

PRISCILA CILENE LEÓN BUENO DE CAMARGO

**Tempo no alvo terapêutico dos inibidores de calcineurina
e desfecho clínico em transplante de pulmão**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

Coorientador: Dr. Ricardo Henrique de Oliveira
Braga Teixeira

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Camargo, Priscila Cilene León Bueno de
Tempo no alvo terapêutico dos inibidores de
calcineurina e desfecho clínico em transplante de
pulmão / Priscila Cilene León Bueno de Camargo. --
São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Rogério de Souza.
Coorientador: Ricardo Henrique de Oliveira Braga
Teixeira.

Descritores: 1.Transplante de pulmão 2.Rejeição
de enxerto 3.Inibidores de calcineurina 4.Tacrolimo
5.Ciclosporina 6.Tempo no alvo terapêutico

USP/FM/DBD-148/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico

Aos meus pais, que sempre se esforçaram para alimentar meu gosto pelos estudos.

Agradecimentos

Após tantos anos de aprendizado, os agradecimentos me aparecem com um receio de ser omissa e esquecer alguém que me influenciou de alguma forma para este momento. Caso você sinta que fez parte desta jornada, e por algum motivo não foi citado, saiba que te agradeço também. Vou colocar a culpa pelo esquecimento na pandemia.

Sem sombra de dúvidas, este caminho foi possível graças ao empenho de muitas pessoas que garantiram o suporte para o trajeto.

Em primeiro lugar, meus pais. Minha mãe, Cilene, que me presenteou com seu nome e o gosto pela leitura. Agradeço todo o carinho e dedicação de uma super mãe. Meu pai, Victor, que me presenteou com o gosto pela medicina, começando com as idas ao hospital como ajudante ainda na infância. Agradeço todo o carinho e dedicação de um super pai. A vocês, agradeço cada "não" e cada "sim" em momentos que eu ainda não tinha crítica para tomar minhas próprias decisões. E agradeço por saber que sempre posso contar com vocês para pedir conselhos ou colo.

Agradeço muito aos meus irmãos, Vitucho e Erick. Sempre vou me espelhar em vocês como irmã caçula e vocês sempre serão minha referência para tudo. A segurança que sempre me passaram com certeza garantiu muitos privilégios na minha vida, e poder contar com o carinho de vocês até hoje é reconfortante.

Às minhas cunhadas, Renata e Fernanda, que entraram na nossa família e se encaixaram como pessoas que sempre pertenceram a ela. Agradeço o cuidado com todos nós e a cumplicidade criada.

Aos meus sobrinhos, Bia, Dani e Laura. O sorriso de vocês me dá forças para seguir aprendendo a cada dia. E a sede de saber de vocês é um estímulo único.

Aos meus tios, em especial o tio Dau, que sempre me apoiou durante a graduação e durante a vida. Esse trabalho também foi possível graças a ti.

Aos professores que tive, que sempre tiveram paciência e gosto por ensinar. Entre eles, o meu orientador Dr. Rogério, meu mais sincero agradecimento. Foi uma honra ser sua orientanda e minha admiração por ti cresce a cada dia. Agradeço a confiança de aceitar este trabalho no início e por me ensinar muito sobre ele nos últimos anos. Agradeço o carinho, as risadas e as conversas extra medicina. Espero continuar aprendendo contigo por muito tempo.

Ao meu coorientador, Dr. Ricardo. Agradeço todas as lições ensinadas, a sempre me fazer sentir parte do grupo de Transplante e ao acolhimento extraordinário. Obrigada por cada oportunidade que me foi dada.

Aos grupos de transplante dos locais que trabalho: Silvinha, você é meu exemplo de ser humano. Rafa, Jr, Ric, Nathan, Lucas, Gustavo, Samano e os recém-chegados, Ju, Mari, Flávio, Guilherme e Oswaldo. E logicamente, Liliane e Soninha. Trabalhar com vocês facilita muito a vida. Agradeço a oportunidade do diálogo, às trocas, os almoços e jantares, cada risada, cada discussão, cada choro. É um prazer e uma honra fazer parte desta equipe.

Ao meu grupo pneumológico favorito, pneumo ousadia, que cresceu em um Grupal incomum: Jupi, Fran, Gau, Samia, Carla (psiquiatra pneumológica), Susi, Mari, Carol, Nappi, Evs, Juju Sobral (cardio mais pneumo que existe), Leleco, Rodrigo. Temos muitas histórias vividas e muita coisa por vir ainda.

