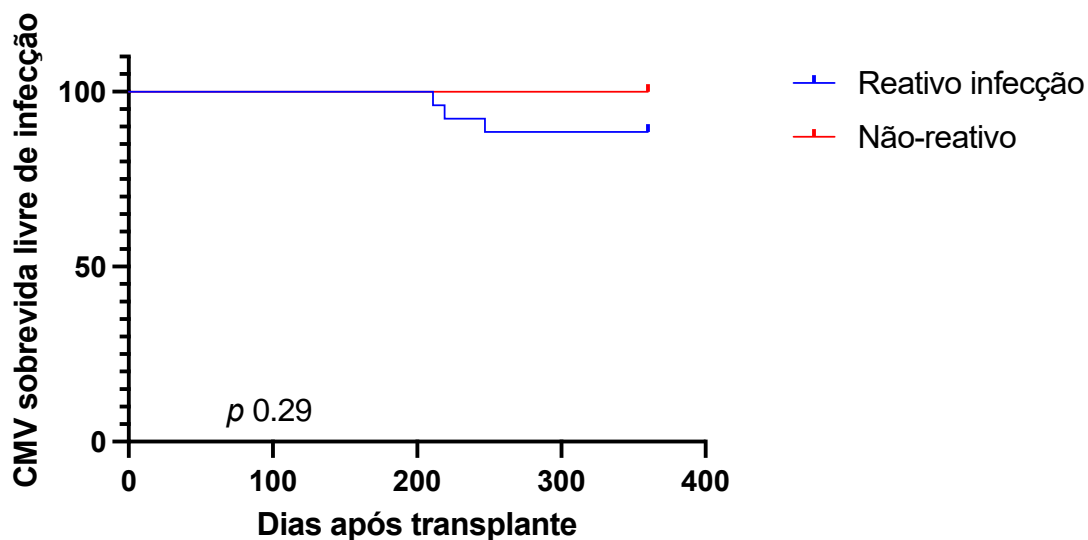


Figura 12: Curva de Kaplan-Meier estimada de tempo livre de **infecção** por CMV de acordo com os resultados reativo ou não-reativo para o teste de QuantiFeron®-CMV **180 dias**. O valor de p igual a 0.29 se refere ao resultado do teste log-rank.

A primeira análise dos resultados de DNAemia por antigenemia ou PCR quantitativo (qPCR) para CMV demonstrou que o teste de qPCR identificou mais pacientes com CMV (34 pacientes) do que a antigenemia (20 pacientes) (tabela 5). O teste de PCR também foi mais precoce que a antigenemia na detecção da DNAemia por CMV em 13 dos 20 episódios (65%). Em 643 amostras, o PCR foi positivo, para qualquer valor, em mais amostras que a antigenemia ( $P < 0.0001$ ). Índice de Kappa 23.6%. Houve 18 casos de DNAemia durante a profilaxia antiviral. Destes, 16 casos (88.8%) foram identificados por PCR e 11 (61.1%) por antigenemia. Para a análise do *cut-off* para PCR quantitativo correspondente a antigenemia de 10 células/300.000 neutrófilos, *cut-off* utilizado durante o estudo, encontramos o valor de 745.5UI/ml com sensibilidade de 100% e especificidade de 95.9% pela curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) (figura 13).

Tabela 5: Comparação entre os métodos diagnósticos de DNAemia para CMV por antigenemia e PCR-Cobas Ampliprep/TaqMan. ( $p < 0.001$ ).

Cobas Ampliprep/TaqMan	Antigenemia		Total
	Negativo	Positivo	
Negativo	420 (98,4)	7 (1,6)	427 (100)
Positivo	171 (79,2)	45 (20,8)	216 (100)
Total	591 (91,9)	52 (8,1)	643 (100)

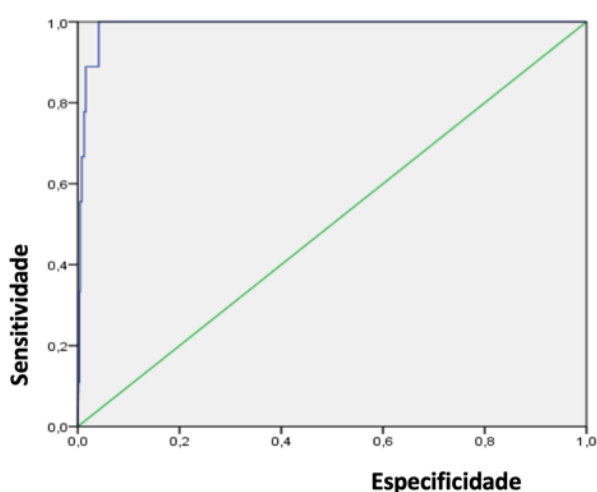


Figura 13: Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) para *cut-off* de PCR-COBAS com antigenemia 10 células/300.000 neutrófilos.

Para estabelecer os valores de corte para início de tratamento antiviral para doença por CMV, tendo em vista trabalho prospectivo e com pares de testes (antigenemia e PCR quantitativo) para diagnóstico de CMV disponíveis, excluimos 21 pares de testes, aqueles persistentemente negativos. A curva ROC para antigenemia revelou área sobre a curva de 0.83 (CI 95% 0.73-0.98); para um *cut-off*  $\geq 8$ , a sensibilidade do teste foi de 62% e a especificidade de 99% com valor preditivo positivo (VPP) de 89% e valor preditivo negativo (VPN) de 93%. A curva ROC para o PCR quantitativo de CMV doença foi 0.85

(CI95% 0.81-1.00), para um *cut-off* de  $\geq 2610$ , a sensibilidade foi de 69% e a especificidade de 99% com VPP de 42% e VPN de 95% (tabela 6 e figura 14).

Tabela 6 – Parâmetros preditor de CMV doença de acordo com antigenemia pp65 e PCR quantitativo

CMV teste	<i>Cut-off</i>	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
qPCR	2610	69% (39-91)	99% (92-100)	90% (56-100)	94% (86-98)	90
Antigenemia	$\geq 8$	62% (32-86)	99% (92-100)	89% (52-100)	93% (85-98)	93

Legenda: CMV – Citomegalovírus; qPCR: PCR quantitativo, VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

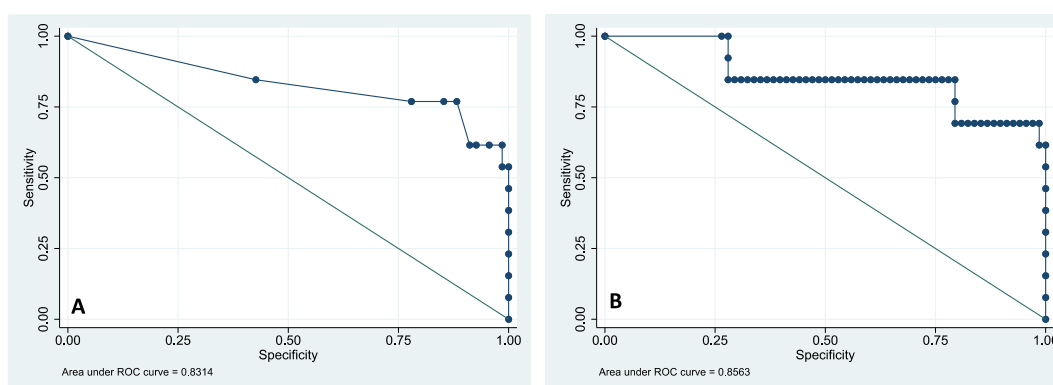


Figure 14: Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC) para antigenemia pp65 (A) e PCR quantitativo (B) para doença por CMV em 38 receptores de transplante pulmonar.

Analisamos as variáveis que poderiam demonstrar associação com a presença de imunidade específica para CMV comparando os grupos QuantiFeron®-CMV reativos e QuantiFeron®-CMV não-reativos/indeterminados ao final da profilaxia (90 dias). Dentre todas as variáveis analisadas (tabela 7), *mismatch* sorológico para CMV D+/R- e uso de profilaxia diária foram associadas a não reconstituição imune específica neste período. Na análise multivariada, a profilaxia antiviral diária manteve-se como único fator associado a ausência de QuantiFeron®-CMV reator.

Tabela 7: Análise das variáveis preditores de QuantiFeron®-CMV no 3º.mês pós-transplante (90 dias).

VARIÁVEL	VALOR P	RISCO RELATIVO (IC 95%)
SEXO MASCULINO	0,17	0,51 (0,19-1,36)
IS COM TACROLIMUS	0,54	NC
SOROLOGIA CMV (D+/R-)	0,02	3,66 (1,66-8,04)
REJEIÇÃO TRATADA	0,64	0,79 (0,29-2,14)
NÚMERO TOTAL LINFÓCITOS	0,64	NC
INFECÇÃO CMV	0,44	0,65 (0,24-1,75)
PROFILAXIA ANTIVIRAL DIÁRIA	0,02	0,27 (0,12-0,60)

## 6. DISCUSSÃO:

O estudo conseguiu demonstrar a dinâmica da reconstituição imune específica para CMV após transplante pulmonar. Este é o primeiro estudo na literatura que avalia o teste QuantiFeron®-CMV durante e após profilaxia antiviral intermitente com Ganciclovir endovenoso. O achado de que 60% dos pacientes já apresentam resultados reativos com apenas 45 dias após transplante, pode significar que esse grupo não precisaria mais de antiviral. Por outro lado, 19% da população estudada apresentou apenas resultados não-reativos de QuantiFeron®-CMV ou não conseguiu sustentar um resultado reativo ao longo do seguimento. Para estes, provavelmente a profilaxia antiviral deveria ser mantida para além do tempo protocolar atual.

Estudos recentes, em receptores de outros órgãos sólidos, corroboram a ideia da abordagem “imuno-guiada” para profilaxia e/ou tratamento antiviral de acordo com a reconstituição imune às custas de replicação viral supervisionada. Ou seja, supervisionar a DNAemia associada ao *status* imunológico de cada paciente para que ocorra a reconstituição imune



específica efetiva sem expor o paciente a efeitos indiretos e deletérios da replicação por CMV pós-transplante. Estudo clínico randomizado com 205 transplantados hepáticos de maior risco para infecção por CMV [43], ou seja, *mismatch* sorológico para CMV doador e receptor (D+/R-), mostrou que a terapia antiviral precoce “imuno-guiada” foi superior que a habitual profilaxia antiviral universal neste grupo para prevenção de CMV doença após transplante hepático (9% versus 19%  $p=0.4$  IC95% 0.005-0.19). A terapia antiviral foi instituída apenas quando realmente necessária, minimizando os efeitos adversos da droga e da doença tardia por CMV. Este trabalho sugere, portanto, que a replicação viral pode ser benéfica para reconstituição imune específica efetiva para CMV, como um fator protetor, no período pós-transplante hepático. E, neste contexto, o teste de QuantiFeron®-CMV pode auxiliar essa abordagem supervisionada.

Estudo clínico randomizado, aberto, de não inferioridade usou o teste de QuantiFeron®-CMV para comparar profilaxia antiviral “imuno-guiada” versus profilaxia universal em receptores de transplante renal CMV positivos (R+), mas que receberam anticorpo anti-timoglobulina (ATG) como imunossupressão de indução [44]. Cento e cinquenta pacientes foram randomizados. Não houve diferença na incidência de CMV-doença ou CMV-infecção entre os dois grupos. Entretanto, o grupo de terapêutica antiviral precoce guiada “imuno-guiada” por QuantiFeron®-CMV apresentou menor incidência de neutropenia induzida por Valganciclovir (9.2% versus 37.8%, OR 6, IC95% 2.4-14.8,  $p<0.001$ ). O estudo demonstrou segurança desta estratégia para prevenção de CMV em pacientes de elevado risco para a doença após transplante renal.

QuantiFeron®-CMV também tem sido estudado na população de transplantados de pulmão para decisão sobre prolongar ou não profilaxia antiviral universal. Gardier et cols [45] avaliaram coorte de 263 receptores de pulmão que receberam profilaxia estendida (> 5 meses de Valganciclovir) se testes QuantiFeron®-CMV não-reatores ou indeterminados. A semelhança do nosso estudo, os autores encontraram que os pares D+/R- apresentavam menores taxas de QuantiFeron®-CMV

positivas e, portanto, maior risco de infecção/doença por CMV pós-transplante. Para este grupo, há benefício da profilaxia estendida.

Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico espanhol, avaliou 92 receptores de transplante pulmonar CMV IgG+ quanto ao risco de CMV-infecção e doença de acordo com os resultados dos testes de QuantiFeron®-CMV e Immunoknow®, que avalia a intensidade da imunossupressão ao medir a função imune celular através dos níveis de ATP intracelular produzidos por linfócitos TCD4+ [46]. Este estudo não encontrou benefício do uso do QuantiFeron®-CMV como preditor de infecção e doença por CMV. Apenas os baixos valores do teste Immunoknow® apresentaram tendência a predizer risco de DNAemia e doença por CMV após transplante pulmonar. A semelhança do nosso estudo, o teste de QuantiFeron®-CMV não foi capaz de predizer DNAemia, mas apenas CMV-doença. Talvez o teste tenha sensibilidade apenas para predizer CMV-doença pós-transplante pulmonar e não DNAemia, principalmente com cargas virais baixas, como acontece mais frequentemente em receptores CMV positivos (R+).

O racional da estratégia de reconstituição imune específica para CMV “supervisionada” ou imuno-guiada é assumir a importância da replicação viral para o surgimento da reconstituição imune efetiva. E para tanto, o teste de QuantiFeron®-CMV pode ser utilizado para auxiliar o tempo de profilaxia e a identificação de grupos de maior risco para CMV-doença e consequente benefício da profilaxia prolongada individualizada.

Nosso estudo também conseguiu comparar os testes diagnósticos de DNAemia: antigenemia pp65 e PCR quantitativo (qPCR). A semelhança de diversos trabalhos na literatura nacional e internacional [47, 48], o teste qPCR foi mais sensível e precoce no diagnóstico de eventos DNAemia e doença por CMV. Conseguimos estabelecer os cortes para início do tratamento antiviral para ambos os testes. Este é o primeiro trabalho que propõe ponte de corte para antigenemia na população de transplantados de pulmão. Até o momento, os cortes de antigenemia era extrapolados de estudos realizados com receptores de transplante de outros órgãos sólidos,

na maioria, de coração. Usamos o kit comercial PCR COBAS®Taqman®, que segue a padronização estabelecida pela Organização Mundial da Saúde e, portanto, este estudo pode ser facilmente reproduzível em outros centros de transplante pulmonar.

## **7. CONCLUSÃO:**

Nosso estudo conseguiu demonstrar a dinâmica da reconstituição imune específica por CMV em pacientes submetidos ao transplante pulmonar sob profilaxia antiviral universal e intermitente. Tal informação pode auxiliar na individualização da profilaxia antiviral de acordo com o status imunológico e profilaxia *imuno-guiada*.

O teste QuantiFeron®-CMV conseguiu prever risco de CMV-doença ao final da profilaxia antiviral (3 meses após o transplante); entretanto, o teste não foi capaz de prever risco de infecção-CMV/DNAemia em 3 e 6 meses após transplante bem como risco de doença no 6º mês pós-transplante.

Constatamos a maior sensibilidade e precocidade do teste de PCR quantitativo em relação a antigenemia para diagnóstico de infecção-CMV/DNAemia e doença por CMV pós-transplante pulmonar. Entretanto, entendendo que a antigenemia pode ser o único teste disponível em diversos centros de transplante pulmonar, estabelecemos pontos de corte de antigenemia e PCR quantitativo (COBAS®Taqman®) para início do tratamento antiviral para doença por CMV após transplante pulmonar.

Desta forma, acreditamos ter contribuído com centros transplantadores menores, assim como o nosso, em países economicamente em desenvolvimento, para o melhor manejo e elaboração de estratégias de prevenção para CMV após transplante pulmonar mesmo com recursos diagnósticos e terapêuticos reduzidos e considerados alternativos por consensos internacionais.

## 8. REFERÊNCIAS:

1. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996;88(10):4063-71.
2. Mokarski Jr E.S., Shenk T., Pass R.F. Cytomegaloviruses. In: D.M. Knipe, P.M. Howley, editors. *Fields' Virology*. 5th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2702-72.
3. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1991; 324:1005–11.
4. Lidehall AK, Sund F, Lundberg T, Eriksson BM, Totterman TH, Korsgren O. T cell control of primary and latent cytomegalovirus infections in healthy subjects. *J Clin Immunol* 2005;25(5):473-81.
5. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis* 1999: 1(Suppl. 1): 8.
6. Rubin RH. Importance of CMV in the transplant population. *Transpl Infect Dis* 1999: 1(Suppl. 1): 3.
7. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G, Donia-Maged A, Tardy JC, Bosshard S et al. Cytomegalovirus infection – an etiological factor for rejection? A prospective study in 242 renal transplant patients. *Transplantation* 1993: 55: 851.
8. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002: 2: 850.
9. Fishman J, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the *status quo*. *Clin Transplant* 2007: 21:149-158.
10. Snyderman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR. Update and review: state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease

- following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(3Suppl): S1-S17.
11. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2017; 64:87-91
  12. Natori Y, Humar A, Husain S, Rotstein C, Renner E, Singer L et al. Recurrence of CMV Infection and the Effect of Prolonged Antivirals in Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2017;101: 1449–1454).
  13. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Kucheryavaya AY, Toll AE et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report – 2018; Focus theme: multiorgan Transplantation. *J heart Lung Transplant*. 2018: 37 (10): 1169-1183.
  14. Kotton C, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L et al. The Third International Consensus Guideline on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102:900-931.
  15. Zamora MR, Davis RD, Leonard C for the Advisory Board Committee. Management of Cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation* 2005; 80(2): 157-163.
  16. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:611-20.
  17. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2006;81(12):1645-52.
  18. Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, Ferrenberg J, Huang ML, Boeckh M. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis* 2002;185(1):20-7.

19. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med* 1991;324(15):1005-11.
20. Li F, Kenyon KW, Kirby KA, Fishbein DP, Boeckh M, Limaye AP. Incidence and clinical features of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007;45(4):439-47.
21. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *ClinMicrobiol Rev* 2010;23(4):689-712.
22. Lurain NS, Bhorade SM, Pursell KJ, Avery RK, Yeldandi VV, Isada CM, et al. Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186(6):760-8.
23. Chou S. Antiviral drug resistance in human cytomegalovirus. *Transpl Infect Dis* 1999;1(2):105-14.
24. Boivin G, Goyette N, Rollag H, Jardine AG, Pescovitz MD, Asberg A, et al. Cytomegalovirus resistance in solid organ transplant recipients treated with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *Antivir Ther* 2009;14(5):697-704.
25. Boeckh M, Myerson D, Bowden RA. Early detection and treatment of cytomegalovirus infections in marrow transplant patients: methodological aspects and implications for therapeutic interventions. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 Suppl 4:S66-S70.
26. Freyer JF, Heath AB, Anderson R, Minor PD, Collaborative Study Group. Collaborative study to evaluate the proposed 1st WHO international standard for human cytomegalovirus for nucleic acid amplification-based assays. 1-40. 2010. Geneva, 18-22 October 2010, WHO/BS/10.2138.
27. Cardenoso L, Pinsky BA, Lautenschlager I, Aslam S, Cobb B, Vilchez RA, et al. CMV antigenemia and quantitative viral load assessments in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Virol* 2013;56(2):108-12.

28. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med* 1995;333(16):1038-44.
29. Lacey SF, Martinez J, Gallez-Hawkins G, Thao L, Longmate J, Haq W, et al. Simultaneous reconstitution of multiple cytomegalovirus-specific CD8+ cell populations with divergent functionality in hematopoietic stem-cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2005;191(6):977-84.
30. Bunde T, Kirchner A, Hoffmeister B, Habedank D, Hetzer R, Cherepnev G, et al. Protection from cytomegalovirus after transplantation is correlated with immediate early 1-specific CD8 T cells. *J Exp Med* 2005;201(7):1031-6.
31. Shlobin OA, West EE, Lechtzin N, Miller SM, Borja M, Orens JB, et al. Persistent cytomegalovirus-specific memory responses in the lung allograft and blood following primary infection in lung transplant recipients. *J Immunol* 2006;176(4):2625-34.
32. Elkington R, Walker S, Crough T, Menzies M, Tellam J, Bharadwaj M, et al. Ex vivo profiling of CD8+-T-cell responses to human cytomegalovirus reveals broad and multispecific reactivities in healthy virus carriers. *J Virol* 2003;77(9):5226-40.
33. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med* 2005;202(5):673-85.
34. Reusser P, Riddell SR, Meyers JD, Greenberg PD. Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. *Blood* 1991;78(5):1373-80.
35. Egli A, Humar A and Kumar D. State-of-the-art Monitoring of Cytomegalovirus-Specific Cell-Mediated Immunity After Organ Transplant: A Primer for the Clinician. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1678-1689.

36. Walker S, Fazou C, Crough T, Holdsworth R, Kiely P, Veale M, et al. Ex vivo monitoring of human cytomegalovirus-specific CD8+ T-cell responses using QuantiFeron®-CMV. *Transpl Infect Dis* 2007;9(2):165
37. Kumar D, Chernenko S, Moussa G, Cobos I, Manuel O, Preiksaitis J, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(5):1214
38. Lisboa LF, Kumar D, Wilson LE, Humar A. Clinical utility of cytomegalovirus cell-mediated immunity in transplant recipients with cytomegalovirus viremia. *Transplantation* 2012;93(2):195-200.
39. Oriol M, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME, Kalpoe J, Lisboa L, Ely L, Kaul DR, Schwartz BS, Morris MI, Ison MG, Yen-Lieberman B, Sebastian A, Assi M, Humar A. Assessment of Cytomegalovirus-Specific Cell-Mediated Immunity for the Prediction of Cytomegalovirus Disease in High-Risk Solid-Organ Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *Clinical Infectious Dis* 2013;56(6):817-824.
40. Kumar D, Mian M, Singer L, Humar A. An International Study Using Cell-Mediated Immunity to Personalize Therapy for Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 2468-2473.
41. Azevedo LS, Pierrotti C, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics* 2015;70(7):515–23.
42. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(12):1229–42.
43. Singh N, Winston DJ, Razonable RR, Lyon GM, Silveira FP, Wagener MM, Stevens-Ayers T, Edmison B, Boeckh M, Limaye AP. Effect of Preemptive Therapy vs Antiviral Prophylaxis on Cytomegalovirus Disease in Seronegative Liver Transplant Recipients With Seropositive



- Donors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1378-1387.
44. Páez-Vega A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Agüera ML, Facundo C, Redondo-Pachón D, Suñer M, López-Oliva MO, Yuste JR, Montejo M, Galeano-Álvarez C, Ruiz-San Millan JC, Los-Arcos I, Hernández D, Fernández-Ruiz M, Muñoz P, Valle-Arroyo J, Cano A, Rodríguez-Benot A, Crespo M, Rodelo-Haad C, Lobo-Acosta MA, Garrido-Gracia JC, Vidal E, Guirado L, Cantisán S, Torre-Cisneros J; TIMOVAL Study Group. Immunoguided Discontinuation of Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Treated With Antithymocyte Globulin: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 9;74(5):757-765.
  45. Gardiner BJ, Lee SJ, Robertson AN, Cristiano Y, Snell GI, Morrissey CO, Peleg AY, Westall GP. Real-world experience of Quantiferon-CMV directed prophylaxis in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Sep;41(9):1258-1267.
  46. Monforte V, Sintes H, Ussetti P, Castejón R, Pérez VL, Laporta R, Sole A, Cifrián JM, Marcos PJ, Redel J, Los Arcos I, Sáez B, Alonso R, Rosado S, Escriva J, Iturbe D, Ovalle JP, Vaquero JM, Revilla E, Mendoza A, Gómez-Ollés S. Assessment of Quantiferon®-CMV and Immuknow® Assays in CMV-seropositive Lung Transplant Recipients to Stratify Risk of CMV Infection. *Arch Bronconeumol*. 2022 Aug;58(8):614-617.
  47. Camargo LF, Uip DE, Simpson AA, Caballero O, Stolf NA, Vilas-Boas LS, Pannuti CS. Comparison between antigenemia and a quantitative-competitive polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection after heart transplantation. *Transplantation*. 2001 Feb 15;71(3):412-7.
  48. Weinberg A, Hodges TN, Li S, Cai G, Zamora MR. Comparison of PCR, antigenemia assay, and rapid blood culture for detection and prevention of cytomegalovirus disease after lung transplantation. *J Clin Microbiol*. 2000 Feb;38(2):768-72.

# ANEXOS

ANEXO I: Termo de consentimento livre e esclarecido

ANEXO II: Protocolo de condutas grupo de transplante pulmonar Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (atualização fev/2021)

ANEXO III: Tabela com dados de cada paciente

## ANEXO I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Serviço de Transplante de Pulmão. INCOR- FMUSP

---

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : .....  
SEXO : M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO .....  
Nº ..... APTO/COMPLEMENTO: .....  
BAIRRO:.....CIDADE:.....  
CEP:.....TELEFONE:.....

2.RESPONSÁVEL LEGAL: .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....  
SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO .....  
Nº ..... APTO/COMPLEMENTO: .....  
BAIRRO:.....CIDADE:.....  
CEP:.....TELEFONE:.....

## DADOS SOBRE A PESQUISA

**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Dosagem de Interferon Gama na avaliação da imunidade celular específica para o citomegalovírus em receptores de transplante pulmonar

**1. RESPONSÁVEL:** Profa. Dra. Clarisse M. Machado

**2. DEPARTAMENTO:** Instituto de medicina tropical – Virologia

**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

<b>Risco Minimo</b>	<b>X</b>	<b>Risco Médio</b>	
<b>Risco Baixo</b>		<b>Risco Alto</b>	

**5. DURAÇÃO DA PESQUISA:** 2 anos

### 1 – DESENHO DO ESTUDO E OBJETIVO(S):

Iremos realizar uma pesquisa com as amostras de sangue que já seriam coletadas como procedimento normal na rotina de pacientes que passaram pelo processo de transplante de pulmão e que de períodos em períodos tiveram que realizar o exame da rotina e prevenção. Usualmente, o paciente coleta 4 ml de sangue semanalmente até 3 meses pós transplante. Para a nossa pesquisa, você deverá ceder 10 ml, igualmente por 3 meses e

após isso os médicos irão decidir qual a melhor frequência de monitoramento, porém provavelmente irá repetir a coleta no nono e décimo segundo mês depois de ter feito o transplante. Em nosso estudo vamos usar as amostras de sangue dos pacientes para ver se é possível trocar o exame de antígenemia por um exame novo no Brasil que parece ser melhor, chamado PCR COBAS. Além de também tentar entender como as células de defesa do seu corpo reage após o transplante e combate doenças como o CMV. Através deste documento, estamos convidando você a participar desse estudo autorizando a coleta de 10 ml de sangue, já seria de qualquer forma 4 ml para exames de rotina.

## **2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados**

Após ter sido esclarecido sobre o estudo, você poderá decidir se deseja ou não participar. Se decidir participar, você será solicitado a assinar esse **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** ou colocar suas impressões digitais em frente a uma testemunha de sua confiança. Nós guardaremos uma cópia desse documento e você receberá o original assinado. Caso você aceite participar, nada em seu tratamento, ou acompanhamento será modificado. Ao invés de coletar 4 ml de sangue como usual, você cederia 10 ml de sangue para esta pesquisa.

## **3– Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3**

Por ser um estudo em amostras de sangue já seriam coletadas para rotina de antígenemia, esse estudo não oferece riscos para você e também não vai afetar em nada o seu acompanhamento médico.

## **4 – Benefícios para o participante**

Você não terá despesas pessoais por participar desse estudo, e nem qualquer obrigação. Também não haverá compensação financeira por sua participação. A princípio, esse estudo não trará nenhum benefício imediato a você. Entretanto, as informações obtidas de sua participação poderão beneficiar no futuro outras pessoas nas mesmas condições que você.

## **5 – Garantia de acesso:**

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Um deles é Dra. Silvia Vidal Campos, que pode ser encontrada na enfermaria do transplante ou Dra. Clarisse M. Machado, na Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470, 2º andar, SP, ou pelo endereço eletrônico clarimm@usp.br.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Centro de Pesquisas Clínicas do INCOR ou pelo telefone 2661-5248.

## **6 – Direito de confidencialidade**

Sua participação neste estudo é confidencial e sigilosa. Você poderá ter acesso aos resultados dos seus exames colhidos durante o estudo, bem como terá acesso, se assim desejar, às publicações científicas dos resultados da pesquisa.

## **7– Despesas e compensações:**

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

## **CONSENTIMENTO**

Eu, abaixo assinado, afirmo que li e entendi completamente as informações. Concordo que as informações a respeito de minha condição médica e minhas amostras de sangue podem ser utilizados neste estudo. Minha participação é voluntária e livre de qualquer tipo de pressão ou coação. Eu entendo que estas informações serão confidenciais e que meu nome não será mencionado em qualquer publicação deste estudo.

---

Nome completo do voluntário/representante legal

Data: \_\_\_\_\_

---

Assinatura do voluntário/representante legal

Data: \_\_\_\_\_

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

---

Pesquisadora responsável: Dra. Clarisse M. Machado

Data: \_\_\_\_\_

---

Médico responsável: Dra. Silvia Vidal Campos

Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO II

### PROTOCOLO (versão fev/2021) – TRANSPLANTE PULMONAR INCOR



#### Conteúdo:

1. Indicações Tx
2. Contra-indicações
3. Avaliação do candidato
4. Avaliação nutricional pré-Tx
5. Avaliação do doador
6. Captação
7. Procedimento cirúrgico
8. Cuidados Intensivos
9. Disfunção primária do enxerto
10. Membrana de oxigenação extracorpórea
11. Avaliação nutricional pós-operatório
12. Atuação do enfermeiro
13. Atuação do psicólogo
14. Imunossupressão
15. Tratamento de rejeição
16. Tratamento da disfunção crônica do enxerto (CLAD)
17. Infecções (profilaxias e tratamento)
18. Complicações brônquicas
19. Rotinas exames na enfermaria
20. Acompanhamento ambulatorial
21. Ajuste de antimicrobianos de acordo com função renal



## SELEÇÃO DO RECEPTOR

---

### Indicações gerais

- Doença pulmonar, não neoplásica, em estágio avançado
- Tratamento médico otimizado; porém, não efetivo ou não disponível
- Expectativa média de vida menor do que 2 a 3 anos
- Capacidade de realizar reabilitação
- Estado nutricional aceitável, peso corporal de 80 a 120% do previsto

Indicações para transplante de pulmão incluem doença pulmonar obstrutiva, restritiva, supurativa e vascular.

### Doenças pulmonares obstrutivas

- **Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada ao tabagismo**
- **Enfisema por deficiência de alfa-1-antitripsina**
- **Bronquiolite obliterante**

### Critérios para indicação

- VEF1 < 25% do previsto, após broncodilatador
- Hipoxemia em repouso PaO<sub>2</sub> < 55 mm Hg
- Hipercapnia
- Hipertensão pulmonar
- Rápida deterioração clínica ou exacerbações freqüentes e de mais difícil controle

### Doenças pulmonares restritivas

- **Fibrose pulmonar idiopática (FIP)**
- **Pneumonia de hipersensibilidade crônica (PH)**
- **Doenças do colágeno**
- **Sarcoidose**
- **Linfangioliomomatose**
- **Outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes**

### Critérios para indicação

- Capacidade vital forçada < 60-65% do previsto
- Hipoxemia em repouso PaO<sub>2</sub> < 55 mm Hg
- Difusão monóxido de carbono (DLCO) < 40% predito

### Doenças pulmonares supurativas

- **Fibrose cística**
- **Bronquiectasias não associadas à fibrose cística**

### Critérios para indicação

- VEF1 < 30% do previsto após broncodilatador
- Hipoxemia em repouso PaO<sub>2</sub> < 55 mm Hg
- Hipercapnia > 50mmHg
- Rápida deterioração clínica ou exacerbações freqüentes e de mais difícil controle

### Doenças pulmonares vasculares

- **Hipertensão arterial pulmonar idiopática**
- **Síndrome de Eisenmenger**

- **Hipertensão pulmonar tromboembólica**

**Critérios para indicação**

- Classe funcional da NYHA III ou IV
- Pressão média da artéria pulmonar >50 mm Hg
- Pressão média do átrio direito >10 mm Hg
- Índice cardíaco < 25 L/min/m<sup>2</sup>
- Falha resposta ao tratamento clínico

**Tipo de transplante de acordo com a doença de base**

<b>Doença</b>	<b>Uni</b>	<b>Bil</b>	<b>Cárdio-pul</b>
Doença obstrutiva crônica	X	X	
Doença restritiva	X	X	
Doença supurativa		X	
Hipertensão pulmonar idiopática		X	
Síndrome Eisenmenger		X	
Síndrome Eisenmenger c/ defeito cardíaco não corrigível			X

**Contra-indicações**

- Paciente agudamente doente ou clinicamente instável (para pacientes já em lista de transplante: discussão caso-a-caso e solicitação de priorização frente a avaliação da câmara técnica estadual de transplantes)
- Infecção pulmonar não controlada, intratável ou infecção extra-pulmonar
- Neoplasias com < 5 anos após tratamento curativo
- Idade > 65 anos
- Tuberculose em atividade (incluir ou reativar paciente em lista após tratamento)
- Doença coronariana significativa ou disfunção de VE com FE<50% (considerar transplante cardiopulmonar)
- Disfunção irreversível de órgão-alvo, especialmente rim, coração, fígado e SNC
- Tabagismo ativo ou cessado < 6 meses
- Dependentes de drogas ou álcool
- Problemas psicossociais insolúveis ou não adesão ao tratamento médico

**Avaliação do candidato ao transplante**

- Exames imagem: Rx de tórax, TC de tórax, TC dos seios paranasais (em todos os pacientes com doença pulmonar supurativa; outros casos com indicação), ultra-som de abdome (para pacientes com fibrose cística)
- Prova de função pulmonar completa
- Exames de sangue: hemograma, coagulograma, gasometria arterial (ar ambiente), glicemia, uréia, creatinina, sódio, potássio, cloro, magnésio, fósforo, ácido úrico, bilirrubina total, transaminases, fosfatase alcalina, gama GT, amilase, proteína total e frações, colesterol total e frações, triglicérides. Sorologias para

Citomegalovirus, Toxoplasmose, EBV, hepatites A, B e C, HIV, HTLV I/II, Sífilis e Doença de Chagas

- Tipagem sanguínea
- Painel imunológico (após inclusão em lista)
- PPD
- Exame de escarro: bacterioscópico, cultura geral, pesquisa e cultura de BAAR, pesquisa e cultura de fungos
- Exame de urina: urina I, urocultura, urina 24 hs (clearance da creatinina)
- Avaliação cardiológica: ECG, ecocardiograma, cintilografia miocárdica (quando indicado), cateterismo cardíaco direto e coronariografia (pacientes > 40 anos).
- Cintilografia pulmonar perfusional quantitativa
- Densitometria óssea

### **Avaliação Multiprofissional**

- Avaliação enfermagem
- Avaliação fisioterapia
- Avaliação nutricional
- Avaliação psicologia
- Avaliação serviço social

Pacientes com história ou doença do refluxo gastroesofágico ou doenças do colágeno (esclerose sistêmica), serão avaliados pela gastroenterologia (grupo do esôfago) com estudo de pmetria e manometria esofágica.

Quando necessário, pacientes serão encaminhados para avaliação da gastroenterologia, nefrologia, hematologia, psiquiatria e cardiologia.

Os exames laboratoriais e de imagem serão repetidos conforme protocolo abaixo:

#### **A cada 6-12 meses:**

- Espirometria
- Cultura de escarro – doença pulmonar supurativa (especialmente FC e bronquiectasias; solicitar em todas as consultas)
- TC do tórax para monitorizar nódulos e outras lesões
- Ecocardiograma – hipertensão pulmonar PAP ou PSVD > 50 mm Hg
- Painel imunológico (reator – a cada 6 meses; não reator 1xano)
- Atualizar calendário vacinal (Hepatite B).
- Vacina anual: H1N1, pneumococo

### **Avaliação nutricional pré-transplante**

O objetivo da avaliação nutricional antes do transplante é estratificar o status nutricional do paciente e providenciar possíveis intervenções, quando necessárias, para otimizar desfechos. O alvo do índice de massa corpórea (IMC) é >17Kg/m<sup>2</sup> e <27Kg/m<sup>2</sup>.

Intervenções para otimizar o status nutricional:

- Pacientes desnutridos são submetidos a uma dieta hiperproteica, hipercalórica e monitorizados frequentemente. Caso o paciente não consiga ganhar peso, é considerada a implementação de gastrostomia percutânea endoscópica (PEG) para suplementação alimentar.
- Pacientes obesos são aconselhados a dieta de baixa caloria e monitorização frequente. O objetivo é atingir IMC <30Kg/m<sup>2</sup> antes da inclusão em lista, com objetivo final de <27Kg/m<sup>2</sup>.

Vale ressaltar que a perda ponderal antes do transplante é um desafio visto a inabilidade dos pacientes em praticar atividades físicas de rotina para complementar a perda de peso.

### **Cálculo das necessidades de macronutriente:**

As fórmulas utilizadas para calcular as necessidades energéticas são:

- Manutenção: gasto energético basal (GEB) x 1.1 – 1.3 (30-35Kcal/Kg)
- Repleção: GEB x 1,5 – 1.8 (35-45 Kcal/Kg)
- Perda ponderal: ↓500-1000 Kcal/d

Fórmulas usadas para calcular necessidades proteicas:

- Manutenção: 0,8 – 1,5 g/Kg/d
- Repleção: 1,3 – 2,0 g/Kg/d
- Perda ponderal: 0,8 g/Kg

As necessidades de gordura são ~20% do total de calorias, sendo composta em sua maioria por gordura polissaturada e monossaturada.

A necessidade de carboidratos visa providenciar ~55-60% do total de calorias fornecidas.

### **Cálculo das necessidades de micronutrientes**

Todas as necessidades de micronutrientes são baseadas na atual *Canadian Dietary Reference Intakes*. Para pacientes recebendo dietas de baixa caloria, é recomendado suplemento de polivitamínicos.

### **Pacientes com Fibrose Cística**

A maioria dos pacientes com Fibrose Cística necessitam de uma dieta hiper calórica e hiperproteica.

Fórmulas usadas para calcular necessidades energético-proteicas:

- Sexo masculino, hipercalóricas (Equação de Harris- Benedict x1,8), ~5000Kcal, hiperproteica, ~125 g/d
- Sexo feminino, ~3000Kcal/d, ~100g/d de proteína.