Ao meu sangue, Susi, Samia, Grau, Fran e Jupi (inverti pra ninguém ficar com ciúmes. Todas podem amar outras, desde que me amem mais....).

Agradeço cada desabafo, cada risada, cada vinho, cada choro, cada cerveja. Sem contar o "pula que tá quentinho" que originou este trabalho...

Ao meu grupo C, da faculdade, a gloriosa FMB. Bubs, Zero, Ganso, Bruks, Danado (in memoriam), Balso, Zé, Bands e Nhoks. Conviver com vocês foi uma lição de vida.

Falando em Botucatu, à minha república, Bubs e Fe (Nikita). Vcs são minhas irmãs de vida.

À Liana, uma das primeiras pneumos com quem tive mais contato e me ensinou a ter carinho pela área.

E por último, mas não menos importante. A todos os pacientes do transplante. O trabalho com vocês é engrandecedor e com certeza dá muito sentido à vida dos profissionais do grupo. Aplaudo vocês de pé.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas, siglas, símbolos e unidades.....	x
Lista de Quadros.....	xii
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Gráficos	xiv
Lista de Tabelas.....	xv
Resumo	xvii
Abstract.....	xix
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Transplante pulmonar	2
1.2 Disfunção crônica do enxerto.....	7
1.3 Rejeição aguda	8
1.4 Infecções.....	12
1.5 Imunossupressão.....	13
2 TEMPO NO ALVO TERAPÊUTICO	16
3 HIPÓTESE	22
4 OBJETIVOS	24
5 MÉTODOS	26
5.1 Critérios de inclusão	28
5.2 Critérios de exclusão	29
5.3 Variáveis coletadas dos prontuários	29
5.3.1 Demográficas	29
5.3.2 Tratamentos utilizados.....	30
5.3.3 Dados laboratoriais.....	30
5.3.4 Dados microbiológicos.....	31
5.3.5 Dados de anatomia patológica	32
5.3.6 Funcionais	32
5.3.7 Radiológicas	33
5.4 Cálculo do TAT	34

5.5 Nível sérico de inibidor de calcineurina.....	36
5.6 Análise estatística	36
5.7 Consentimento e aprovação no Comitê de Ética	37
6 RESULTADOS.....	38
7 DISCUSSÃO	59
8 CONCLUSÕES	69
9 REFERÊNCIAS.....	71

Listas

Abreviaturas, siglas, símbolos e unidades

C4d	Fração do complemento C4
CD	<i>Cluster of differentiation</i> - Marcador de superfície celular
CMV	Citomegalovirus
CVF	Capacidade Vital forçada
DCE	Disfunção crônica do enxerto
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva crônica
FEF _{25-75%}	Fluxo Expiratório Forçado médio na faixa intermediária da CVF, entre 25 e 75% da CVF
FK	Tacrolimus
HE	Hematoxilina e eosina
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> - antígeno leucocitário humano
IKK	<i>IκB kinase</i>
IL-2	Interleucina 2
ISHLT	<i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i>
JAK3	<i>Janus kinase 3</i>
LBA	Lavado Bronco Alveolar
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i> - proteína alvo da rapamicina em mamíferos
MAP	<i>Mitogen-activated protein</i> - proteína quinase ativada por mitógeno
NFAT	<i>Nuclear factor of activated T cells</i> - fator nuclear de células T ativadas

S1P	<i>Sphingosine-1-phosphate</i> - esfingosina-1-fosfato
SBO	Síndrome da Bronquiólite Obliterante
t	Tempo
TAT	Tempo no Alvo Terapêutico
TCR	<i>T cell receptor</i> - receptor de célula T
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Quadros

- Quadro 1** - Classificação de Síndrome da Bronquiolite Obliterante 8
- Quadro 2** - Nível alvo dos inibidores de calcineurina de acordo com tempo de transplante pulmonar utilizado no serviço de transplante pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP 15

Figuras

Figura 1 -	Biópsia de rejeição celular aguda corada por hematoxilina e eosina (HE)	10
Figura 2 -	Biópsia de bronquiolite obliterante corada por HE	11
Figura 3 -	Ativação da célula T pelo modelo de 3 sinais	14
Figura 4 -	Disposição dos pacientes no estudo.....	39

Gráficos

Gráfico 1 - Curva de sobrevida de transplante adulto e pediátrico pela ISHLT (janeiro de 1992 a junho de 2017)	4
Gráfico 2 - Curva de sobrevida de transplante adulto e pediátrico pela ISHLT condicional a um ano (janeiro de 1992 a junho de 2017)	4
Gráfico 3 - Curva de sobrevida de transplante adulto e pediátrico de acordo com o tipo de Transplante pela ISHLT (janeiro de 1992 a junho de 2017)	5
Gráfico 4 - Sobrevida de Transplante Pulmonar adulto de acordo com tipo de transplante (janeiro de 1992 a junho de 2017)	6
Gráfico 5 - Sobrevida condicional à primeira alta hospitalar	42
Gráfico 6 - Sobrevida Livre de DCE condicional à primeira alta hospitalar	44
Gráfico 7 - Curva ROC de média de nível de ciclosporina e DCE	49
Gráfico 8 - Curva ROC de média de nível de tacrolimo e DCE	50

Tabelas

Tabela 1 - Resultados demográficos do estudo	40
Tabela 2 - Desfechos clínicos da população estudada	41
Tabela 3 - Associação entre DCE, RCA e óbito	43
Tabela 4 - Caracterização da população de acordo com DCE	45
Tabela 5 - Associação entre infecções virais e DCE	46
Tabela 6 - Associação entre infecção bacteriana e DCE	47
Tabela 7 - Associação entre infecção fúngica e DCE	48
Tabela 8 - Associação entre média nCYA e nFK e DCE	49
Tabela 9 - Diferença entre TAT exame e TAT equipe de acordo com o tempo	51
Tabela 10 - Diferença entre tempo acima do alvo de acordo com exame e equipe de acordo com o tempo	52
Tabela 11 - Diferença entre tempo em imunossupressão total de acordo com exame e equipe de acordo com o tempo	53
Tabela 12 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- de 0 a 6 meses após o transplante	55
Tabela 13 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- de 6 meses a 1 ano após o transplante	55
Tabela 14 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- de 0 a 1 ano após o transplante	56

Tabela 15 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- de 1 a 5 anos após o transplante	56
Tabela 16 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- mais que 5 anos após o transplante	57
Tabela 17 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- tempo total após o transplante	57
Tabela 18 - Análise multivariada entre tempo imunossupressão e tempo até DCE	58

Resumo

Camargo PCLB de. *Tempo no alvo terapêutico dos inibidores de calcineurina e desfecho clínico em transplante de pulmão* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: O transplante pulmonar é um tratamento bem estabelecido para pneumopatias graves e terminais, com um número crescente de procedimentos realizados a cada ano. Após a instituição do tratamento com inibidores de calcineurina, houve um aumento da sobrevida dos pacientes transplantados de órgãos sólidos. Apesar disso, cerca de 50% dos transplantados pulmonares evoluem com disfunção crônica de enxerto (DCE) após 5 anos do transplante, sendo esta a principal causa de óbito após o primeiro ano do procedimento. Diversos estudos buscam encontrar os fatores associados ao risco de desenvolver DCE. A monitorização dos níveis terapêuticos dos inibidores de calcineurina pode ser um fator preditor do risco de desenvolvimento de DCE e rejeição celular aguda. **Objetivos:** O objetivo primário do presente estudo foi avaliar a correlação do tempo em que os pacientes transplantados de pulmão permaneceram no alvo terapêutico de inibidores de calcineurina com o desenvolvimento de disfunção crônica do enxerto e rejeição aguda. **Métodos:** Em uma coorte retrospectiva, foram analisados todos os pacientes submetidos a transplante pulmonar no serviço de transplante pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, de janeiro de 2003 a outubro de 2016, que iniciaram seguimento ambulatorial após a primeira alta hospitalar depois do transplante. Foram excluídos pacientes que perderam seguimento ambulatorial, deixaram de utilizar inibidores de calcineurina, foram submetidos a retransplante (o segundo transplante foi excluído) ou apresentaram dados insuficientes em prontuário. Foram coletados dados de prontuário para cálculo do tempo em alvo terapêutico (TAT) dos inibidores de calcineurina, considerando o nível sérico (TAT exame), e a percepção da equipe considerando o nível sérico como adequado (TAT equipe). Tais valores foram correlacionados com a evolução para DCE. O tempo de seguimento analisado foi do transplante até a última visita hospitalar, óbito ou retransplante, até o momento da coleta dos dados, ou até o desfecho disfunção crônica do enxerto. Este tempo foi subdividido em 0 a 6 meses após o transplante, 6 meses a 1 ano, 1 a 5 anos, > 5 anos, e tempo total de seguimento. **Resultados:** Foram realizados 283 transplantes de pulmão no período. Destes, 181 pacientes apresentaram critérios para análise e, destes, 81 (44,8%) apresentaram critérios para DCE. O tempo médio de seguimento foi de 6,19 anos. A equipe consistentemente considerou os pacientes com maior tempo dentro do alvo terapêutico em relação ao exame em todos os períodos analisados. Na análise multivariada, houve associação entre TAT equipe no tempo total de seguimento e tempo em