Todos os pacientes com Fibrose Cística devem receber suplementação de vitamina A, D, E e K, com monitorização regular de níveis séricos de vitaminas. Pacientes com diabetes são instruídos a realizar suplementação de insulina com contagem de carboidratos, associado a uma dieta hiperproteica e hipercalórica

## **AVALIAÇÃO DO DOADOR**

---

### **Doador ideal**

- Idade <55 anos
- Tabagismo <20maços/ano
- Sem trauma torácico
- Ventilação mecânica <48hs
- Sem história de asma
- Sem história de câncer
- Bacterioscópico negativo
- Gasometria arterial: PaO<sub>2</sub> >300 mm Hg com PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O e FiO<sub>2</sub> 100%
- Rx de tórax normal
- Broncoscopia sem secreção

### Doador marginal

- Idade >55 anos
- Tabagismo >20maços/ano
- Trauma torácico
- Intubação >48 horas
- História de asma
- Tumor SNC (vide tabela abaixo)
- Meningite como causa *mortis* (excluir se pneumocócica)
- Bacterioscópico positivo (excluir se colonização por enterobactérias produtoras de carbapenemase)
- PaO2 <300 mm Hg com PEEP 5 cm H2O e Fio2 100%
- Rx de tórax anormal
- Broncoscopia com secreção na via aérea

**Quadro 1. TUMORES CEREBRAIS E DOAÇÃO DE ORGÃOS**

<b>Tumores que não Excluem o Doador para Doação</b>	
Meningioma benigno	Tumor de células ganglionais
Adenoma de Hipófise	Pineocitomas
Schwannoma de acústico	Oligodendroglioma de baixo grau
Cisto epidermóide	Ependimoma
Cisto colóide de III ventrículo	Teratoma bem diferenciado
Papiloma de plexo coróide	Hemangioblastoma
<b>Tumores que o Doador pode ser Considerado para Doação Dependendo das Características</b>	
Astrocitoma de baixo grau (grau II)	Gliomatose Cerebri
<b>Tumores que Excluem a Doação</b>	
Astrocitoma Anaplástico ( grau III)	Glioblastoma Multiforme
Meduloblastoma	Oligodendroglioma Anaplástico
Ependimoma Maligno	Pineoblastoma
Meningeoma Anaplástico e Maligno	Sarcoma Intracranial
Tumor de células germinais (exceto teratoma bem diferenciado)	Cordoma
Linfoma cerebral primário	

## CAPTAÇÃO (passo-a-passo)

---

### 1 – Notificação

A – Paciente atendido no hospital de origem evolui com morte encefálica. CIHDOT notifica OPO sobre possível doador.

B – OPO envia dados do paciente à Central de Transplantes do Estado de São Paulo

C – Oferta do órgão à equipe responsável pelo paciente em lista para o qual o órgão foi ofertado.

### 2 – Avaliação

A – Ficha de notificação encaminhada ao núcleo de transplante é apresentada à equipe, bem como imagem radiológica, geralmente, radiografia de tórax.

B – Avaliação da Ficha e radiografia de tórax (em parênteses, dados de doadores marginais):

-- Igualdade ABO (Compatibilidade ABO)

-- Idade < 55 anos (idade > 55 anos)

-- Relação PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> > 300 mmHg (relação < 300)

-- Radiografia de tórax normal (pequenas alterações, mas com ausência de infecção. Possibilidade de alteração em apenas 1 dos pulmões se TX unilateral)

-- Tempo de intubação < 7 dias (> 7 dias)

-- Broncoscopia sem sinais de broncoaspiração ou infecção

-- Sorologias negativas

-- Sem antecedentes de neoplasia (com exceção dos TU SNC)

-- Tabagismo < 20 a-m (> 20 a-m)

-- Tamanho pulmonar (aceita-se discrepância, no âmbito geral, de 10% do tamanho)

C – Em caso de avaliação positiva, solicitar à Central, para qual paciente o órgão foi ofertado.

D – Após obtenção da lista fornecida pela central, identificar entre os pacientes com Compatibilidade ABO, àqueles cujo tamanho do pulmão seja compatível. Para isso, calcula-se a CPT do doador por meio de fórmula (OWENS e MASON).

-- Utilização de sexo, peso e altura para cálculo

-- Levar em consideração que em doadores masculinos, o cálculo pode subestimar o tamanho do pulmão e em caso de doadores femininos, pode superestimar.

-- Levar em consideração, também, que fibrose pode diminuir o tamanho necessário para o receptor. Em caso de Doenças obstrutivas e Enfisema, ocorre o inverso.

E – Em seguida, ligar para o assistente de plantão para discussão do melhor receptor.

F – No momento em que for decidido qual o possível receptor, solicitar CROSS MATCH virtual, se o painel imunológico for maior que 0 (zero)

### **3 – Logística**

A – Em caso de negatividade do CROSS MATCH, entrar em contato com Clínico de plantão para convocação do receptor. Se CROSS MATCH com MIF >2000 recusar. Caso seja < 2000, porém positivo, discutir com equipe cirúrgica e clínica.

B – Combinar horário e transporte (verificar apoio aéreo se necessário). Checar se jato da FAB disponível, se não, cotação para voo privado

C – Avisar, por meio de ligação telefônica, todos os médicos da Equipe (assistentes, residente e fellow Flávio Pola, R4 tórax e R3 tórax).

D – Checagem do material

-- Broncoscópico flexível p60 com cachimbo, bucal e fonte de luz. Idealmente, após aquisição do restante do material, alocar os 2 “bronquinhos” na caixa do broncoscópico.

-- caixa térmica com 5 frascos de Perfadex, 2 soros congelados, 2 soros gelados, 1 frasco de THAM solution, Prostaglandina e 2 sacos de gelo 5kg.

-- caixa térmica com caixa de instrumental, serra de Esterno, Finochetto, água destilada, Bicarbonato de Sódio, Cloreto de Calcio, TAM solution, Grampeador linear GIA 80, carga extra azul, aspirador, intra-cath, Circuito para perfusão, 5 bolsas de isolamento, cordonê, cardio kit, cera para osso, fios prolene 4-0 com agulha, algodão 2-0 com e sem agulha, agulha rosa e seringa de 20ml, cânula femoral nº18 e cânula pediátrica nº16, perfusor para PAM, conectores. Frascos para hemocultura e tubos.

E – Após checagem do material, dirigir-se até a ambulância para deslocamento

#### **4 – Captação**

A – No momento da chegada no local da captação, apresenta-se como Equipe de Captação Pulmonar InCor- HC – FMUSP e entrar em contato com enfermeira da OPO.

B – Obtenção de documentação com a enfermeira e checagem

-- Ficha de notificação

-- Assinatura dos familiares no termo de consentimento permitindo a doação

-- atestado de morte encefálica assinado por 2 médicos

-- laudo do Doppler transcraniano mostrando ausência de fluxo cerebral

C – Ir ao encontro do doador, geralmente em UTI, mas podendo ser em OS ou no centro cirúrgico, para realização de broncoscopia

-- Ao chegar, novamente apresentar-se como Equipe de Transplante Pulmonar

-- Avaliar clinicamente o doador (inspeção, valores de saturação e ventilação mecânica, presença de droga vasoativa, diurese, estabilidade hemodinâmica,...)

D – Solicitação de material para realização da broncoscopia

-- cuba rim

-- 5 seringas de 20ml

-- soro fisiológico

-- xilocaína spray

-- aspirador

E – Colocação de FiO2 em 100%

F – Realização de broncoscopia flexível para checagem da anatomia, coleta de LBA e aspiração de secreções

-- Evitar mobilização do paciente

-- Checagem da voltagem da tomada em que a fonte de luz será conectada

- introdução do broncoscópio após conexão com “cachimbo” e lubrificação com xilocaína spray
- avaliação anatômica do órgão. Sempre checar se tem Pig Bronchus
- realização de LBA com 40ml de soro fisiológico em lobo inferior bilateral. Coleta de material no “bronquinho”
- retirada do broncoscópio sob visualização após aspiração de secreção
- G – Retorno da FiO2 do paciente ao menor nível em que consiga manter uma saturação ótima
- H – Colocação dos “bronquinhos” com o lavado broncoalveolar na caixa térmica com gelo
- I – Ligação telefônica ao chefe para discussão dos achados
- J – Ligação telefônica ao colega responsável pelo implante para discussão e sincronia dos procedimentos
- Informação quanto a internação do receptor
- solicitação de que o receptor seja transferido à Interligação
- K – Prosseguir ao centro cirúrgico
- L – No centro cirúrgico, identificar-se como Equipe de Captação Pulmonar InCor- HC – FMUSP e informar-se sobre outras equipes e anestesistas. Discutir caso com anestesista e próximas etapas da captação.
- M – Ao chegar o paciente, auxiliar, respeitosamente, o anestesista no monitoramento do doador com monitorização cardíaca, Acesso Venoso Central e Cateter de PAI.
- N – Ligação telefônica ao chefe para informar à equipe o início da cirurgia de extração
- O – Posicionamento do doador em decúbito dorsal horizontal com MMSS estendidos ao longo do corpo e presos com auxílio de lençol. Posicionamento de coxim em região escapular com cabeça em hiperextensão.
- P – Preparo de mesa de apoio para procedimento torácico
- Pinças anatômicas
- Tesoura Metzembraum
- Tesouras rombas
- Serra de Esterno
- Finochetto
- Pinças hemostáticas
- Backaus
- Cera de osso
- Compressas e gazes
- Eletrocautério
- Aspirador



-- Gaze montada

Q – Posicionamento de eletrocautério e aspirador na cabeceira do doador. Posicionamento das placas do eletrocautério e colocação de manta térmica. Observação: a maioria das captações são de múltiplos órgãos, portanto, idealmente são 2 eletrocautérios e 2 aspiradores. Pedir reserva de aspiradores na sala cirúrgica.

R – Antissepsia e assepsia. Colocação dos campos

S – Esternotomia mediana + eletrocoagulação das tábuas ósseas posterior e anterior do esterno e colocação de cera de osso

T – Abertura medial do pericárdio e abertura do finochetto

U – Abertura das pleuras mediastinais bilaterais + abertura do pericárdio em “Y”

V – Conversar com anestesista e sincronizar as condutas.

-- Avisar de possível hipotensão após manobras de avaliação pulmonar

-- avaliar presença de aderências pleuropulmonares (em caso de aderências, realizar a lise das aderências).

-- Após o pulmão solto, tracionar, gentilmente, o lobo superior em direção ao hilo pulmonar. Procurar bolhas, nodulações, cicatrizes e lesões.

-- Após, trazer o lobo inferior e solicitar ao anestesista que ventile manualmente limitando a pressão máxima para desfazer atelectasias. Checar presença de consolidações e edema pulmonar.

-- Repetir no lado contralateral

W – Ligação telefônica ao chefe para discussão dos achados intra-operatórios e decisão de utilização ou não do órgão. Caso seja necessário coletar gasometria da veia pulmonar do lobo mais comprometido.

X – Em caso da opção do uso do órgão, ligação telefônica para colega do implante para iniciar indução anestésica no receptor.

## **5 – Preparo do Órgão**

A – Entrega do material na mesa de apoio

-- cardio Kit infantil

-- Cordonê

-- 3 bolsas de isolamento

-- Circuito para perfusão

-- Cânula femoral 18 Fr

-- Grampeador linear Gia 80

-- Passa fio

-- Fios prolene 4-0 e algodão 2-0 agulhado

-- Lâmina de bisturi 11

- 2 frascos de soro congelado
- 2 frascos de soro gelado
- B – Ativação dos frascos de Perfadex (50-75ml/kg)
- 0,3 ml THAM solution para cada 1l de Perfadex OU
- 0,6 ml Cloreto de Calcio + 2,5ml de Bicarbonato Cálcio 8,4% (2,1ml Bicarbonato Cálcio 10%) para cada 1l de Perfadex
- Caso seja Perfadex Plus, não é necessário ativar com THAM solution
- C – Posicionamento dos frascos de Perfadex em Suporte de Soro alocado ao lado da cabeceira e protegido com campo estéril
- D – Conexão do Circuito para perfusão aos frascos do Perfadex e utilização do “cata bolha” para retirada de bolhas de ar. Deixar conexão cheia de solução, mas fechada.
- E – Colocação de soro gelado dentro da primeira bolsa de isolamento. Colocação de gelo quebrado na 2ª bolsa e terceira sem nada envolve todas. Deixar as bolsas preparadas dentro de uma cuba grande.
- F – Dissecção da artéria aorta e separação do tronco da artéria pulmonar. Cadarçamento da Aorta.
- G – Dissecção da Veia Cava Superior e separação da artéria pulmonar direita. Cadarçamento da Veia Cava superior
- H – Dissecção e cadarçamento da Veia Cava Inferior
- I – Dissecção traqueal, da Veia Inominada e do Tronco braquiocefálico.
- J – Realização de telefonema para chefe para informação do tempo cirúrgico e informar da heparinização
- K – Telefonema ao colega do implante para informação sobre heparinização e prosseguimento do procedimento.
- L – Heparinização do doador com 1ml para cada 10kg doador + 1 ml.
- M - Realização de sutura em bolsa em tronco da artéria pulmonar a pelo menos 2 cm da bifurcação das artérias, com fio prolene 4-0. Caso não haja captação cardíaca, bolsa poderá ser mais longe.
- N – Passagem dos fios pelo “passa fio” cortando as extremidades com agulhas e prendendo com pinça hemostática
- O – Realização de incisão com lâmina 11 no centro da bolsa e introdução da cânula femoral 18Fr. Retirada parcial da endocânula. Fixação da cânula forçando o “passa fio” com pinça hemostática e prendendo o fio na cremalheira.
- P – Realização de nó de segurança na base da cânula com algodão 2-0.
- Q – Posicionamento da cânula em direção à válvula pulmonar.
- R – Conexão do circuito de perfusão com a cânula pediátrica, certificando-se de que não ocorra acúmulo de bolhas de ar.

S – Infusão de 500mcg de Prostaglandina E1 no tronco da artéria pulmonar, permitindo vasodilatação e melhor distribuição da solução de preservação. Observação: paciente após a infusão apresenta choque imediato. Todas as equipes já devem estar prontas.

T – Em acordo com equipe de captação do fígado, realizado clampeamento da aorta torácica ascendente, anotação do horário, ligadura da veia cava superior e abertura da veia cava inferior, permitindo coto adequado para a equipe do fígado.

-- Quando não há coração, prossegue-se com abertura da auriculeta para drenagem adequada. Possibilidade de secção do tronco braquicefálico para melhor drenagem, se necessário

U – Perfusão anterógrada lenta, mantendo ventilação adequada.

## 6 – Retirada do órgão

A – Após perfusão adequada, realizada a retirada da cânula e mantida salva para perfusão retrógrada a seguir

B – Liberação da veia cava inferior

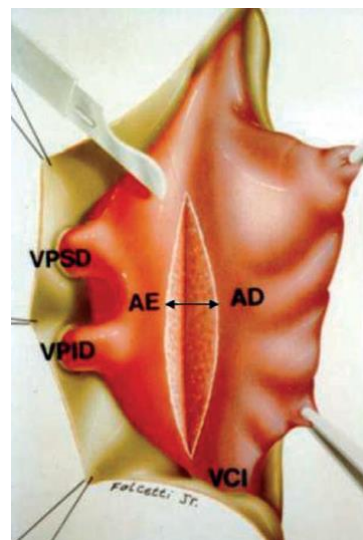
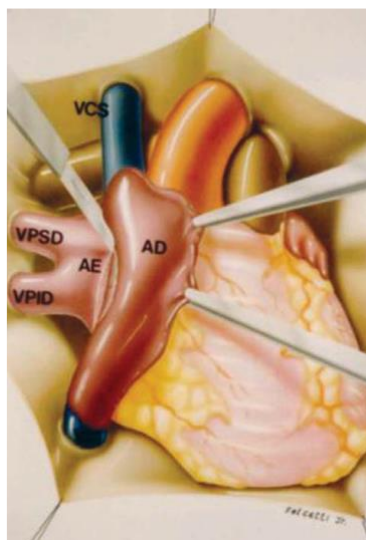
C – Liberação da veia cava superior, secção ao nível da ligadura e liberação da artéria pulmonar direita.

D – Secção do tronco da artéria pulmonar ao nível da bolsa, tomando cuidado de não penetrar na bifurcação das artérias.

E – Secção da aorta ao nível do clampe

F – Secção do átrio esquerdo a cerca de 1cm das veias pulmonares.

-- Liberação do sulco interatrial permite uma avaliação melhor dos átrios



Tedde ML, 2008

G – Realização de cardiectomia

H – Posicionamento da cânula em uma das veias pulmonares para perfusão retrógrada.

-- infusão de  $\frac{1}{4}$  do volume do perfadex restante para cada veia pulmonar

-- identificação de fluxo anterógrado adequado com extravazamento da solução e debris ou coágulo pelas artérias pulmonares

I – Prosseguimento da captação pulmonar

-- Liberação dos ligamentos pulmonares e secção do pericárdio

Lado direito

-- secção do pericárdio e pleura mediastinal até veia ázigos

-- liberação dos tecidos mediastinais, utilizando a veia ázigos como limite, até a veia ázigo acessória com secção dela.

Lado esquerdo

-- Secção do pericárdio e pleura mediastinal até a aorta

-- Liberação dos tecidos mediastinais utilizando a aorta como limite.

-- Secção das pleuras mediastinais dos ápices bilateralmente e destacamento da traqueia.

-- Liberação dos tecidos mediastinais restantes, utilizando o esôfago como limite.

Secção da aorta descentente.

-- Durante a liberação da aorta, atentar para possível lesão de brônquio esquerdo

-- verificação de que os pulmões estão presos apenas pela traqueia

-- Discussão com anestesista. Solicitado que ocorra ventilação com  $fiO_2$  máxima de 50% com peep 5 e ventilação manual, afim de recrutamento alveolar e retirada de qualquer área de atelectasia com pressão intratraqueal máxima de 35cmH<sub>2</sub>O.

-- Posicionamento anterior e posterior das “pás” do grampeador linear. Após ventilação sustentada, realizar o fechamento do grampeador e espera de 15 segundos para aceitação dos tecidos. Proceder com grampeamento.

-- Luxação do primeiro pulmão da cavidade. Com apoio manual na Carina traqueal, retirar o pulmão em bloco da cavidade.

J – Alocação dos pulmões em bolsa de isolamento contendo soro gelado

K – Fechamento da bolsa, deixando pequena quantidade de espaço livre, para não comprimir os pulmões.

L – Amarradura dupla.

M – Colocado a primeira bolsa dentro de uma segunda bolsa contendo gelo. Repetido processo de fechamento

N – Colocado a segunda bolsa dentro de uma terceira vazia. Repetido processo de fechamento.

O – Colocado às bolsas de isolamento com os pulmões dentro da caixa térmica com gelo ao redor e acima.

P – Solicitado à equipe de transplante hepático, amostra de baço para prova cruzada que deverá ser armazenado em frasco de tampa vermelha com soro fisiológico apenas.

Q – Ligação telefônica ao chefe para informação quanto a perfusão e retirada do órgão, e hora do clamp.

R – Coleta dos materiais utilizados e armazenamento da na outra caixa térmica.

S – Despedida do restante dos profissionais e prosseguimento do transporte.



## PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

---

### Preparação pré-operatória do receptor

#### Prescrição Médica

- Jejum
- Medida dos sinais vitais, peso e altura
- Rx de Tórax no leito
- ECG no leito
- Laboratório: hemograma completo, coagulograma, ureia, creatinina, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, cálcio, cloro, bilirrubinas, TGO, TGP, FA, GGT, Sorologia para CMV e EBV (nos casos IgG negativos em lista; solicitar a enfermagem do núcleo também a coleta das sorologias do doador)
- Cross match (provas cruzadas) – escrever o nome do doador no pedido
- Reserva de sangue: 2U de concentrado de hemácias irradiadas e 4U de plasma.
- Escarro: pesquisa e cultura geral, fungos e micobactéria
- Urina I e urocultura.
- Antibiótico: Esquema de profilaxia guiada por culturas pré-Tx ou tratamento conforme protocolo (cefepime 2g 8/8h nas primeiras 24h).
- Imunossupressão de indução: Basiliximab 20mg e metilprednisolona 500mg
- Tricotomia para toracotomia bilateral
- Sondagem vesical de demora no centro cirúrgico
- Passagem de SNG após término da cirurgia
- Passagem Peri-dural pré cirurgia (se plaquetas > 100.000 e INR < 1.3)

### PROTOCOLO COVID-19 (vigente em fev/2021): solicitar TC tórax e RT-PCR ou teste rápido para antígenos em swab nasofaringe.

#### IMPLANTE (passo-a-passo)

---

##### 1 – Preparo

A – Enquanto estiver uma equipe na captação, terá um residente e um assistente no caso do Receptor.

-- O residente deve acompanhar a internação do Receptor, checar exames laboratoriais

Coagulograma: se alterado, desconsiderar peridural. Avaliar reversão

Cintilografia: iniciar pelo menos perfundido

EcoTT / Cate: Sempre avaliar se o paciente tem hipertensão pulmonar

B – Após a broncoscopia, se adequada, encaminhar o receptor à interligação do CC – InCor

C – Se confirmar o órgão, encaminhar o receptor para a sala operatória.

-- Sempre discutir o caso com o assistente da anestesia para programação em conjunto, principalmente em relação a sangramento e uso de suporte intraoperatório.

D – Se recusar o órgão in loco. Conversar com o receptor e dar alta hospitalar. Orientar que deverá manter o seguimento já proposto e na data já marcada no ambulatório

## 2 – Indução anestésica

A - Deve ser a mais completa possível!

-- eletrodos em dorso

-- 2 pressões arteriais invasivas (radial e femoral)

-- Cateter venoso central e Swan-ganz em veia jugular interna direita. (à esquerda deve ser em pacientes com situs inversus)

-- Peridural, a depender de coágulo. Evitar se tem CEC programada.

-- Checar óxido nítrico na sala

-- Checar cell saver na sala

-- Se doença com aderência, solicitar bisturi de argônio.

-- Sempre checar com o anestesista o Basiliximabe, metilprednisolona e o antibiótico.

B – Intubação orotraqueal

-- Tubo seletivo para a esquerda. Checar com o fibroscopio. Caso não esteja disponível, convocar equipe da broncoscopia.

-- Caso paciente seja portador de doença supurativa, primeiramente, deve-se intubar com tubo simples e realizar toaleta da via aérea e posteriormente, troca-se pelo tubo seletivo.

-- Casos pediátricos, intubação simples e indicada CEC

C – Posicionamento do paciente

-- Coxim interscapular

-- Sempre 2 travesseiros

-- 2 placas de bisturi

## 3 – Incisões

A – Unilateral: Toracotomia posterolateral não miopoupadora

B – Bilateral: Bitoracotomia anterior com esternotomia transversal

C – Localização: discutir a depender do caso 4 ou 5 espaço intercostal.

## 4 – Pneumectomia



- A – Iniciar pelo lado com menor perfusão
- B – Pneumectomia autorizada quando órgão in loco
- C – Antes da ligadura da artéria pulmonar, checar posição do swan-ganz.
- D – Sempre que possível, solicitar grampeador TA vascular

#### 5 – Back Table

- A – Preparo do enxerto para o implante
- B – Preservar artéria e átrio esquerdo
- C – Coletar as secreções brônquicas do doador e receptor e entregar para a circulante de sala (os pedidos já devem estar preenchidos previamente)
- D – Deixar o segundo órgão bem preservado (soro gelado e gelo)

#### 6 – Implante

- A – Compressa na cavidade para acomodação do pulmão para as anastomoses e deve estar gelada
- B – Brônquio: Termino-Terminal
  - Pontos contínuos: prolene 3-0 agulha 2.2 pontos
  - Pontos separados: prolene 4-0 agulha 2.2 continuo em parede membranosa e pontos separados em parede cartilaginosa (8-14)
- C – Patch perdicardio posterior para cobrir brônquio e artéria pulmonar.
  - Fio prolene 5-0
- D – Artéria pulmonar: termino-terminal prolene 5-0
- E – Atrio esquerdo: termino-terminal prolene 4-0 blalock. Não terminar a sutura para a deareação durante a reperfusão

#### 7 – Reperfusão

- A – Informar o anestesista deste passo
  - Posicionar em trendelemburg
  - Aumentar DVA (se tiver) ou deixar instalado
  - Reforço volêmico
- B – Solicitar que o anestesista ventile com Ambu, separado da ventilação mecânica contra-lateral em ar ambiente
- C – Abertura gradual do clamp da artéria pulmonar
- D – Esperar a saída de 300 mL de sangue e aspirar com cell saver

E – Anotar horário

8 – Indicações de Suporte Intraoperatório

A – Crianças, transplantes lobares, pacientes sem condições de intubação seletiva, procedimentos intracardíacos concomitantes e hipertensão arterial pulmonar grave.

B – Instabilidade intraoperatória

9 – Fechamento

A – Revisão da hemostasia e checagem de gazes e compressas.

B – Drenagem pleural bilateral anterior e posterior

C – Retirar coxim interscapular

D – Fechamento por fio de aço ou Sternalock® (discutir com o assistente)

E – Fechamento por planos

F – Curativo oclusivo

10 – Encaminhamento à UTI

A – Colaborar no transporte

B – Sempre deixar drenos em aspiração a -20mmHg.

C – Passar o caso para o plantonista da rec e para o fisioterapeuta (informar também dados antropométricos do doador)

D – Conversar com a família

## **CUIDADOS INTENSIVOS PÓS-OPERATÓRIO**

---

### **Considerações gerais:**

#### **Pré-operatório:**

- Manter uso de broncodilatadores
- Realizar fisioterapia respiratória, se possível, para pacientes supurativos
- Manter uso de O<sub>2</sub> e/ou VNI até encaminhamento ao CC
- Manter antiarrítmicos, anti-hipertensivos ou medicação vasodilatadora pulmonar (nota: uso de prostaglandina ou óxido nítrico inalatórios deve ser mantido até início da CEC para evitar pico hipertensivo artéria pulmonar)
- Manter medicações para DRGE (na maioria dos casos, não haverá o jejum >8horas)
- Evitar medicação pré-anestésica

## Intra-operatório:

### Características do receptor:

- 1) Doença de via aérea (DPOC, deficiência alfa1, fibrose cística bronquiectasias e bronquiolite):
  - Podem apresentar broncoespasmo devido a hiperreatividade brônquica
  - Elevado risco de auto PEEP; considerar aumentar tempo expiratório
- 2) Doença pulmonar vascular (Hipertensão pulmonar, Eisenmenger):
  - Pressão na artéria pulmonar pode ser próxima à sistêmica; deverá haver mínima variabilidade na resistência vascular pulmonar (RVP)
  - Se houver disfunção grave de VD, CEC/ECMO VA deve ser instalada
  - Anestésicos, hipercapnia ou hipoxemia podem produzir colapso cardiovascular, tendo em vista a pequena margem de segurança para depressão miocárdica ou RVP elevada.
  - Reversão da anticoagulação (presente na maioria das vezes) deve ser realizada antes ou durante o Tx
- 3) Doença intersticial (FIP, sarcoidose, LAM, doenças do colágeno, histiocitose):
  - Troca gasosa ineficaz, ventilação difícil e maior risco a hipoxemia e hipercapnia
  - Cavidade torácica pequena, dificultando técnica cirúrgica. Manipulação mediastinal pode, particularmente, instabilizar hemodinâmica
- 4) Síndrome de Kartagener ou doenças com situs inversus. Passar cateter à esquerda, checar tubo seletivo por broncoscopia.

### Monitorização:

- Cateter de Swan-Ganz
- Ecocardiograma transesofágico: monitorar função VD e enchimento biventricular; pode auxiliar na avaliação do fluxo vascular pulmonar

### Ventilação:

- Tubo duplo-lúmen
- Após IOT, em pacientes supurativos, broncoscopia deve ser realizada para aspirar excesso secreção
- Hipercapnia é frequente; Ph é melhor parâmetro de controle do que PCO<sub>2</sub>
- Hipercapnia permissiva é usualmente bem tolerada; hipercapnia progressiva ou acidose (Ph < 7.20 com instabilidade hemodinâmica) ou hipoxemia durante ventilação monopulmonar → iniciar CEC
- Arritmias cardíacas são comuns: fibrilação atrial sustentada durante manipulação cirúrgica requer cardioversão; Taquicardia ventricular não sustentada merece conduta expectante; Taquicardia ventricular sustentada resulta de distúrbios eletrolíticos ou embolia aérea originada do enxerto após anastomose das veias pulmonares no átrio esquerdo

### Ventilação do pulmão recém-transplantado:

- PEEP (5-10 cm H<sub>2</sub>O) e FiO<sub>2</sub> titulada conforme oximetria (mesmo durante a CEC)
- NO não deve ser usada rotineiramente.
- Troca tubo endotraqueal

## **Pós-operatório:**

- 1) Ventilação:
  - Modo pressão controlada (pico <35mmHg)
  - Unilaterais por doenças obstrutivas – PEEP baixa para evitar hiperinsuflação do pulmão nativo
  - Fisioterapia respiratória precoce
  - Extubação 2-4horas pós-operatório em pacientes estáveis e com relação  $PO_2/FiO_2 > 200$
  - Em paciente hipertensão pulmonar secundária, pelo elevado risco PGD, considerar manutenção de VM por pelo menos 24h
  - Em pacientes com hipertensão pulmonar idiopática, pelo elevado risco PGD e disfunção VD e/ou VE, manter VM por pelo menos 72h
- 2) Manejo Hídrico:
  - Nas primeiras 24h, permitir balanço hídrico positivo para correção adequada da volemia, evitando ao máximo uso de diuréticos
  - Na primeira semana, objetivar balanço hídrico zerado
- 3) Manejo Cardiovascular:
  - Monitorização hemodinâmica com cateter de artéria pulmonar nas primeiras 72 horas
  - Menores doses possíveis de DVA
  - Combinação de concentrado de hemácias e colóides deve ser administrados quando necessário
- 4) Manejo e proteção renal:
  - Use diuréticos se necessário, porém não em excesso
  - Evitar doses elevadas dos inibidores de calcineurina
  - Pacientes com hipertensão pulmonar apresentam maior risco de disfunção renal
  - Re-Txs apresentam creatinina mais elevada
  - Avaliação do especialista se elevação da Cr sérica > 2 vezes o valor basal pré operatório ou oligúria (diurese < 300ml/12 horas)
  - Ajuste dose de antimicrobianos conforme anexo 1
- 5) Imunossupressão:
  - Atentar para interações medicamentosas (anexo 2)
  - Dosagem sérica diariamente

## **Disfunção primária do enxerto (PGD)**

- Relação  $PO_2/FiO_2$  e infiltrado radiológico; gradação de 0 (> 300 e sem infiltrado) a 3 (< 200 e infiltrado presente)
- Receptor de maior risco: FIP e hipertensão pulmonar
- Tratamento semelhante ao de pacientes com ARDS:
  - Sedação profunda e/ou uso de bloqueadores musculares
  - Evitar administração excessiva de fluidos (manter Ht 25-30%); calcular BH 6/6h.
  - Correção coagulopatia
  - Use ventilação protetora (6-8ml/kg), PEEP elevada, picos pressão < 30cm H<sub>2</sub>O, frequências elevadas, pressão controlada
  - NO inalado pode auxiliar tratamento PGD: hipoxemia grave e hipertensão pulmonar. Doses deve ser 10 – 20 ppm, mas em

pacientes graves deve-se iniciar com 40ppm; monitor frequentemente níveis do metabólito para evitar toxicidade

- Prostaglandinas podem ser usadas na PGD; não há estudo para uso de rotina
- Surfactante exógeno via tudo endotraqueal pode ser usado em casos graves de PGD

**Table 4** The 2016 International Society for Heart and Lung Transplantation Primary Graft Dysfunction Definition

Grade	Pulmonary edema on chest X-ray	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio
PGD grade 0	No	Any
PGD grade 1	Yes	> 300
PGD grade 2	Yes	200 to 300
PGD grade 3	Yes	< 200

Grade severity notes: Patients with no evidence of pulmonary edema on chest X-ray are considered grade 0. Absence of invasive mechanical ventilation should be graded according to the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, using methods similar to those receiving mechanical ventilation.

FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of arterial oxygen; PGD, primary graft dysfunction.

If PaO<sub>2</sub> is not available for calculation of a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, then an oxygen saturation/FiO<sub>2</sub> ratio should be calculated and the 200 and 300 PGD grading cutoffs should be adjusted to 235 and 315. Use of nitric oxide, aerosolized epoprostenol, or other pharmacologic agents that may improve oxygenation should not change grading methods. Use of extracorporeal lung support (ECLS) with bilateral pulmonary edema on chest X-ray image should be graded as grade 3 and ECLS use should be explicitly recorded. The use of ECLS for non-hypoxic indications without pulmonary edema on chest X-ray imaging should be considered ungradable and explicitly recorded separately.

Time window notes: PGD is graded at 4 time-points, every 24 hours, over the first 72 hours after transplantation (T0, T24, T48, and T72 hours). Time starts at reperfusion of second lung. T0, T24, T48, and T72 have time windows ± 6 hours. If multiple blood gas values are available, the worst PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio on a given calendar day should be used.

Other notes: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> should ideally be measured on positive end-expiratory pressure of 5 cm H<sub>2</sub>O at FiO<sub>2</sub> of 1.0 while patients are on mechanical ventilation; however, grading should not be altered for other settings. For altitudes higher than 1,000 m, use of an appropriate correction factor is recommended. For comparative purposes, single lung transplantation is recommended to be reported separately from bilateral lung transplant without change in grading methodology.

### **Membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) pós-transplante**

Pode ser veno-venosa ou veno-arterial quando há instabilidade hemodinâmica associada a hipoxemia grave.

1º.) Excluir causas mecânicas

- Ecocardiograma transesofágico – excluir estenose anastomoses vasculares ou trombozes
- Broncoscopia: excluir problemas anastomoses e realizar *toilet* brônquica

2º.) Critérios inclusão

- Insuficiência respiratória hipoxêmica com ou sem instabilidade hemodinâmica, sepse ou SIRS grave.

3º.) Critérios de exclusão

- Falência de múltiplos órgãos
- Lesão SNC
- Idade avançada (> 65 anos)
- Dano miocárdico irreversível
- Tempo após transplante (>3-5 dias)

4º.) Manutenção da ECMO deverá ser realizada por uma enfermeira ou perfusionista; monitorização da coagulação é crucial.

5º.) Complicações: re-op por sangramento, tamponamento cardíaco (70%), IRA dialítica (70%), sepse, AVC e complicações vasculares periféricas. 50% sobrevida em 2 anos pós-Tx. Virtualmente, 100% mortalidade em casos ECMO > 7 dias.

### **Cuidados intensivos:**

- Sinais vitais e BH 24 horas
- Exames laboratoriais diariamente (incluindo dosagem sérica dos inibidores de calcineurina)
- Cuidados com drenos torácicos (retirada a critério da cirurgia torácica; geralmente com débito <200ml/24h e ausência escape aéreo)
- Fibrilação atrial é comum após transplante pulmonar – tratamento: bloqueadores canal cálcio, beta-bloqueadores, amiodarona para os não respondedores e anticoagulação
- Profilaxia TVP/TEP: iniciar nas primeiras 24h pós-op (heparina 5.000UI SC 2xd)
- Delirium e confusão: toxicidade medicamentosa, distúrbio hidroeletrólítico, sepse, disfunção renal ou hepática, hipoxemia, hipoglicemia
- Constipação: usar PEG (polietilenoglicol) 11g-22g + 200ml água 5xdia até evacuação; clister glicerinado 250ml no 1º. ou 2o. PO.
- Traquesotomia: realizar em casos de PGD e/ou IOT > 5 dias e em falha extubação < 48 horas.

### **Avaliação nutricional pós Transplante imediato**

As necessidades nutricionais do paciente antes do transplante persistem no pós-operatório (1 a 2 meses). Pacientes podem precisar diminuir a ingesta alimentar por náusea, dismotilidade e outros efeitos colaterais secundários a cirurgia e medicações.

Em algumas situações, os pacientes podem estar impossibilitados de receber nutrição por via oral. Nestes casos, deve-se considerar alimentação por via enteral ou parenteral.

As seguintes considerações devem ser feitas em relação à nutrição enteral:

- Via preferencial se trato gastrointestinal funcionando
- Sonda nasogástrica ou nasoenteral devem ser utilizadas preferencialmente se suporte for de curto prazo.
- GTT deve ser utilizada preferencialmente se suporte for de longo prazo.
- Para pacientes com fibrose cística e insuficiência pancreática exócrina, a dieta enteral deverá ser polimérica e as enzimas pancreáticas deverão ser administradas conforme protocolo da fibrose cística.

As seguintes considerações devem ser feitas em relação à nutrição parenteral:

- Trato gastrointestinal não funcionando
- Disponíveis para diferentes quantidades de calorias, proteínas, gorduras e carboidratos
- Micronutrientes também podem ser incluídos.

## **Atuação do Enfermeiro**

Pré-transplante: avaliação do candidato

No cenário ambulatorial, o enfermeiro realiza consultas de enfermagem com ênfase na educação dos pacientes.

A avaliação do candidato á transplante pulmonar que compreende:

- condições gerais do paciente para o desenvolvimento do autocuidado
- adesão ao tratamento;
- hábitos de higiene;
- condições de moradia / saneamento básico e infraestrutura familiar;
- existência do cuidador(a);
- histórico de drogadição e tempo de abstinência:

Apos a inclusão em lista de espera, o paciente é acompanhado no ambulatório pré - transplante, com consultas

ambulatoriais periódicas com o pneumologista e o com o enfermeiro. Durante este período pré-transplante (lista de espera) é essencial que o enfermeiro esteja sempre atento às necessidades do paciente e seu cuidador, orientando e encaminhando, se necessário a um seguimento multiprofissional específico. Durante as consultas de enfermagem o enfermeiro executa a aplicação do histórico de enfermagem por meio de entrevista e realização de exame físico.

Após a realização da cirurgia, o paciente e seu cuidador recebem um plano de alta (manual de orientação ao paciente) com várias informações sobre os cuidados que o paciente deverá ter para evitar episódios de rejeição e/ou infecção pós transplante. O tratamento envolve mudança em vários hábitos e estilo de vida.

No segmento ambulatorial pós transplante, o enfermeiro realiza o atendimento ao paciente e seu cuidador em todas as consultas médicas. Esse segmento objetiva principalmente o manejo da terapia imunossupressora e o controle de infecção.

Na pré-consulta de enfermagem ao paciente transplantado de pulmão deverão ser medidos oximetria de pulso, frequência cardíaca, pressão arterial e peso, além de avaliação sobre o manejo do autocuidado e adesão aotratamento.

Após a consulta médica é realizada a consulta de enfermagem com o intuito de orientação ao paciente e cuidador sobre a rotina de exames solicitados e quanto a mudança na prescrição médica.

Além disso, existe a demanda para o controle de exames fora da data da consulta médica, em que o enfermeiro tem uma planilha para checagem de exames e ajuste de doses de imunossupressores conforme solicitação e orientação médica.

## **Atuação do Psicólogo**

O escopo de trabalho do psicólogo hospitalar estará relacionado à identificação, compreensão e cuidado com os impactos emocionais

decorrentes do adoecimento, considerando a singularidade de cada experiência para o paciente e sua rede de suporte social (família, amigos). Durante o processo de adoecimento os indivíduos podem se deparar com: a reflexão sobre sua finitude, perdas concretas (financeiras, emprego, funcionalidade física) e subjetivas (planos/expectativas/sonhos; papel e função social, mudança do esquema corporal); impactos em sua autoimagem, autoestima, além de terem a necessidade de reorganização prática e emocional para a realização de seus tratamentos para a saúde. Este cenário, em geral, acarretará mudanças estruturais na vida deste sujeito, caracterizando-se como um momento de crise, favorecendo a expressão de reações emocionais como entristecimento, anseios, medos, angústias ou até mesmo a dificuldade de entrar em contato com as perdas e emoções suscitadas pelo adoecimento.

#### Pré Transplante - Avaliação do Candidato

As avaliações são individuais, sendo realizadas com o paciente e cuidador. Ocorrem no ambulatório do InCor às quartas (14h, 15h e 16h) e sextas-feiras (12h), conforme agenda organizada pela equipe do transplante. Avaliações poderão ser feitas em pacientes internados mediante solicitação do grupo.