imunossupressão total de acordo com a equipe com o desenvolvimento de DCE ($p= 0,02$ e $0,023$, respectivamente). **Conclusões:** A avaliação multidimensional da equipe quanto a imunossupressão adequada é significativo preditor de DCE e superior à análise unidimensional do nível sérico.

Descritores: Transplante pulmonar; Disfunção crônica do enxerto; Inibidores de calcineurina; Tacrolimo; Ciclosporina; Tempo no alvo terapêutico.

Abstract

Camargo PCLB de. *Calcineurim inhibitor time in therapeutic range and outcomes in lung transplant* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction: Lung transplantation is a well-established treatment for severe and terminal lung diseases, with an increasing number of procedures performed each year. After instituting treatment with calcineurin inhibitors, there was an increase in the survival of patients transplanted from solid organs. After the beginning of treatment with calcineurin inhibitors, there was an increase in the survival of solid organ transplanted patients. Despite this, about 50% of patients progress with chronic lung allograft dysfunction (CLAD) after 5 years of transplantation, being the main cause of death after the first year of the procedure. Several studies seek to find factors that may increase the risk of developing CLAD. Monitoring the therapeutic levels of these medications can be a factor that predicts the risk of developing CLAD and acute cellular rejection. **Objectives:** The primary objective of the present study is to assess the correlation of the Calcineurin Inhibitors time in therapeutic range with the development of chronic lung allograft dysfunction and acute rejection. **Methods:** In a retrospective cohort, we analyzed all patients undergoing lung transplantation at the lung transplant service of the Heart Institute of the Hospital das Clínicas - FMUSP, from January 2003 to October 2016, who started follow-up after the first hospital discharge after the procedure. The exclusion criteria were patients who lost follow-up, stopped using calcineurin inhibitors, underwent retransplantation (the second transplant was excluded) or had insufficient data in their medical records. Data were collected from medical records to calculate the calcineurin inhibitors time in therapeutic range, considering the serum level (exam TTR), and the team's perception considering the serum level as adequate (team TTR). Such values were correlated with the evolution to CLAD. The follow-up time analyzed was from the transplant until the last hospital visit (whether death or retransplantation), until the moment of data collection, or until the start of chronic lung allograft dysfunction. This time was subdivided into 0 to 6 months after transplantation, 6 months to 1 year, 1 to 5 years, > 5 years, and total follow-up time. **Results:** 283 lung transplants were performed in the period. Of these, 181 patients had criteria for analysis and 81 (44.8%) had criteria for CLAD. The mean follow-up time was 6.19 years (+- 3.66). The team consistently considered the patients with the longest time in therapeutic range in comparison to the exam in all periods analyzed. In the multivariate analysis, there was an association between team TTR in total follow up time and time in total immunosuppression according to the team (p 0.02 and 0.023 respectively). **Conclusions:** The multidimensional assessment of the

team is a better protective predictor against CLAD compared to the one-dimensional analysis of the serum level.