A avaliação tem como objetivos:

- Fornecer informações relevantes para seleção dos pacientes
- Elaborar um plano de cuidado e intervenções para viabilizar o transplante
- Identificar e referenciar pacientes não candidatos ao transplante para outras possibilidades de cuidado
- Iniciar vínculo e obter informações sobre a dinâmica individual e familiar a fim de contribuir com o cuidado no pós transplante

Seguindo o Consenso Internacional do ISHLT, são avaliados:

1. Fatores de risco para resultados ruins após o transplante
  - Adesão ao tratamento e comportamentos relacionados à saúde
  - Histórico de saúde mental
  - Histórico de uso de substâncias
2. Conhecimento, compreensão e capacidade de envolvimento na tomada de decisão
  - Estado cognitivo e capacidade de dar consentimento informado
  - Conhecimento e compreensão da doença atual
  - Conhecimento e compreensão de opções de tratamento atuais
3. Recursos e circunstâncias pessoais, sociais e ambientais dos pacientes
  - Adaptação à doença
  - Apoio social

#### Pós Transplante

Embora seja aguardado com grande expectativa, o transplante pulmonar também carrega conteúdos de grande carga emocional e ambivalentes, tais como: o medo da cirurgia, os desafios da internação em UTI, a fragilidade física



e dependência de cuidados no pós operatório, além de vivências de vulnerabilidade, frustração de expectativas ou confirmação de fantasias sobre o pós operatório. Considerando este cenário, o psicólogo realizará avaliações durante a internação para identificar a adaptação do paciente e cuidador a esta nova condição e proporcionará intervenções para o cuidado com os sofrimentos emocionais identificados e de outros dificultadores que possam prejudicar a adaptação à internação e/ou adesão ao tratamento.

- **Como solicitar atendimento psicológico**

É esperado que a vivência de adoecer suscite sofrimento emocional, contudo, é importante atentar-se quando sentimentos de tristeza, ansiedade, medo e preocupações passam a prejudicar o cotidiano e qualidade de vida, seja por sua intensidade, duração ou por suas consequências (ex: empobrecimento da vida social, dificuldade de cumprir com as responsabilidades - trabalho, autocuidado, tratamento).

O Serviço de Psicologia poderá ser solicitado das seguintes formas:

- Paciente internado: ramal 5290 ou diretamente com a psicóloga responsável pela unidade
- Paciente ambulatorial: encaminhado via Si3 para as unidades 3120 (8h) ou 3121 (13h). O Serviço dispõe de horários para triagem psicológica de segunda a sexta às 8h e 13h. São critérios de atendimento demandas relacionadas ao adoecimento do paciente. Para isso, os mesmos serão avaliados pela triagem psicológica, podendo ser encaminhados externamente para recursos da comunidade ou internamente para grupos ou psicoterapia breve individual.

## IMUNOSSUPRESSÃO

---

### Pré-operatório

- **Basiliximab (Simulect):** 20mg IV nos dias 0 (indução) e 4oPO. Diluir em 50-100mL de SG5% correr em 1-2horas

Para todos os pacientes.

### Intraoperatório

- **Metilprednisolona:** 500mg IV

A indução anestésica.

### Pós-operatório imediato

- **Metilprednisolona:** 1mg/Kg por 3 dias, após 0,5 mg/kg 1Xdia
- **Prednisona:** 0.5 mg/Kg 1xdia VO. A partir do 4º dia reduzir 5 mg/sem até 0.25 mg/Kg/dia
- **Tacrolimus:** 0.15 mg/kg 2xdia VO ou SNE. Jejum 1h antes e 2hs após
- **Azatioprina:** 2 mg/Kg 1xdia VO ou SNE (manter leucócitos > 4000)
- **Ciclosporina:** 5 mg/Kg 2xdia VO. Para uso IV, 100mg em SG5% 100mL; iniciar 3-5mL/h a depender da função renal e peso do paciente.
- **Micofenolato:** Mofetil 500mg – 2g 2xdia. Pacientes com intolerância TGI, trocar para micofenolato sódico 360mg 2xdia (alvo dose máxima 720mg 2xdia)

## Manutenção

Meses	1-3	3-6	6-9	9-12	> 12
Tacrolimus ng/mL	12-15	12-15	10-12	10-12	8-10
Tacrolimus c/imTOR	---	---	---	5-8	5-8
Ciclosporina (C0) ng/mL	250-350	250-300	200-250	200-250	150-200
Ciclosporina (C2) ng/mL	1200-1600	1200-1400	1000-1200	1000-1200	800-1000
Ciclosporina c/imTOR (C0)	---	---	---	150-200	100-150
Azatioprina mg/Kg/d	1.5-2	1.5-2	1.5-2	1.5-2	1.5-2
Prednisona (mg/Kg/d)	40-20 mg (~0.25mg/kg)	20mg (~0.25mg/kg)	15mg (~0.15mg/kg)	10mg (~0.15mg/kg)	5mg (~0.1mg/kg)
MMF (mofetila)	0.5-1.5g 2xd	0.5-1.5g 2xd	0.5-1.5g 2xd	0.5-1.5g 2xd	0.5-1.5g 2xd
MFS (sódico)	180 – 720 2xd	180 – 720 2xd	180 – 720 2xd	180 – 720 2xd	180-720 2xd
*Sirolimus c/ IC	---	5-10	5-10	5-10	5-10
*Sirolimus s/ IC	---	10-15	10-15	10-15	10-15
*Everolimus s/IC	---	6-8	6-8	6-8	6-8
*Everolimus c/IC	---	3-6	3-6	3-6	3-6

\* Administrar após o 3º mês PO ou evidência broncoscópica de cicatrização da anastomose brônquica; solicitar urina 1 (avaliar presença de proteinúria) e iniciar estatina.

- Considerar troca de ciclosporina por tacrolimus se dificuldade em manter azatioprina e/ou micofenolato como 3º. imunossupressor no esquema de manutenção.

- Considerar níveis séricos de tacrolimus 5 – 8ng/ml para pacientes > 5 anos pós-Tx e idosos na vigência de inibidor de mTOR.

## Tratamento Rejeição:

A definição de rejeição celular aguda provável inclui:

- Redução VEF1  $\geq 10\%$
- Ausência de outro diagnóstico (ex: infecção)
- Ausência de confirmação histológica de rejeição aguda
- Resposta terapêutica com metilprednisolona

A definição de rejeição aguda inclui:

- Redução VEF1  $\geq 10\%$
- Exclusão de outro diagnóstico (ex: infecção)
- Confirmação histológica de rejeição aguda grau A1 ou >

## Tratamento da Rejeição Aguda A1

Para rejeição aguda A1 assintomática ajustar as doses e níveis dos imunossupressores, exceto para crianças (<18 anos). Para a rejeição aguda A1 sintomática ou sinais clínicos (queda função pulmonar, alteração radiológica), tratar como se fosse grau A2 ou mais de rejeição aguda.

## Tratamento da Rejeição Aguda A2 ou maior

- Metilprednisolona 10mg/Kg/d IV X 3-5 dias (dose máxima de 1g/d)
- Prednisona 40mg após a pulsoterapia. Reduzir 5mg a cada 7 dias até 20mg/dia

- Considerar a administração de ganciclovir ou profilaxia antifúngica para pacientes de alto risco e tratar infecções concomitantes identificadas no LBA.
- Manter ajustados níveis e doses dos imunossupressores
- Realizar broncoscopia 4 semanas após o tratamento se Tx > 12 meses

### **Rejeição Aguda Recorrente**

Rejeição aguda diagnosticada em duas biópsias consecutivas. Tratar conforme esquema acima apresentado e considerar troca da imunossupressão (Ciclosporina por tacrolimus e/ou Azatioprina por micofenolato)

### **Rejeição Aguda Refratária**

Rejeição aguda diagnosticada em 3 ou mais biópsias consecutivas.

- **Imunoglobulina antitimocítica (ATG):** 1.5 mg/Kg/d IV durante 3-7 dias (alvo: linfócitos totais < 100)
- Reiniciar profilaxia antiviral (Ganciclovir ou valganciclovir) e profilaxia antifúngica
- Tratar infecções concomitantes identificadas no LBA
- Manter ajustados níveis e doses dos imunossupressores
- Considerar troca da imunossupressão (ciclosporina por tacrolimus e/ou azatioprina por micofenolato)
- Realizar broncoscopia 4 semanas após o tratamento; considerar criobiópsia se bxtb inconclusiva e/ou incompatível com evolução clínica

### **Tratamento da Rejeição B1R/B2R**

- Iniciar azitromicina 3xsemana

### **Tratamento da Rejeição mediada por anticorpos**

- Solicitar interconsulta hematologia/aférese
- Plasmaferese em dias alternados (3 sessões) com reposição albumina após
- Solicitar a enfermagem 3 “kits plasmaferese”
- Solicitar a farmácia albumina para administração hospital-dia hematologia
- Solicitar a farmácia imunoglobulina hiperimune (IgG) – administrar 1g/kg por 2 dias após última sessão plasmaferese
- Discutir uso de Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>
- Solicitar novo painel imunológico com pesquisa DAS 2 semanas após tratamento
- Podem ser realizadas até 4 sessões de tratamento para clareamento DSA

**Table 1** Definition and Diagnostic Certainty of Clinical Pulmonary Antibody-mediated Rejection

	Allograft dysfunction	Other causes excluded	Lung histology	Lung biopsy C4d	DSA
Definite	+	+	+	+	+
Probable <sup>a</sup>	+	+	+	-	+
Probable	+	+	+	+	-
Probable	+	+	-	+	+
Probable	+	-	+	+	+
Possible	+	+	+	-	-
Possible	+	+	-	-	+
Possible	+	+	-	+	-
Possible	+	-	+	+	-
Possible	+	-	+	-	+
Possible	+	-	-	+	+

DSA, donor-specific antibodies; +, item present; -, item absent or missing.

<sup>a</sup>There is building evidence that antibody-mediated rejection can be diagnosed confidently in the absence of positive C4d staining, hence this group is recognized separately.

### Tratamento Disfunção crônica do enxerto (CLAD)

- Revisar resultados das broncoscopias prévias e os níveis de imunossupressão
- Realização de broncoscopia com LBA e bxtb; considerar criobiópsia se bxtb inconclusiva e/ou incompatível com evolução clínica
- Avaliação DRGE considerando otimização tratamento clínico e a possibilidade do tratamento cirúrgico
- Avaliação grupo otorrinolaringologia para intervenção seios da face
- Solicitar painel imunológico
- Solicitar C4d em bxtb ou criobx, se painel imunológico positivo
- Otimização da imunossupressão – trocar ciclosporina pelo tacrolimus, azatioprina pelo micofenolato mofetil e/ou associação de everolimus/sirolimus
- Iniciar azitromicina 3xsemana ou corticoesteróides inalatórios

### Queda progressiva do VEF1 apesar das intervenções 1 e 2

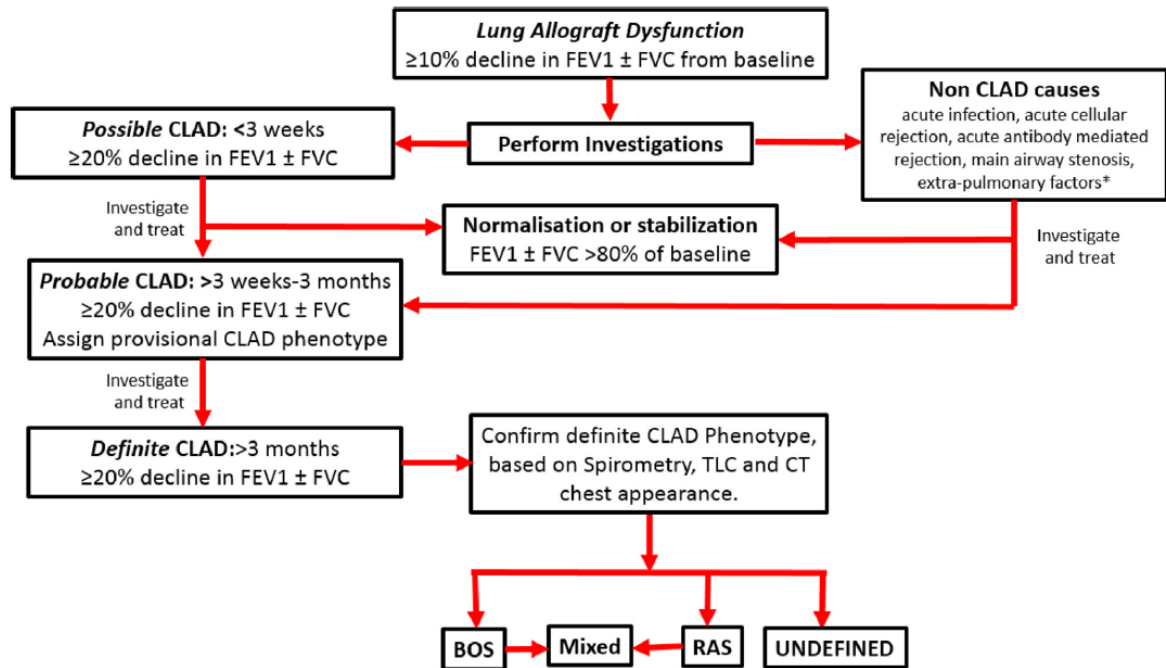
- Considerar tratamento com irradiação linfóide total ou fotoforese
- Considerar se o paciente é candidato ao retransplante
- Fornecer tratamento sintomático e paliativo

**Table 2** CLAD Staging

Stage	Spirometry
CLAD 0	Current FEV <sub>1</sub> >80% FEV <sub>1</sub> baseline
CLAD 1	Current FEV <sub>1</sub> >65–80% FEV <sub>1</sub> baseline
CLAD 2	Current FEV <sub>1</sub> >50–65% FEV <sub>1</sub> baseline
CLAD 3	Current FEV <sub>1</sub> >35–50% FEV <sub>1</sub> baseline
CLAD 4	Current FEV <sub>1</sub> ≤35% FEV <sub>1</sub> baseline

**Table 1** Definition of Restrictive Allograft Syndrome

Criterion	
1	Persistent ≥20% decline in FEV <sub>1</sub> , compared with baseline
2	Concomitant ≥10% decline in TLC, compared with baseline
3	Persistent opacities on chest imaging



## INFECÇÕES - PROFILAXIA E TRATAMENTO

### Infecções Bacterianas

#### Profilaxia (Antibioticoterapia inicial)

1. Intraoperatório e POi: Pacientes com doença pulmonar não supurativa

**Cefepime:** 2g EV 8/8hs nas primeiras 24h seguido por 2g 12/12h até 14<sup>o</sup>PO

\* Este protocolo será modificado, continuado ou interrompido de acordo com os resultados de culturas obtidas do doador e do receptor (hemocultura do doador, lavado broncoalveolar doador e secreção brônquica do doador e receptor no intra-op) ou com as indicações clínicas.

2. Intraoperatório e POi: Pacientes com doença pulmonar supurativa

Definir antibioticoterapia combinada baseando-se em exames de cultura de escarro e/ou de lavado brônquico prévios.

2.1. Fibrose Cística / *Burkholderia cepacia complex* negativa

**ATB IV:** conforme culturas colhidas pré-Tx por 14 dias.

**Tobramicina inalatória** 300mg 12/12h OU **Colistina inalatória** 1milhão UI 12/12h durante 3 meses

Quando colonizados por *S.aureus* associar **Vancomicina:** 15mg/Kg 12/12hs

2.2. Fibrose Cística / *Burkholderia cepacia complex* positiva

**Meropenem:** 1g EV 8/8hs por 21 dias.

**Sulfametoxazol+Trimetropim:** 100mg/Kg/dia sulfa EV 6/6h por 21 dias.

**Tobramicina inalatória** 300mg 12/12hs OU **Colistina inalatória** 1milhão UI 12/12hs durante 3 meses.

Quando colonizados por *S.aureus* associar **Vancomicina:** 15mg/Kg 12/12hs

\* Este protocolo será modificado, continuado ou interrompido de acordo com os resultados de culturas obtidas do doador e do receptor (hemocultura do doador, lavado broncoalveolar doador e secreção brônquica do doador e receptor no intra-op) ou com as indicações clínicas.

### 2.3. Bronquiectasias

Definir antibioticoterapia combinada baseando-se em culturas de escarro e/ ou lavado broncoalveolar prévios.

### Infecções Virais

#### *Citomegalovirus*

#### Profilaxia universal

1. Pós-operatório imediato: D(-) / R (-) (Profilaxia para Herpes simplex)

**Aciclovir:** 400mg VO 8/8hs durante 3 meses

2. Pós-operatório imediato:

**Ganciclovir:** 5mg/kg IV 1xdia durante a internação e 3xsemana após alta hospitalar até 100 dias pós-Tx

**Para D+/R-, completar profilaxia com valganciclovir 900mg/d até 6º. mês pós-Tx**

Início na 1ª. semana pós-Tx

#### Tratamento

**Ganciclovir:** 5mg/kg EV 12/12hs durante período mínimo de 14 dias

A dose deve ser ajustada de acordo com a função renal (clearance de creatinina calculado). O tratamento IV deve ser continuado por pelo menos 14 dias e até antigenemia negativa ou RT-PCR < 200UI/ml. Em casos de suspeita clínica de CMV resistente, solicitar pesquisa de mutações e administrar Foscarnet (anexo 1).

#### \* Vigilância de viremia/DNAemia:

Acompanhamento com antigenemia ou PCR em tempo real para todos os pacientes semanalmente (durante internação) e quinzenalmente (seguimento ambulatorial) até o 3º mês de PO. Após, mensalmente até o 12º mês.

Para pacientes de alto risco para doença D(+)/R(-), ou aqueles com viremia/DNAemia baixa (Antigenemia < 7 células ou RT-PCR < 1000UI/ml), ou com sinais clínicos sugestivos de infecção, repetir exames semanal/quinzenalmente.

### Infecções Fúngicas

#### *Aspergillus spp.*

#### Profilaxia

1. Para todos os pacientes

**Anfotericina B inalatória:** 10 mg 2xdia durante 3 meses

**Itraconazol:** 200mg VO 2xdia por 3 meses

#### Tratamento

**Voriconazol:** 200mg EV 12/12hs (6mg/Kg 12/12h no primeiro dia, após 4mg/Kg 12/12h) por 11 dias seguidos por 10 dias VO (para pneumonia).

**Itraconazol:** 200mg VO 2xd por 3 meses (para traqueobronquite).

#### *Candida spp.*

1. Para todos os pacientes

**Nistatina:** Bochechar e deglutir 6ml 4x dia durante 3 meses

#### *Pneumocystis jirovecii*

1. Para todos os pacientes

**Sulfametoxazol-Trimetropim:** 400/80mg 1 cp VO 1xdia. Manter indefinidamente

2. Pacientes com alergia a Sulfametoxazol-trimetropim

**Dapsona:** 100mg 1x dia de segunda a sexta-feira

3. Pacientes com intolerância aos tratamentos acima

**Pentamidina:** 300mg via inalatória 1x mês

## COMPLICAÇÕES BRÔNQUICAS

---

### Isquemia e Deiscência

Realizar TC de tórax com reconstrução sagital e coronal. Se possível, pedir reconstrução da árvore brônquica.

Realizar broncoscopia flexível. Se possível filmar e deixar no iSite.

Minimizar pressões da via aérea, baixo PEEP.

Tratar agressivamente infecções endobrônquicas.

Avaliar possibilidade de diminuir corticoide para promover cicatrização da anastomose brônquica.

### Estenose

Realizar TC de Tórax com reconstrução sagital e coronal. Se possível, pedir reconstrução da árvore brônquica

Realizar broncoscopia flexível. Se possível filmar e deixar no iSite.

Incluir assistente da traqueia (Dr. Helio Minamoto) no caso e programar broncoscopia flexível no centro cirúrgico.

Realizar dilatação com balão hidrostático até 3 vezes.

Caso sejam necessárias mais dilatações, avaliar possibilidade de prótese parcialmente recoberto com PTFE.

Crespo MM, 2018

**Table 1** ISHLT Adult and Pediatric Airway Complications After Lung Transplant: Propose Grading System

#### Ischemia and Necrosis (I)

##### Location

- Perianastomotic—within 1 cm of anastomosis
- Extending > 1 cm from anastomosis to major airways (bronchus intermedius and distal left main-stem)
- Extending > 1 cm from anastomosis into lobar or segmental airways

##### Extent

- < 50% circumferential ischemia
- > 50% to 100% circumferential ischemia
- < 50% circumferential necrosis
- > 50% to 100% circumferential necrosis

#### Dehiscence (D)

##### Location

- Cartilaginous
- Membranous
- Both

##### Extent

- 0% to 25% of circumference
- > 25% to 50% of circumference
- > 50% to 75% of circumference
- > 75% of circumference

#### Stenosis (S)

##### Location

- Anastomotic
- Anastomotic plus lobar/segmental
- Lobar/segmental only

##### Extent

- 0% to 25% reduction in cross-sectional area
- > 25% to 50% reduction in cross-sectional area
- > 50% but < 100% reduction in cross-sectional area
- 100% obstruction

#### Malacia (M)

##### Location

- Perianastomotic—within 1 cm of anastomosis
- Diffuse—involving anastomosis and extending beyond 1 cm

## ROTINA EXAMES ENFERMARIA

---

### Solicitar no domingo (para coleta na segunda-feira):

Rx tórax PA e perfil

Hemograma completo, proteína C reativa, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, cálcio, TGO, TGP, FA, GGT e bilirrubinas, coagulograma, nível sérico ciclosporina OU tacrolimus, PCR quantitativo CMV

**Solicitar na quarta-feira (para coleta na quinta-feira):**

Hemograma completo, proteína C reativa, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, nível sérico ciclosporina OU tacrolimus

**ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL**

---

**Da alta hospitalar até 3º mês pós-Tx**

- Visitas ambulatoriais e coleta de exames **semanal/quinzenal**
  - Exames: hemograma, coagulograma, Ur Cr, Na+, K+, Mg++, cálcio, Bilirrubina total e frações, TGO, TGP, FA, GGT, glicemia jejum, nível sérico de tacrolimus ou ciclosporina, RT-PCR para CMV (antigenemia para CMV na indisponibilidade do exame RT-PCR)
  - \*perfil lipídico a partir do 3º mês
  - Espirometria
  - Rx de tórax
  - Consulta médica

\*solicitar retirada PICC após resultado broncoscopia 3º.mês

**De 3 meses a 1 ano**

- Visitas ambulatoriais e coleta de exames **mensal**
  - 1) Coleta de: Hemograma completo, coagulograma, Ur Cr, Na+, K+, Mg++, cálcio, bilirrubina total e frações, TGO, TGP, FA, GGT, glicemia jejum, nível sérico de tacrolimus ou ciclosporina, RT-PCR para CMV (antigenemia para CMV apenas na indisponibilidade do exame RT-PCR CMV)  
\*perfil lipídico e hemoglobina glicada a cada 3 meses  
Espirometria  
Radiografia de tórax
  - 2) TC tórax de alta resolução e cortes em expiração (1x nos meses: 3, 6, 9 e 12meses)
  - 3) Broncoscopia de vigilância após a TC de Tórax (1x nos meses: 3, 6, 9,12meses)  
- solicitar culturas aeróbia, fungos e micobactérias em LBA bilateral; biópsia transbrônquica. A partir do 3º.mês, solicitar também citologia no LBA  
  
\*se ausência de rejeição em biópsias anteriores e ausência de alterações a TC tórax do 9º.mês, NÃO realizar broncoscopia 9º.mês pós-Tx EXCETO para crianças (<18 anos)
  - 4) EED e EDA no 6º. mês pós-Tx (triagem para DRGE)



## A partir do 2º.ano

- Visitas ambulatoriais e coleta de exames a cada **60 dias**
- 1) Coleta de: Hemograma completo, coagulograma, Ur Cr, Na, K, Mg, BilT/D, TGO, TGP, FA, GamaGT, glicemia jejum, perfil colesterol e triglicerídeos, hemoglobina glicada, dosagem sérica de tacrolimus ou ciclosporina  
Espirometria  
Radiografia de tórax

### Exames complementares após 1 ano Tx:

- 2) TC tórax alta resolução com cortes em expiração (anual)
- 3) Ecocardiograma transtorácico (anual)
- 4) Densitometria óssea – 1x pós-Tx
- 5) Colonoscopia para pacientes acima 50 anos a cada 5 anos
- 6) Teste ergométrico para pacientes acima de 40 anos a cada 2 anos

## Seguimento ambulatorial a partir do 3º.ano: retorno trimestrais

\*pacientes > 5 anos pós-Tx: retornos 4/4 meses

\*pacientes > 10 anos pós-Tx: retornos semestrais

### Ajuste de doses de antimicrobianos conforme função renal

Chamamos atenção para ajuste Ganciclovir e Valganciclovir para função renal, tendo em vista o risco de resistência se sub-dose for utilizada.

Atentar também para formulação farmacêutica disponível de polimixina E para ajuste adequado a função renal e tratamento otimizado para BGN MDR.

#### Ganciclovir:

Cl. Creatinina (ml/min)	Dose tratamento	Dose profilaxia
> 70	5mg/Kg 12/12h	5mg/kg/dia
50 – 69	2,5mg/kg 12/12h	2,5mg/kg/dia
24 - 49	2,5mg/kg/dia	1,25mg/kg/dia
10 - 24	1,25mg/kg/dia	0,625mg/kg/dia
< 10	1,25mg/kg 3x/sem após diálise	0,625mg/kg 3x/sem após diálise

#### Valganciclovir:

Cl. Creatinina (ml/min)	Dose profilaxia	Dose tratamento*
> 60	900mg 1xdia	900mg 2xdia
40 – 59	450mg 1xdia	450mg 2xdia
25 - 39	450mg a cada 2 dias	450mg 1xdia
10 - 24	450mg 2xsemana	450mg a cada 2 dias
< 10	Optar por GanciclovirIV	Optar por GanciclovirIV

\* Tratamento de infecção por CMV com Valganciclovir ainda não foi aprovado para pacientes portadores de fibrose cística, infecções de TGI, pneumonias e em SNC. Considerar apenas em casos de síndrome e/ou tratamento preemptivo em pacientes não-fibrose cística.

**Foscarvir: 24mg/ml**

Cl. creatinina (ml/min/Kg)	(meia) Dose/dia (mg/Kg)
> 1.4	90
1 – 1.4	70
0.8 - 1	50
0.6 – 0.8	40
0.5 – 0.6	30
0.4 – 0.5	25
< 0.4	NÃOFAZER

**Polimixinas:**

- 1) Polimixina B: 15.000UI – 25.000UI/Kg/dia em 2x (dose máxima/dia 2MUI)  
 - ajuste renal: CI CR 30-80: ataque 25.000UI/Kg/dia seguido por 10.000 - 15.000UI/Kg/dia em 2x (dose pode ser 4/4h); CI CR < 30: 10.000 – 15.000UI/Kg/dia a cada 2 dias.  
 - diluição: 500.000UI em SG5% 300-500ml

2) Polimixina E – colistimetato sódico (Promixin®):

Creatinina	0,6 - 1,05	1,06 - 1,29	1,3 - 2,14
Cl. CR	76-100	40-75	25-40
Dose (milhões UI)	1,3 - 2	1 – 1,5	1
Freq/dia	3	2	1 ou 2
Dose/dia	4 - 6	2 - 3	1 - 2

CR 2,15 – 3,4 (Cl. CR < 25): 1 – 1,5 MUI a cada 36h (dose total/dia: 0,6 – 1MUI)

3) Polimixina E – Colistina (Colomycin®/ Colis-tek®):

Cl. CR > 90	2,5 – 5mg/Kg/dia em 3x	2 – 3 MUI 8/8h
Cl. CR 50 - 90	2,5 – 3,8mg/Kg/dia em 2x	3 – 4 MUI 12/12h
Cl. CR 10 - 50	1,5 – 2,5mg/Kg/dia em 1x	3 – 4 MUI 1x/dia
Cl. CR < 10	1,5mg/kg a cada 48h	3MUI a cada 48h

\*Dose máxima diária: 300mg Colistina base = 9MUI colistimetato

\*Diálise: dose após diálise

Colomycin®: 1MUI colistimetato ou 33,3mg colistina base

Colis-Tek®: 4,5MUI colistimetato ou 150mg colistina

## DOSES PARA INSUFICIÊNCIA RENAL

ANTIBIÓTICO	DOSE PARA FUNÇÃO RENAL NORMAL	INSUFICIÊNCIA RENAL CLEARANCE DE CREATININA (CICr), mL/min			DIÁLISE
		>50-90	10-50	<10	
Amicacina	7,5 mg/kg q 12h ou 15 mg/kg 1 x/dia	7,5 mg/kg q 12h ou 15 mg/kg 1 x/dia	7,5 mg/kg q24h	7,5 mg/kg q48h	HEMO: ½ da dose normal CAPD: 15-10 mg/litro de dialisado perdido por dia
Gentamicina e Tobramicina	1,7 mg/kg q8h	100% da dose	100% q12-24h	100% q48h	HEMO: ½ da dose normal
Gentamicina e Tobramicina - dose única diária	5,1 mg/kg uma vez ao dia	60-80: 4 mg/kg q24h 40-60: 3,5 mg/kg q24h	30-40: 2,5 mg/kg q24h 20-30: 4 mg/kg q 48h 10-20: 3 mg/kg q 48h	2 mg/kg q 72h e após diálise	
Estreptomicina	15 mg/kg (max de 1,0 gm) q24h	60-80: 12 mg/kg q24h 40-60: 7,5 mg/kg q 24h	30-40: 4 mg/kg q24h 20-30: 7,5 mg/kg q 48h 10-20: 4 mg/kg q 48h	3 mg/kg q 72h e após diálise	HEMO: ½ da dose normal, após diálise CAPD: 20-40 mg/litro de dialisado perdido por dia
Ertapenem	1 g q24h	1g q24h	CICr ≤30: 500 mg q24h	500 mg q24h	HEMO: Dose igual a CICr <10
Imipenem	500 mg q6h	250-500 mg q6h a 8h	250 mg q6-12h	125-250 mg q12h	HEMO: Dose AD CAPD: Dose para CICr <10
Meropenem	1 g q8h	1g q8h	1 gm q12h	500 mg q24h	HEMO: Dose AD CAPD: Dose para CICr <10
Cefazolina	1-2 g q8h	q8h	q12h	q24h	HEMO: Extra 0,5-1g pós diálise CAPD: 500 mg q12h
Cefepime	2 g q8h	2 g q8h	2 g q12-24h	1 mg q24h	HEMO: Extra 1g pós diálise CAPD: 1-2 g q48h
Cefotaxime	2 g q8h	q8-12h	q12-24h	q24h	HEMO: Extra 1g pós diálise CAPD: 0,5 a 1 g q24h

ANTIBIÓTICO	DOSE PARA FUNÇÃO RENAL NORMAL	INSUFICIÊNCIA RENAL CLEARANCE DE CREATININA (CICr), mL/min			DIÁLISE
		>50-90	10-50	<10	
Ceftazidime	2 gm q8h	q8-12h	q12-24h	q24-48h	HEMO: Extra 1 g pós diálise CAPD: 500 mg q24h
Cefuroxime	0,75-1,5 g q8h	q8h	q8-12h	q24h	HEMO: Dose pós diálise CAPD: Dose para CICr <10
Ciprofloxacino	500mg VO q 12h ou 400 mg IV q 12h	100%	200 mg IV q12 h	50%	HEMO: 250 mg VO ou 200 mg IV q12h CAPD: 250 mg VO ou 200 mg IV q8h
Levofloxacino	500-750 mg VO/IV q24h	500- 750 mg q24h	20-49: 500-750 q48h	<20: 500-750 mg depois 500mg q 48h	HEMO/CAPD: Dose for CICr <20
Claritromicina	500 mg q12h	500 mg q12h	250mg q8h	250 mg q 12h	HEMO: Dose pós diálise CAPD: Dose normal
Azitromicina	500 mg q24h	500 mg q24h	500 mg q24h	500 mg q24h	
Eritromicina	500 mg q6h	500 mg q6h	500 mg q6h	500 mg q12h	HEMO/CAPD/CRRT: Dose normal
Colistina em mg de colistina	2,5 -5 mg/kg/ dia ÷ a cada 8h	2,5 - 3,8 mg/ Kg/dia ÷ a cada 12 h	1,5 a 2,5 mg/ kg a cada 24h	1,5 mg/Kg a cada 48 h	Dose máxima diária: 300 mg de colistina base HEMO: administrar a dose do dia após o término da sessão
Colistina em MU de colistimetato	2-3 milhões de UI a cada 8 horas	3-4 milhões de UI a cada 12 horas	3-4 milhões de UI a cada 24 horas	3 milhões de UI a cada 48 horas	A correção é controversa. Estudos de farmacocinética com pequeno número de pacientes sugerem que a droga não é eliminada por via renal
Polimixina B	25.000 UI/Kg/ dia (÷ em 2 doses)	30-80: Ataque 25.000 UI/Kg/ dia seguido de 10.000 a 15.000 UI/Kg/ dia (÷ em 2 doses)	30-80: Ataque 25.000 UI/Kg/ dia seguido de 10.000 a 15.000 UI/Kg/ dia (÷ em 2 doses)	30-80: Ataque 25.000 UI/Kg/ dia seguido de 10.000 a 15.000 UI/Kg/ dia (÷ em 2 doses)	A correção é controversa. Estudos de farmacocinética com pequeno número de pacientes sugerem que a droga não é eliminada por via renal

ANTIBIÓTICO	DOSE PARA FUNÇÃO RENAL NORMAL	INSUFICIÊNCIA RENAL			DIÁLISE
		CLEARANCE DE CREATININA (CICr), mL/min			
		>50-90	10-50	<10	
Daptomicina	4–6 mg/kg/dia	4-6 mg/kg/dia	CICr <30: 4-6 mg/kg q48h CRRT: 8 mg/kg aq 48h	CICr <30: 4–6 mg/kg q48h CRRT: 8 mg/kg aq 48h	HEMO e CAPD: 4–6 mg/kg q48h após diálise
Linezolida	600 mg VO/IV q12h	600 mg q12h	600 mg q12h	600 mg q12h	HEMO, CAPD & CRRT: Não ajustar. Administrar após diálise
Metronidazol	500 mg 8/8h	500 mg 8/8h	500 mg 8/8h	250 mg 8/8h	
Nitrofurantoina	50–100 mg/dia	100%	Evitar	Evitar	
Teicoplanina	6 mg/kg/dia	q24h	q48h	q72h	HEMO: Dose para CICr <10 CAPD: Dose para CICr <10
Sulfametoxazol-trimetoprim baseado no TMP	5–20 mg/kg/dia dividido q6-12h	5–20 mg/kg/dia dividido q6-12h	30–50: 5–7,5 mg/kg q8h 10–29: 5–10 mg/kg q12h	Não recomendado, se utilizado: 5-10 mg/kg q 24h	Não recomendado, se utilizado: 5-10 mg/kg q 24h
Vancomicina	1 g q12h	1 g q12h	1 g q24-96h	1 g q4-7 dias CRRT: 1 g q 24-96h	HEMO/CAPD: Dose para CICr <10
Amoxicilina	500 mg q8h	500 mg q8h	500 mg q12h	500 mg q 24h	HEMO: Dose AD
Ampicilina	250 mg-500 mg q6h	250 mg-500 mg q6h	250 mg-500 mg q6-12h	250 mg-500 mg q12-24h	CAPD: 250 mg q12h
Amoxicilina-clavulanato	500/125 mg q8h	500/125 mg q8h	250–500 mg q12h	250–500 mg q24h	HEMO: Mesma dose de CICr <10;
Ampicilina-sulbactam	2/1g q6h	2/1g q6h	2/1g q8–12h	2/1 g q24h	HEMO: Dose AD CAPD: 2/1 g q24h
Penicilina G	0,5–4 MU q4h	100%	75%	20–50%	HEMO: Dose AD CAPD: Mesma dose de CICr <10
Piperacilina-tazobactam	4/0,5g q6-8h	4/0,5g q6-8h	2/0,25g q6h <20: q8h	2/ 0,25 g q8h CRRT: 4,5 q 8h20–50%	HEMO: Dose para CICr <10 + 0,75 gm AD CAPD: 4/0,5g q 12h
Ticarcilina-clavulanato	3/0,1g q4h	3/ 0,1g q4h	3/0,1g q8-12h	2,0 g q12h	HEMO: Dose extra de 3/0,1g após diálise CAPD: 3/ 0,1g q12h

ANTIBIÓTICO	DOSE PARA FUNÇÃO RENAL NORMAL	INSUFICIÊNCIA RENAL			DIÁLISE
		CLEARANCE DE CREATININA (CICr), mL/min			
		>50-90	10-50	<10	
Tetraciclina	250–500 mg q6h	250–500 mg q8–12h	250–500 mg q12–24h	250–500 mg q24h	HEMO: sem dose extra
Anfotericina B	0,4-1,0 mg/kg/dia	q24h	q24h	q24h	
Anfotericina B formulações lipídicas	3-5 mg/kg/dia	q24h	q24h		
Fluconazol	200–800 mg q24h	100%	50%	50%	HEMO:dose após sessão CAPD: Dose for CICr <10
Itraconazol	100–200 mg q12h	100%	100%	50%	HEMO/CAPD: solução oral 100 mg q12-24h
Terbinafina	250 mg q 24h	q24h	Evitar	Evitar	Evitar
Voriconazol	Ataque de 6 mg/kg IV q12h por 2 doses e depois 4 mg/kg/dia q 12h	Ataque de 6 mg/kg IV q12h por 2 doses e depois 4 mg/kg/dia q 12h	SE CICr <50 mL/min: não utilizar formulação IV (ciclodextrina) For CRRT: 4 mg/kg po q12h	SE CICr <50 mL/min: não utilizar formulação IV (ciclodextrina) For CRRT: 4 mg/kg po q12h	SE CICr <50 mL/min: não utilizar formulação IV (ciclodextrina)For CRRT: 4 mg/kg po q12h
Pentamidina	4 mg/kg/dia	4 mg/kg/dia	10-30: 4 mg/kg q 36 h	4 mg/ Kg q 48h	HEMO: igual a CICr <10 nos dias de diálise, após a sessão. CAPD: Dose para CICr<10
Isoniazida	5mg/kg q 24h (máx 300mg/dia)	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	HD- 5mg/kg após sessão DP- sem ajuste
Etionamida	750mg/dia dividido q 8-12h	Sem ajuste	Sem ajuste	50%	Sem dados disponíveis
Pirazinamida	25mg/kg q 24h		Sem ajuste	15-20mg/Kg q24h	HD- 12mg/kg/dose DP- sem ajuste
Rifampicina	600 mg q 24h	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	HD e DP: sem ajuste
Etambutol	15mg/kg q 24h	Sem ajuste	15mg/Kg q24-36 h	15mg/Kg q48 h	HD-15mg/kg após procedimento DP- 15mg/kg q48h
Aciclovir	5–12,4 mg/kg q8h		100% q12–24h	50% q24h	HEMO: Dose após sessão CAPD: Dose para CICr <10

ANTIBIÓTICO	DOSE PARA FUNÇÃO RENAL NORMAL	INSUFICIÊNCIA RENAL			DIÁLISE
		CLEARANCE DE CREATININA (CICr), mL/min			
		>50-90	10-50	<10	
Adefovir	10 mg VO q24h		10 mg q48-72h	10 mg q72h	HEMO: 10 mg por semana, após sessão CAPD: ?
Amantadina	100 mg VO q 12h	15mg/kg q 24h	q 24-48h	q 7 dias	HEMO/CAPD: Dose para CICr<10
Cidofovir:	posologia complexa, consultar bula				
Indução	5 mg/kg uma vez por semana por 2 semanas	5 mg/kg uma vez por semana	Contra indicado em pacientes com CICr ≤ 55 mL/min	Contra indicado em pacientes com CICr ≤ 55 mL/min	Contraindicado em pacientes com CICr ≤ 55 mL/min
Manutenção	5 mg/kg a cada 2 semanas	5 mg/kg uma vez por semana	Contra indicado em pacientes com CICr ≤ 55 mL/min	Contra indicado em pacientes com CICr ≤ 55 mL/min	Contraindicado em pacientes com CICr ≤ 55 mL/min
Ganciclovir indução	5 mg/kg q12h IV	5 mg/kg q12h IV	1,25-2,5 mg/kg q24h	1,25 mg/kg 3x por sem	HEMO: Dose pós sessão CAPD: Dose para CICr <10
Ganciclovir manutenção	5 mg/kg q24h IV	2,5-5,0 mg/kg q24h	0,6-1,25 mg/kg q24h	0,625 mg/kg 3x por sem	HEMO: 0,6 mg/kg pós sessão CAPD: Dose para CICr <10
Oseltamivir	75 mg VO q 12h	75 mg q12h	30-50: 75 mg q 12h <30: 75 mg q 24h	Sem dados	HEMO: 30 mg em dias sem diálise CAPD: 30 mg 1 vez por semana
Valaciclovir	1000 mg q8h	1000 mg q8h	1 g q12-24h	500 mg q24h	HEMO: Dose após sessão CAPD: Dose para CICr <10
Valganciclovir	900 mg po bid	900 mg po bid	450mg q24h a 450mg em dias alternados		Ver bula
Caspofungina	70 mg de ataque seguido de 50 mg q24h	sem ajuste	sem ajuste	sem ajuste	
Anidulafungina	100-200 mg de ataque seguido de 50-100 mg q 24h	sem ajuste	sem ajuste	sem ajuste	
Micafungina	100-150 mg q 24h	sem ajuste	sem ajuste	sem ajuste	

## DOSE DE ANTIBIÓTICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL (TSR)

REVISADO: mai/2011

•A dose de antibióticos em pacientes com Insuficiência Renal em diálise depende de inúmeras variáveis, entre elas: o tipo de procedimento realizado (contínuo x intermitente), fluxo da diálise e das características do antibiótico (tamanho da molécula,

ligação protéica e volume de distribuição).