Descriptors: Lung transplantation; Chronic lung allograft dysfunction; Calcineurin inhibitors; Tacrolimus; Cyclosporine; Time in therapeutic range.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSPLANTE PULMONAR

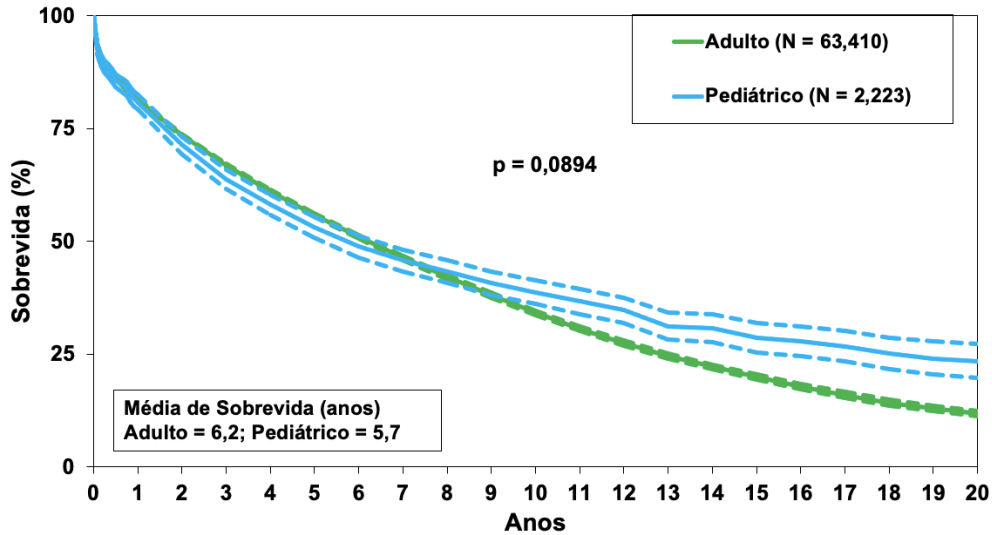
O transplante pulmonar é uma opção de tratamento bem estabelecida para pacientes com pneumopatias graves e terminais, determinando ganho de qualidade de vida e aumento na sobrevida destes pacientes ⁽¹⁻⁴⁾.

Primeiramente realizado em 1963, foi apresentando melhora em seus desfechos com avanços de técnicas cirúrgicas e com o aprimoramento de terapias farmacológicas, em especial com o uso dos inibidores de calcineurina, que hoje consistem no pilar da medicação imunossupressora nos transplantes de órgãos sólidos ⁽⁵⁻⁷⁾.

Dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) mostram que, em 2019, foram realizados 106 transplantes de pulmão no Brasil, sendo este número crescente a cada ano, com exceção de 2020 em decorrência da pandemia ⁽⁸⁾. As principais indicações para o procedimento são doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), seguida de fibrose pulmonar idiopática e fibrose cística. Outras doenças que comumente culminam com o transplante pulmonar são hipertensão arterial pulmonar e outras bronquiectasias, além de causas menos comuns como sarcoidose, linfangioleiomiomatose, pneumopatias por doença do tecido conjuntivo e mesmo a disfunção crônica do enxerto (DCE) em pacientes já transplantados ⁽⁹⁾.

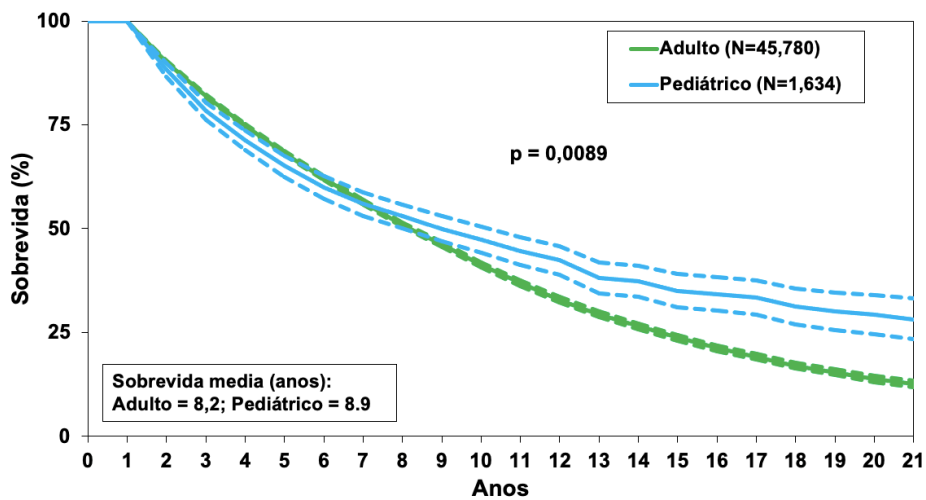
A sobrevida após o transplante é ao redor de 6,2 anos, para a população adulta, e 5,7 anos, para a população até 18 anos, sendo menor naqueles pacientes submetidos a retransplante. Os Gráficos 1 e 2 mostram as curvas de sobrevida global e condicional de pacientes submetidos a transplante pulmonar, de acordo com a *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). Comumente, os dados de sobrevida são mostrados como sobrevida total e sobrevida condicional a um ano, considerando que o declínio da sobrevida é maior no primeiro ano após o transplante e portanto, a sobrevida condicional proporciona uma expectativa mais realista daqueles pacientes que sobreviveram após um ano do procedimento ⁽⁹⁾, de alguma forma também retirando o impacto imediato do procedimento em si na sobrevida, proporcionando assim análise dos diferentes componentes potencialmente associados à sobrevida do paciente transplantado pulmonar em longo prazo.

Gráfico 1 - Curva de sobrevivência de transplante adulto e pediátrico pela ISHLT (janeiro de 1992 a junho de 2017)*



FONTE: *adaptado de Chambers et al., 2018 ⁽⁹⁾.

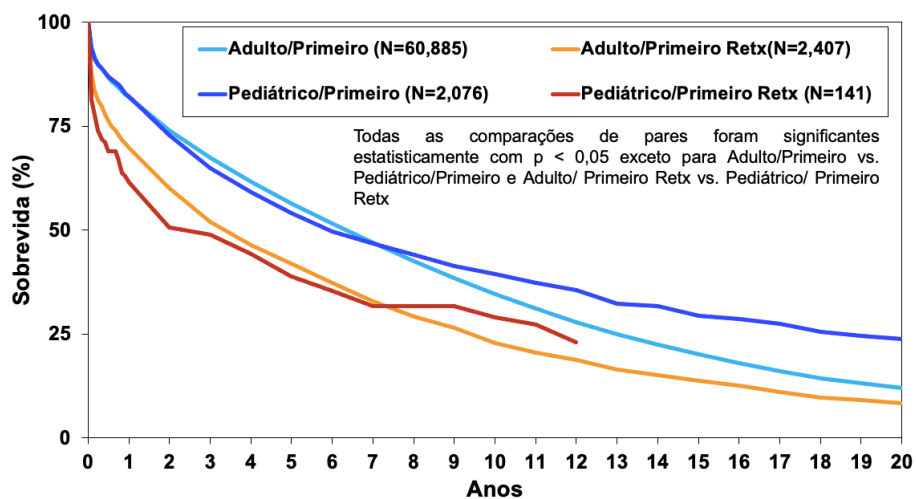
Gráfico 2 - Curva de sobrevivência de transplante adulto e pediátrico pela ISHLT condicional a um ano (janeiro de 1992 a junho de 2017)*



FONTE: *adaptado de Chambers et al., 2018 ⁽⁹⁾.

A faixa etária de realização do transplante também tem impacto no resultado geral, conforme demonstrado no Gráfico 3, comparando transplante pulmonar na população adulta e pediátrica.

Gráfico 3 - Curva de sobrevida de transplante adulto e pediátrico de acordo com o tipo de Transplante pela ISHLT (janeiro de 1992 a junho de 2017)*