•Não existe consenso na literatura, os trabalhos são escassos e realizados com pequeno número de pacientes.

Recomendações para Terapia Contínua de Substituição Renal (CRRT):

ANTIBIÓTICO	DOSE *, **
Amicacina	7,5 mg/kg 24-72h
Ciprofloxacino	400 mg de 24/24h
Daptomicina	8mg/kg q 48h
Levofloxacino	500mg q 48h
Meropenem	1-2g q 12h
Piperacilina-Tazobactam	4,5g q8
Vancomicina	1g q 24-96h/ idealmente: dosagem de vancocinemia

\*Baseado em dialisado/efluente de 2L/h .

\*\*Aronoff et al: Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults and children 5th edn (Am Col of Phys, 2007).

### RECOMENDAÇÕES PARA DIÁLISE ESTENDIDA DE BAIXA-EFICIÊNCIA (SLED):

ANTIBIÓTICO	DOSE
Anidulafungina	Não é necessário ajustar
Gentamicina	Dose inicial de 6 mg/kg q 48 h.
Tobramicina	Dosar nível sérico durante e após sessão Infundir em 30 minutos, 1 hora antes da sessão
Amicacina	15-25 mg/kg q 48h Dosar nível sérico durante e após sessão
Daptomicina	Dose q 24h em SLED q 48h se sem SLED
Ertapenem	Não é necessário ajustar
Meropenem	500-1000 mg q 8h
Vancomicina	Dose a 12-18h idealmente: dosagem de vancocinemia
Linezolida	Não é necessário ajustar Considerar dose suplementar ou q 8h se SLED contínua
Moxifloxacino	Não é necessário ajustar

Para outros ATMs: não há consenso, recomendamos dose para função renal normal de ATMs pouco tóxicos, atentando para efeitos adversos.



Medicações	Medicações com sinergismo para nefrotoxicidade	Medicações que aumentam nível	Medicações que reduzem o nível	Efeitos adversos
<b>Ciclosporina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfotericina B</li> <li>• Gentamicina</li> <li>• Cetoconazol</li> <li>• Ranitidina</li> <li>• Cotrimoxazol</li> <li>• Tobramicina</li> <li>• Vancomicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diltiazem</li> <li>• Eritromicina</li> <li>• Fluconazol</li> <li>• Itraconazol</li> <li>• Voriconazol</li> <li>• Metoclopramida</li> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Drogas que inibem citocromo P450 3A4</li> <li>• Suco de toranja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Fenobarbital</li> <li>• Fenitoína</li> <li>• Rifampicina</li> <li>• Caspofungina</li> <li>• Drogas que estimulam citocromo P450 3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunção renal</li> <li>• Tremores</li> <li>• Hirsutismo</li> <li>• Hipertensão</li> <li>• Cefaléia</li> <li>• Hipomagnesemia</li> <li>• Hiperplasia gengival</li> </ul>
<b>Tacrolimus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesmos da ciclosporina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesmos da ciclosporina</li> <li>• Claritromicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesmos da ciclosporina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremores</li> <li>• Cefaléia</li> <li>• Diarréia</li> <li>• Hipertensão</li> <li>• Náusea</li> <li>• Disfunção renal</li> <li>• Parestesia</li> <li>• Hipomagnesemia</li> </ul>
<b>Sirolimus</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Diltiazem</li> <li>• Rifampicina</li> <li>• Bloqueadores de canal de cálcio</li> <li>• Azólicos</li> <li>• Macrolídeos</li> <li>• Metoclopramida</li> <li>• Suco de toranja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Fenobarbital</li> <li>• Fenitoína</li> <li>• Rifampicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensão</li> <li>• Acne</li> <li>• Artralgia</li> <li>• Hipocalemia</li> <li>• Leucopenia</li> <li>• Rash</li> <li>• Anemia</li> <li>• Diarréia</li> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Febre</li> <li>• Pneumonite</li> <li>• Hiperlipidemia</li> <li>• Edema</li> </ul>
<b>Azatioprina</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopenia (&gt;50%)</li> <li>• Hepatotoxicidade</li> <li>• Náuseas e Vômitos</li> </ul>
<b>Ácidos Micofenólicos</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarréia</li> <li>• Leucopenia</li> <li>• Vômitos</li> </ul>
<b>Metilprednisolona</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fraqueza muscular, miopatia, perda de massa muscular, necrose asséptica da cabeça do fêmur ou úmero, osteoporose.</li> <li>• Úlcera péptica com perfuração, pancreatite, esofagite ulcerativa</li> <li>• Redução de cicatrização, petéquias e equimoses, aumento de sudorese</li> <li>• Pseudotumor cerebral, convulsões, vertigem, cefaleia.</li> <li>• Cushing medicamentoso</li> <li>• Catarata, glaucoma</li> <li>• Hipertensão, Hipervolemia.</li> </ul>

### ANEXO III: Tabela com dados de cada paciente

#### DADOS DEMOGRÁFICOS

PACIENTE	Sexo	RGHC	Idade	DATA TX	TIPO TX	Sorologia CMV Pré Tx	Sorologia Doador	Doença de Base	IS Manutenção
1	M	55753810G	22	01/12/2015	bilateral	<b>negativa</b>	<b>positiva</b>	fibrose cística	CYA + MFS + Pred
2	F	6081770D	21	02/12/2015	bilateral	positiva	positiva	fibrose cística	Tacro + MFS + Pred
3	M	55750017C	63	08/12/2015	unilateral E	positiva	sem dados	enfisema (DPOC)	Tacro + MFS + Pred
4	F	55722274J	39	09/12/2015	bilateral	positiva	sem dados	enfisema (DPOC)	CYA + MFS + Pred
5	F	55547119D	35	29/12/2015	bilateral	positiva	sem dados	LAM	CYA + MFS + Pred
6	F	55529579E	62	07/01/2016	unilateral D	positiva	sem dados	enfisema (DPOC)	CYA + MFS + Pred
7	M	55726338E	54	18/01/2016	bilateral	positiva	positiva	bronquiectasias	CYA + MFS + Pred
8	F	55733228J	48	02/02/2016	bilateral	positiva	sem dados	bronquiectasias (TB)	CYA + MFS + Pred
9	M	55372574G	58	12/02/2016	unilateral D	positiva	sem dados	beriliose	CYA + MFS + Pred
10	F	13900700F	39	16/02/2016	bilateral	positiva	positiva	bronquiectasias	CYA + MFS + Pred
11	M	55753037D	36	17/02/2016	bilateral	positiva	sem dados	silicose	CYA + MFS + Pred
12	F	55544554G	47	28/02/16	bilateral	positiva	positiva	LAM	CYA + MFS + Pred
13	F	14075448H	32	03/03/16	bilateral	positiva	positiva	bronquiectasias (discinesia ciliar)	CYA + MFS + Pred
14	F	55737170I	38	17/03/16	bilateral	positiva	sem dados	enfisema (alfa1)	CYA + MFS + Pred
15	M	6041211J	26	04/04/16	bilateral	positiva	sem dados	fibrose cística	CYA + MFS + Pred
16	F	55738621I	59	14/04/16	unilateral D	positiva	sem dados	enfisema (DPOC) + seq TB	CYA + MFS + Pred
17	F	55742186H	37	12/05/16	bilateral	positiva	positiva	fibrose cística	CYA + MFS + Pred
18	M	2974831D	43	13/05/16	bilateral	positiva	sem dados	bronquiectasias (IDCV)	CYA + MFS + Pred
19	M	55554078K	30	03/06/16	bilateral	positiva	positiva	Bronquiolite+enfisema+HP	CYA + MFS + Pred

20	F	55716799I	45	07/06/16	bilateral	positiva	sem dados	Fibrose (polimiosite? DRGE?)	CYA + MFS + Pred
21	F	55752560I	16	18/06/16	bilateral	positiva	positiva	fibrose cística	CYA + MFS + Pred
22	F	13788911H	35	05/07/16	bilateral	positiva	positiva	bronquiectasias (TB)	CYA + MFS + Pred
23	F	55735620C	33	12/07/16	bilateral	positiva	sem dados	bronquiectasias (TB)	CYA + MFS + Pred
24	M	55754539J	26	14/07/16	bilateral	positiva	positiva	Bronquiolite+bronquiectasias	CYA + MFS + Pred
25	M	55748736B	54	06/08/2016	unilateral E	positiva	sem dados	Fibrose	CYA + MFS + Pred
26	F	13976953G	52	10/08/2016	bilateral	positiva	sem dados	enfisema (DPOC)	CYA + MFS + Pred
27	F	13749103E	53	25/08/2016	bilateral	positiva	sem dados	Fibrose (PH crônica)	CYA + MFS + Pred
28	F	6083097I	17	31/08/2016	bilateral	<b>negativa</b>	<b>positiva</b>	fibrose cística	CYA + MFS + Pred
29	F	55749201I	29	05/09/2016	bilateral	positiva	sem dados	Fibrose	CYA + MFS + Pred
30	M	14115307J	37	24/09/2016	bilateral	<b>negativo</b>	<b>positiva</b>	Fibrose	CYA + MFS + Pred
31	M	14121774A	24	11/10/2016	bilateral	<b>negativa</b>	<b>positiva</b>	fibrose cística	CYA + MFS + Pred
32	M	13798326G	30	25/10/2016	bilateral	<b>negativa</b>	<b>positiva</b>	bronquiectasias (Kartagener)	CYA + MFS + Pred
33	M	60002387D	61	26/10/2016	unilateral D	positiva	sem dados	enfisema (DPOC)	CYA + MFS + Pred
34	F	55707474K	57	27/10/2016	bilateral	positiva	positiva	enfisema (DPOC)	CYA + MFS + Pred
35	F	14070619K	52	16/11/2016	bilateral	positiva	sem dados	LAM	CYA + MFS + Pred
36	F	55704706K	50	26/11/2016	bilateral	positiva	negativo	Fibrose (PH crônica)	CYA + MFS + Pred
37	M	13705185A	34	11/12/2016	bilateral	positiva	positiva	re-Tx (BOS)	Tacro + MFS + Pred
38	F	55755054B	22	29/12/2016	bilateral	positiva	sem dados	Fibrose cística	CYA + MFS + Pred

## DADOS PROFILAXIA

PACIENTE	Profilaxia	Data inicio	Data Fim	Profilaxia Diária
1	Ganciclovir	02/12/2015	Gan 09/03/16; valgan 10/03/16 até 06/06/16	sim; Valgan a partir de mar/16 - término 06/06/16
2	Ganciclovir	03/12/2015	3 meses 3xsemana, até 16/03/16	não, até 27/01/16
3	Ganciclovir	09/12/2015	3 meses 3xsemana, até 24/03/16	não, até 28/12/15
4	Ganciclovir	10/12/2015	3 meses 3xsemana, até 28/03/16	não, até 24/12/15
5	Ganciclovir	30/12/2015	3 meses 3xsemana, até 08/04/16	não, até 26/01/16
6	Ganciclovir	08/01/2016	3 meses, 3xsemana, até 18/05/16	não, até 22/01/16
7	Ganciclovir	19/01/2016	3 meses 3xsemana, até 06/05/16	não, até 10/02/16
8	Ganciclovir	03/02/2016	4 meses 3xsemana, até 04/07/16	não, até 26/02/16
9	Ganciclovir	14/02/2016	3 meses 3xsemana, até 30/05/16	não, até 01/04/16
10	Ganciclovir	17/02/2016	4 meses 3xsemana, até 08/07/16	não, até 11/03/16
11	Ganciclovir	18/02/2016	4 meses 3xsemana, até 16/05/16	não, até 07/03/16
12	Ganciclovir	01/03/16	3 meses 3xsemana, até 27/06/16	não, até 24/03/16
13	Ganciclovir	05/03/16	3 meses 3xsemana, até 16/06/16	até 24/03/16
14	Ganciclovir	18/03/16	3 meses 3xsemana, até 27/06/16	não, até 08/04/16
15	Ganciclovir	05/04/2016	3 meses 3xsemana, até 08/07/16	não, até 20/04/16
16	Ganciclovir	15/04/2016	3 meses 3xsemana, até 18/07/16	não, até 06/05/16
17	Ganciclovir	13/05/2016	3 meses 3xsemana, até 17/08/16	não, até 03/06/16
18	Ganciclovir	13/05/2016	diária até 17/08/16 (ficou apenas 2 semanas HD 3xsem)	sim, internação prolongada
19	Ganciclovir	04/06/2016	3 meses 3xsemana, até 10/10/16	03/06-29/06 e 10/10/2016 - 26/03/17 diária
20	Ganciclovir	09/06/2016	3 meses 3xsemana*, até 19/09/16	não, até 04/07/17
21	Ganciclovir	20/06/2016	3 meses 3xsemana, até 21/09/16	não, até 27/07/16

22	Ganciclovir	06/07/2016	3 meses 3xsemana, até 05/10/16	não, até 27/07/16
23	Ganciclovir	13/07/2016	3 meses 3xsemana, até 24/10/16	não, até 25/07/16
24	Ganciclovir	15/07/2016	3 meses 3xsemana, até 18/10/16	não, até 03/08/16
25	Ganciclovir	08/08/2016	3 meses 3xsemana, até 18/11/16	não, até 29/08/16
26	Ganciclovir	11/08/2016	3 meses 3xsemana, até 07/11/16	não, até 24/08/16
27	Ganciclovir	26/08/2016	3 meses 3xsemana, até 02/12/16	não, até 12/09/16
28	Ganciclovir	01/09/2016	Gan até 05/10/16; Gan+ Valgan até 02/01/2017	sim, valgan até 27/02/17
29	Ganciclovir	06/09/2016	3 meses 3xsemana, até 12/12/16	não, até 23/09/16
30	Ganciclovir	26/09/2016	3 meses 3xsemana, até 16/01/17	não, até 11/10/16
31	Ganciclovir	12/10/2016	Gan até 27/10/16; Gan+valgan até 10/02/17	sim, valgan até 11/04/17
32	Ganciclovir	27/10/2016	Gan até 16/12/16; Gan+valgan até 16/03/17	sim, valgan até 26/04/17
33	Ganciclovir	28/10/2016	5 meses 3xsem, até 10/03/17	não, até 25/11/16
34	Ganciclovir	28/10/2016	4 meses 3xsemana, até 09/02/17	não, até 25/11/16
35	Ganciclovir	20/11/2016	4 meses Ganciclovir, até 20/03/17	sim, até 20/03/17 (internação prolongada)
36	Ganciclovir	26/11/2016	3 meses 3xsemana, até 16/02/17	não, até 16/12/16
37	Ganciclovir	12/12/2016	3 meses 3xsemana, até 03/03/17	não, até 29/12/16
38	Ganciclovir	30/12/2016	3 meses 3xseman, até 29/03/17	não, até 18/01/16

### DADOS QUANTIFERON®-CMV 15 DIAS APÓS-TRANSPLANTE

PACIENTE	QTF15+	Data	LOs totais	BX TX 15	LBA 15	Rejeição 15	Tratamento 15
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9	não reativo	02/03/2016	794	A0B0	negativo	não	não
10	reativo	02/03/2016	914	A0Bx	SCN	não	não
11	indeterminado	02/03/2016	2108	A1Bx + boop	negativo	sim	pred 1mg/kg/d
12	reativo	16/03/2016	848	A1Bx + boop	negativo	sim	metilpred 10mg/kg/d por 3 dias
13	indeterminado	16/03/2016	1240	A0Bx	negativo	não	não
14	indeterminado	30/03/2016	413	A1Bx + boop	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
15	indeterminado	14/04/2016	1802	A2Bx	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
16	indeterminado	03/05/2016	1252	A1B0	negativo	não	não
17	indeterminado	24/05/2016	2347	A2B1R	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
18	indeterminado	24/05/2016	1138	A2Bx+boop	neg	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
19	reativo	21/06/2016	436	A2Bx+boop	neg	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
20	indeterminado	23/06/2016	151	A1Bx+boop	neg	sim	mini-pulso 3mg/Kg 7 dias
21	reativo	14/07/2016	923	AxBx+boop	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
22	reativo	19/07/2016	1523	A0B0+boop	negativo	não	pred 1mg/kg/d 7 dias

23	reativo	25/07/2016	473	A0B0+boop	negativo	não	pred 1mg/kg/d 7 dias
24	indeterminado	27/07/2016	1474	A0B0+boop	negativo	não	pred 1mg/kg/d 7 dias
25	reativo	16/08/2016	1934	A2Bx	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 5 dias
26	indeterminado	23/08/2016	2518	A0Bx	negativo	não	não
27	indeterminado	13/09/2016	100	A0B0+boop	negativo	não	não
28	não reativo	30/09/2016	1743	A0Bx	negativo	não	não
29	indeterminado	22/09/2016	2657	A2Bx+boop	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 5 dias
30	não reativo	11/10/2016	1938	A1Bx	negativo	não	não
31	indeterminado	26/10/2016	3021	A1/2Bx+boop	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
32	indeterminado	09/11/2016	770	A0Bx+boop	negativo	não	Metilpred 10mg/kg 3 dias
33	reativo	09/11/2016	398	A2Bx+boop	Aspergillus	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
34	indeterminado	22/11/2016	1866	A2Bx	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
35	não coletado	07/12/2016	632	A0Bx	negativo	não	não
36	não reativo	14/12/2016	450	A0Bx+boop	negativo	não	não
37	não reativo	05/01/2017	1733	A0Bx	negativo	não	não
38	não reativo	11/01/2017	3830	A2/3Bx+boop	negativo	sim	metilpred 1g/d por 5 dias