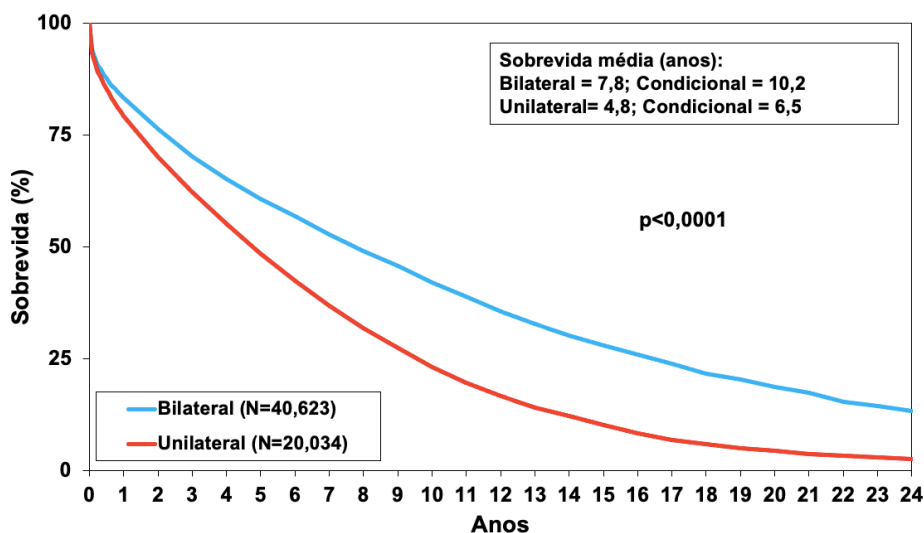


FONTE: *adaptado de Chambers et al., 2018 ⁽⁹⁾.

Retx: Retransplante.

O tipo de transplante também tem impacto na sobrevida. Conforme pode ser evidenciado no Gráfico 4, o transplante bilateral também tem uma sobrevida maior em comparação ao transplante unilateral.

Gráfico 4 - Sobrevida de Transplante Pulmonar adulto de acordo com tipo de transplante (janeiro de 1992 a junho de 2017)*



FONTE: *adaptado de Chambers et al., 2018 ⁽⁹⁾.

Excluídos Retransplantes. Sobrevida média desde o procedimento e condicional a um ano de transplante.

Nos primeiros 30 dias após o procedimento, a principal causa de óbito é disfunção primária do enxerto, seguido de infecções por citomegalovírus (CMV) e vírus não CMV. De 31 dias a um ano, ativação de infecções latentes (colonizações, germes oportunistas) e infecções por agentes adquiridos na comunidade (pneumonia, infecção urinária, aspergilose) passam a ser a principal causa de óbito, seguida de disfunção crônica do enxerto (DCE) ⁽¹⁰⁾. Após o primeiro ano, a principal causa de óbito se torna a DCE, responsável por cerca de 40% dos casos ^(11,12). A DCE é em sua maior parte representada pela Síndrome da Bronquiolite Obliterante (SBO), que acomete cerca de 50% dos pacientes transplantados de pulmão após 5 anos do procedimento ^(13–15).

1.2 DISFUNÇÃO CRÔNICA DO ENXERTO

Atualmente, o termo DCE vem sendo adotado para se referir à perda funcional persistente de pacientes transplantados de pulmão. O termo, mais abrangente, engloba a SBO, principal forma de DCE, e outras entidades como a Síndrome Restritiva do Enxerto, Disfunção do Enxerto Neutrófilica Reversível e Pneumonia Fibrinoide em Organização Aguda, e por definição ocorre após 90 dias do transplante pulmonar ⁽¹⁶⁾.

Diversos fatores são associados ao risco de desenvolvimento de SBO, como doença do refluxo gastroesofágico, presença de rejeição celular aguda, disfunção primária do enxerto, infecção por CMV, colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e infecções fúngicas ^(11, 17).

A SBO é definida como a queda persistente (> 3 semanas) de valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em relação à média dos 3 maiores valores do paciente, excluídos outros fatores confundidores como estenose de anastomose brônquica, rejeição celular aguda ou infecção em atividade. A SBO acomete cerca de 50% dos pacientes transplantados de pulmão após 5 anos do procedimento e pode ser classificada de acordo com o exposto no Quadro 1 ⁽¹⁶⁾.

Quadro 1 - Classificação de Síndrome da bronquiolite obliterante*

Classificação proposta	
SBO 0	VEF ₁ > 90% do basal e FEF _{25-75%} > 75% do basal
SBO 0p	VEF ₁ de 81 a 90% do basal e/ou FEF _{25-75%} ≤ 75% do basal
SBO 1	VEF ₁ de 66 a 80% do basal
SBO 2	VEF ₁ de 51 a 65% do basal
SBO 3	VEF ₁ < 50% do basal

FONTE: * adaptado de Meyer et al., 2013 ⁽¹⁶⁾.