### DADOS QUANTIFERON®-CMV 45 DIAS APÓS-TRANSPLANTE

PACIENTE	QTF+45	Data	LOs totais	BX TX 45	LBA 45	Rejeição 45	Tratamento 45
1							
2							
3							
4							
5							
6	reativo	02/03/2016	1032	A0B0	polimicrobiano	não	não
7	reativo	02/03/2016	1673	A0Bx	Fusarium LBA	não	não
8	reativo	30/03/2016	1978	A0Bx	negativo	não	não
9	não reativo	23/03/2016	740	A2Bx	M.tuberculosis	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias e troca CYA por FK
10	reativo	30/03/2016	2040	A1Bx	negativo	não	não
11	não reativo	30/03/2016	1509	A2Bx	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
12	reativo	12/04/2016	752	A0Bx	P.aeruginosa	não	não
13	indeterminado	25/04/2016	4925	A1/2Bx+boop	P.aeruginosa	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
14	reativo	10/05/2016	1791	A0Bx	negativo	não	não
15	indeterminado	24/05/2016	1091	A2Bx	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
16	não reativo	31/05/2016	1682	A2Bx	S.aureus	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
17	indeterminado	21/06/2016	3080	A2B1	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias e troca CYA por FK
18	indeterminado	28/06/2016	478	A0B0	polimicrobiano	não	não
19	reativo	19/07/2016	2635	A0B0+b oop	negativo	não	pred 1mg/kg 7 dias



20	não reativo	19/07/2016	915	A2B1R	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias
21	reativo	23/08/2016	1396	A0Bx	polimicrobiano	não	não
22	reativo	16/08/2016	2800	AxBx	negativo	não	não
23	reativo	16/08/2016	182	A2Bx	negativo	sim	Metilpred 10mg/Kg 4 dias
24	reativo	23/08/2016	1504	A0B0	negativo	não	não
25	reativo	21/09/2016	2232	A0B0	negativo	não	não
26	reativo	27/09/2016	2731	A0B0	negativo	não	não
27	reativo	19/10/2016	1004	A0B0	negativo	não	não
28	reativo	25/10/2016	2732	A0B0	negativo	não	não
29	reativo	25/10/2016	6012	A0Bx	negativo	não	não
30	não reativo	22/11/2016	1642	A0Bx	negativo	não	não
31	não reativo	30/11/2016	2648	A0Bx	negativo	não	não
32	indeterminado	05/01/2017	908	A0B0	negativo	não	não
33	reativo	14/12/2016	2252	A2Bx	negativo	sim	Metilpred 10mg/Kg por 3 dias
34	reativo	14/12/2016	2898	A2Bx	negativo	sim	Metilpred 10mg/Kg por 3 dias
35	reativo	01/02/2017	786	A0Bx	negativo	não	não
36	reativo	03/01/2017	1048	A0B1R	negativo	não	não
37	indeterminado	24/01/2017	1640	A0B0	negativo	não	não
38	indeterminado	14/02/2017	2832	A1Bx	negativo	não	aumento MFS 720mg 2xd

### DADOS QUANTIFERON®-CMV 90 DIAS APÓS-TRANSPLANTE

PACIENTE	QTF90+	Data	LOs totais	BX TX 90	LBA 90	Rejeição 90	Tratamento 90
1	reativo	02/03/2016	3103	A0Bx	negativo	não	não
2	reativo	16/03/2016	3120	A0Bx	K.pneumoniae + P.aeruginosa cepa mucóide + Fusarium	não	não
3	reativo	16/03/2016	1635	A1/2Bx + boop	Leclercia adecarboxylata	sim	pred 1mg/kg (80mg)
4	reativo	16/03/2016	1695	A0Bx	negativo	não	não
5	não reativo	23/03/2016	3181	A1B0 (05/04/16)	S.pneumoniae	não	não
6	reativo	13/04/2016	1197	A1Bx + boop	negativo	sim	metilpred 10mg/kg 3d
7	reativo	03/05/2016	2817	A0Bx	negativo	não	não
8	reativo	10/05/2016	2837	A1/2Bx	negativo	sim	metilpred 10mg/kg 3d e troca CYA por FK
9	não coletado	04/05/2016	940	A0B0	M.tuberculosis	não	não
10	reativo	17/05/2016	1082	A2/3Bx	negativo	sim	metilpred 10mg/kg 3d e troca CYA por FK
11	indeterminado	01/06/2016	3114	A1Bx (20/05/16)	polimicrobiano	sim	troca CYA por FK, sem pulso
12	reativo	01/06/2016	676	A0B0	P.aeruginosa	não	não
13	reativo	07/06/2016	1702	A0B0	P.aeruginosa	não	não
14	reativo	27/06/2016	1517	A0B0	negativo	não	não
15	não reativo	04/07/2016	1773	A1Bx	negativo	não	não
16	reativo	11/07/2016	1190	A0Bx	negativo	não	não
17	reativo	09/08/2016	4062	A0B0	S.maltophilia	não	não

18	não coletado	28/07/2016	851	A2B0	polimicrobiano	sim	metilpred 10mg/kg/d 3 dias
19	reativo	21/09/2016	3034	A1/2Bx	negativo	sim	metilpred 10mg/kg 3d e troca CYA por FK
20	não reativo	06/09/2016	1451	A1B0+boop*	negativo (PCR CMV neg)	sim	troca CYA-Tacro e MFS-AZA
21	reativo	11/10/2016	1262	A1Bx	negativo	não	aumentado MFS 1440mg/d
22	reativo	27/09/2016	4093	A0Bx	negativo	não	não
23	reativo	19/10/2016	1184	A0Bx	negativo	não	não
24	reativo	10/10/2012	1964	A0B0	negativo	não	não
25	reativo	30/11/2016	1572	A0Bx	polimicrobiano	não	não
26	reativo	30/11/2016	2732	A0B0	negativo	não	não
27	reativo	30/11/2016	951	A0B0	negativo	não	não
28	não reativo	22/11/2016	4779	A0B0	negativo	não	não
29	reativo	07/12/2016	3482	A0B0	negativo	não	não
30	não reativo	05/01/2017	1688	A0B0	negativo	não	não
31	não reativo	18/01/2017	2714	A0B0	negativo	não	não
32	não reativo	31/01/2017	766	A0Bx	negativo	não	não
33	reativo	24/01/2017	1682	A1/2Bx + boop	negativo	sim	Metilpred 1g/d por 5 dias + troca CYA por FK
34	reativo	31/01/2017	2996	A2Bx	P.aeruginosa e E.meningoseptica	sim	Metilpred 1g/d por 5 dias + troca CYA por FK
35	não reativo	01/03/2017	1271	A0Bx	P.aeruginosa	não	não
36	reativo	03/03/2017	1785	A0B1R	negativo	não	Associado azitromicina
37	reativo	29/03/2017	777	A0Bx	negativo	não	não
38	não reativo	28/03/2017	5966	A0Bx	negativo	não	não

**DADOS QUANTIFERON®-CMV 180 DIAS APÓS-TRANSPLANTE**

PACIENTE	QTF180+	Data	LOs totais	BX TX 180	LBA 180	Rejeição 180	Tratamento 180
1	reativo	14/06/2016	3097	A0B0	negativo	não	não
2	reativo	07/06/2016	1493	A0B0	negativo	não	não
3							
4	não reativo	14/06/2016	3122	A0B0	negativo	não	não
5	reativo	28/06/2016	4072	AxBx	S.pneumoniae e Aspergillus	não	não
6	não coletado	50.mês	580	(07/06/16) A1+boop	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg 3 dias + troca CYA por FK
7	reativo	26/07/2016	3142	A1B0	negativo	não	não
8	reativo	29/08/2016	4433	A0Bx	negativo	não	não
9	não reativo	26/07/2016	1685	A0B0	negativo	não	não
10	reativo	29/08/2016	3234	A1B0	negativo	não	não
11	reativo	06/09/2016	2567	A0B0	negativo	não	não
12	reativo	29/08/2016	1203	A0B0	negativo	não	não
13	reativo	06/09/2016	2791	A1B0	negativo	não	aumentada dose MFS
14	reativo	13/09/2016	1492	A0B0	M.kansasii	não	não
15	reativo	05/10/2016	1824	A0B0	P.aeruginosa	não	não
16	reativo	11/10/2016	1859	A0Bx + CMV	negativo	não	não
17	reativo	09/11/2016	4022	A0B0	negativo	não	não
18							
19	indeterminado	05/01/2017	376	A2Bx	negativo	sim	ATG 1,5mg/kg 3dias
20	não reativo	20/01/2017	1363	A0Bx	negativo	não	não

21	reativo	21/12/2016	1790	AxBx	negativo	não	não
22	reativo	03/01/2017	2689	A0Bx	negativo	não	não
23	reativo	21/12/2016	1277	A0Bx	negativo	não	não
24	reativo	11/01/2017	1696	A0Bx	negativo	não	não
25	reativo	10/02/2016	2224	AxBx	S.epidermidis	sim/empírico	Metilpred 1g/d por 5 dias; +everolimus
26	reativo	08/02/2017	2191	A1/2+boop	negativo	sim	Metilpred 1g 3 dias
27	reativo	31/01/2017	872	A1/2+boop	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg/d por 3 dias
28	não reativo	14/03/2017	3123	A0Bx	negativo	não	não
29	reativo	07/02/2017	4250	A0B0	negativo	não	não
30	não reativo	05/04/2017	2808	A0Bx	negativo	não	não
31	indeterminado	18/05/2017	641	A0Bx (18/04)	negativo	não	não
32	reativo	18/05/2017	1402	A0B0	negativo	não	não
33	reativo	23/05/2017	1587	A0B0	neativo	não	não
34	indeterminado	17/05/2017	455	A2Bx+CMV (17/04/17)	negativo	sim	ATG 1,5mg/kg 3dias
35	reativo	13/06/2017	1454	A0Bx + CMV	negativo	não	não
36	reativo	30/05/2017	1078	A1Bx	negativo	sim	troca CYA por tacrolimus
37	reativo	27/06/2017	2049	A0B0	negativo	não	não
38	não reativo	25/07/2017	4106	AxBx	negativo	não	não

**DADOS QUANTIFERON®-CMV 270 DIAS APÓS-TRANSPLANTE**

PACIENTE	QTF270+	Data	LOs totais	BX TX 270	LBA 270	Rejeição 270	Tratamento 270
1	reativo	28/09/2016	2520	A0B0	P.aeruginosa	não	não
2	reativo	27/09/2016	3208	A0Bx	P.aeruginosa	não	não
3							
4	não realizado						
5	reativo	06/09/2016	4195	A2B0	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg/d por 3 dias
6	reativo	20/09/2016	703	A0B2R	Aspergillus	não	Metilpred 2mg/kg por 10 dias
7	reativo	08/11/2016	3010	A2B0	negativo	sim	Metilpred 10mg/kg/d por 3 dias
8	não realizado						
9	não realizado						
10	não realizado						
11	não realizado						
12	não realizado						
13	reativo	07/12/2016	2233	A0B0	negativo	não	não
14	reativo	07/12/2016	1855	granuloma	M.kansasii	não	não
15	não realizado						
16	não realizado						
17	não realizado						
18							
19	reativo	23/03/2017	237	A0Bx+Aspergillus	P.aeruginosa	não	não
20	não realizado						
21	reativo	07/02/2017	1665	A0B0	negativo	não	não

22	não realizado						
23	não realizado						
24	não realizado						
25	reativo	23/05/2017 *	1427	A3/4B2RC1D1	negativo	sim	ATG 1mg/kg por 3 dias
26	reativo	13/06/2017	1303	A0B0	Corynebacterium	não	não
27	reativo	13/06/2017	1469	AxBx	negativo	não	não
28	reativo	07/06/2017	4485	A0Bx*	Serratia marcenses	não	não*
29	não reativo	20/06/2017	4388	A0Bx	negativo	negativo	não
30	não reativo	11/07/2017	1872	A2Bx+boop	negativo	sim	Metilpred 1g por 5 dias e troca CYA para tacro
31	não realizado						
32	reativo	08/08/2017	2668	A0Bx	negativo	não	não
33	não realizado						
34	não realizado						
35	reativo	08/08/2017	1566	A0Bx	P.aeruginosa	não	não
36	reativo	29/08/2017	1768	A0B0	negativo	não	não
37	não realizado						
38	reativo	03/10/2017	3065	A0Bx	negativo	não	não

**DADOS QUANTIFERON®-CMV 365 DIAS APÓS-TRANSPLANTE**

<b>PACIENTE</b>	<b>QTF365+</b>	<b>Data</b>	<b>LOs totais</b>	<b>BX TX 365</b>	<b>LBA 365</b>	<b>Rejeição 365</b>	<b>Tratamento 365</b>
1	reativo	28/12/2016	2190	A0B0	P.aeruginosa	não	não
2	reativo	03/01/2017	2526	A1Bx	P.aeruginosa	não	não
3							
4	reativo	14/12/2017	2049	A0Bx	negativo	não	não
5	não reativo	24/01/2017	3875	A0B0	negativo	não	não
6							
7	reativo	11/01/2017	2954	A1Bx	negativo	sim	troca CYA por FK
8	reativo	14/02/2017	3136	A0Bx	negativo	não	não
9	reativo	11/01/2017	2476	A0Bx	Aspergillus	não	não
10	reativo	21/02/2017	2611	A0B0	negativo	não	não
11	não reativo	21/02/2017	2104	A0B0	negativo	não	não
12	reativo	21/02/2017	1070	A0Bx	negativo	não	não
13	reativo	14/03/2017	3331	A0Bx	P.aeruginosa	não	não
14	reativo	29/03/2017	1284	A0B0	negativo	não	não
15	não reativo	25/05/2017	1366	A1Bx	Aspergillus	não	aumento MFS
16	reativo	11/04/2017	1409	A0B0	P.aeruginosa	não	não
17	não reativo	31/07/2017	3530	A0Bx	negativo	não	não
18							
19							
20	não reativo	30/05/2017	1782	A1Bx	negativo	sim	reintroduzido AZA
21	reativo	20/06/2017	450	AxBx	negativo	sim	não



22	reativo	04/07/2017	2925	A1Bx	negativo	sim	aumento MFS e CYA
23	reativo	27/06/2016	1922	A0B0	negativo	não	não
24	reativo	25/07/2017	1495	A0B0	negativo	não	não
25	reativo	13/11/2017	944	CLAD*	negativo	não	não
26	reativo	15/08/2017	3428	A0Bx	negativo	não	não
27	reativo	22/08/2017	1012	A1Bx	negativo	não	não
28	reativo	12/09/2017	2423	A0B0	negativo	não	não
29	reativo	19/09/2017	3272	A0Bx	negativo	não	não
30	não reativo	28/09/2017	3094	A1/2Bx+boop	negativo	sim	Metilpred 4g em 03/10-06/10 sem melhora recebeu pulso ATG 31/10-06/11/17
31	reativo	13/11/2017	3119	A1BX	P.aeruginosa	sim	troca CYA por FK
32	reativo	26/10/2017	2195	A0Bx	S.pneumoniae	não	não
33	reativo	13/11/2017	2563	A0Bx	negativo	não	não
34							
35	reativo	06/11/2017	2356	A0Bx	P.aeruginosa	não	não
36	reativo	06/11/2017	1831	A0B0	negativo	não	não
37	reativo	12/12/2017	1613	A1Bx	S.pneumoniae e Actinomyces sp.	sim	Metilpred 3g 22/12-24/12/17
38	reativo	09/01/2018	2376	A0B0	negativo	não	não

## DADOS CMV E ÓBITO

PACIENTE	CMV	Obs CMV	ÓBITO	DATA ÓBITO	CAUSA
1		SEM INFECCÃO POR CMV (soroconversão assintomática)	não		
2		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
3		SEM INFECCÃO POR CMV	sim	05/07/2016	pancreatite necrohemorrágica
4		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
5		viremia (AgCMV 4 - 7 - 03) em 01/04/16; suspenso MFS com negatificação AgCMV	não		
6	CMV (estômago) provado/comprovada	Gastrite por CMV (TTO 16-30/09/16)	sim	11/12/2016	Rejeição A2B2RC1D1 - necro
7		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
8		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
9	CMV síndrome	Infeção CMV (AgCMV+9célis - suspenso MFS - 21 céls: Gan+Vangal por 14 dias em 28/09/16	não		
10		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
11	CMV síndrome	TTO preemptivo CMV 14células em 18/05-03/06/16 (infeção na vigência profilaxia pós-pulso)	não		
12		viremia (AgCMV 9células 13/06/16); reduzido MFS 540-360mg 2xd com negatificação AgCMV	não		
13		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
14		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
15		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
16	Pneumonia comprovada	Pneumonite por CMV 60.mês pós-Tx (11/10/16 - Ganciclovir 18 dias de Ganciclovir (melhora clínica apenas após tratamento empírico com micafungina devido a imagem sugestiva de aspergiloma em pulmão nativo)	não		
17		SEM INFECCÃO POR CMV	não		
18		SEM INFECCÃO POR CMV	sim	17/08/2016	DMOS; BCP aspirativa + rejeição
19		SEM INFECCÃO POR CMV	sim	26/03/2017	CLAD - BOS

20	Pneumonia comprovada	infecção por CMV na vigência da profilaxia pós-pulsoterapia em 27/07-29/01/16 - (AgCMV 29-103céls; IH+bxtb em uma única célula) ganciclovir 19 dias (31/08-19/09) e troca CYA por FK tendo em vista bxtb A1Bx+boop e viremias persistentes CMV	não		
21		SEM INFECÇÃO POR CMV	não		
22		SEM INFECÇÃO POR CMV	não		
23		SEM INFECÇÃO POR CMV	não		
24		viremia (PCR-CMV log 3,85 em 31/10 e AgCMV 6células 24/11 - suspenso MFS; viremias 1 até 3 céls mantida dez/16 e jan/17 revertidas	não		
25		SEM INFECÇÃO POR CMV	sim	15/12/2017	CLAD + melanoma recidivado
26		SEM INFECÇÃO POR CMV; Duodenite com IHCMV negativa; AgCMV 5cél e PCR log 3,8 em 29/05/17 com queda após suspensão MFS - não fez tratamento	não		
27	duodenite comprovada	duodenite por CMV (estava na vigência Gan quando QTF+180 coletado); profilaxia secundária Gan fev/17	não		
28	CMV síndrome	infecção CMV preemptivo AgCMV 12 PCR 1850 (log 3,27) 28/03-11/04	não		
29	gastrite comprovada	gastrite por CMV tratamento em 05/05-19/05/17	não		
30	CMV síndrome	infecção por CMV 243 células (24/11/16); suspeita resistência (sequenciamento negativo) - resolução com Gan7,5mg/kg dose; mono-like 20/06 (soroconversão CMV)	não		
31		SEM INFECÇÃO POR CMV	não		
32		SEM INFECÇÃO POR CMV	não		
33		SEM INFECÇÃO POR CMV	não		
34	Pneumonia comprovada	CMV TGI + pulmão (AgCMV- e RT-PCR log 6,3) em 24/04/17 - CMV intestino e pulmão e RCA A2Bx pulsada com ATG 25/04-27/04/17	sim	14/08/2017	Rejeição/Aspergilos e
35	Pneumonia comprovada e intestinal possível	CMV IH+ em bxtb pulmão (AG e PCRCMV negativos) --> tratamento 05/07 a 19/07/17; viremia em 12/12/17 (PCR 3,25log e AgCMV neg); viremia tardia (mai/18) e óbito em 07/06/18	sim	07/06/2018	DMOS; BCP P.aeruginosa multiR; IRCdialítica
36		leucopenia + AgCMV +6células 22/05/17; leucopenia revertida e AgCMV negativa	não		
37		SEM INFECÇÃO POR CMV	não		
38		SEM INFECÇÃO POR CMV	não		