SBO: síndrome da bronquiolite obliterante. SBO 0p: SBO potencial

A presença de declínio do VEF₁ associado a lavado bronco alveolar (LBA) com conteúdo neutrofílico, sugere o diagnóstico de Disfunção do Enxerto Neutrofílica Reversível, uma variante da SBO, que pode apresentar ganho de VEF 1 após a introdução de azitromicina. A Síndrome Restritiva do Enxerto caracteriza-se pela queda de VEF₁ em relação aos valores basais do paciente, porém com relação entre VEF₁ e capacidade vital forçada (CVF) normal. A Pneumonia em Organização Fibrinoide Aguda é uma lesão rara caracterizada histologicamente por deposição de fibrina intra-alveolar e pneumonia em organização na ausência de membrana hialina, com prognóstico reservado ⁽¹⁵⁾.

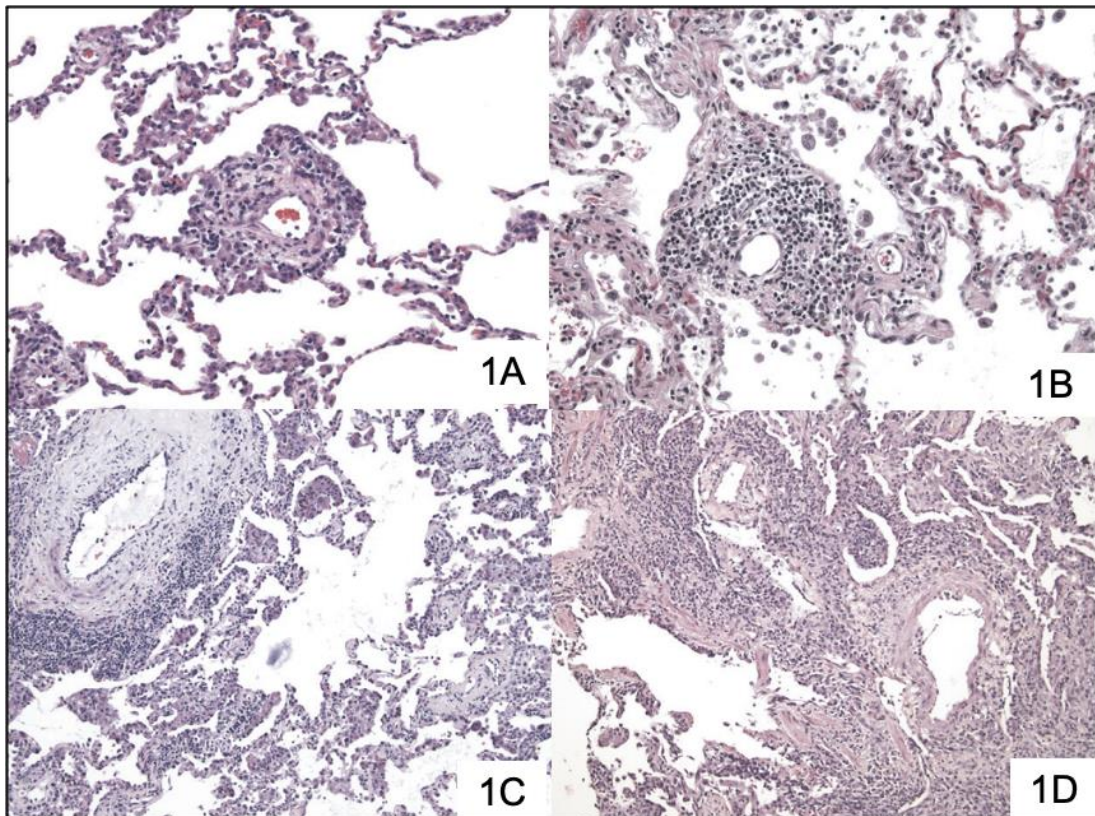
1.3 REJEIÇÃO AGUDA

O desenvolvimento de rejeição pode ocorrer por via celular (rejeição celular) ou mediado por anticorpos (rejeição humoral). Desde 2007, a ISHLT

atualizou a definição dos tipos de rejeição ⁽¹⁸⁾, baseados principalmente em amostras de biópsia transbrônquica.

A rejeição celular aguda (RCA) (Figura 1) tem graduação de acordo com o comprometimento perivascular (A0 a A4), de via aérea, bronquiolite linfocítica, (B0 a B2R), bronquiolite obliterante (Figura 2), (C0 a C1), e rejeição vascular crônica (D0 a D1).

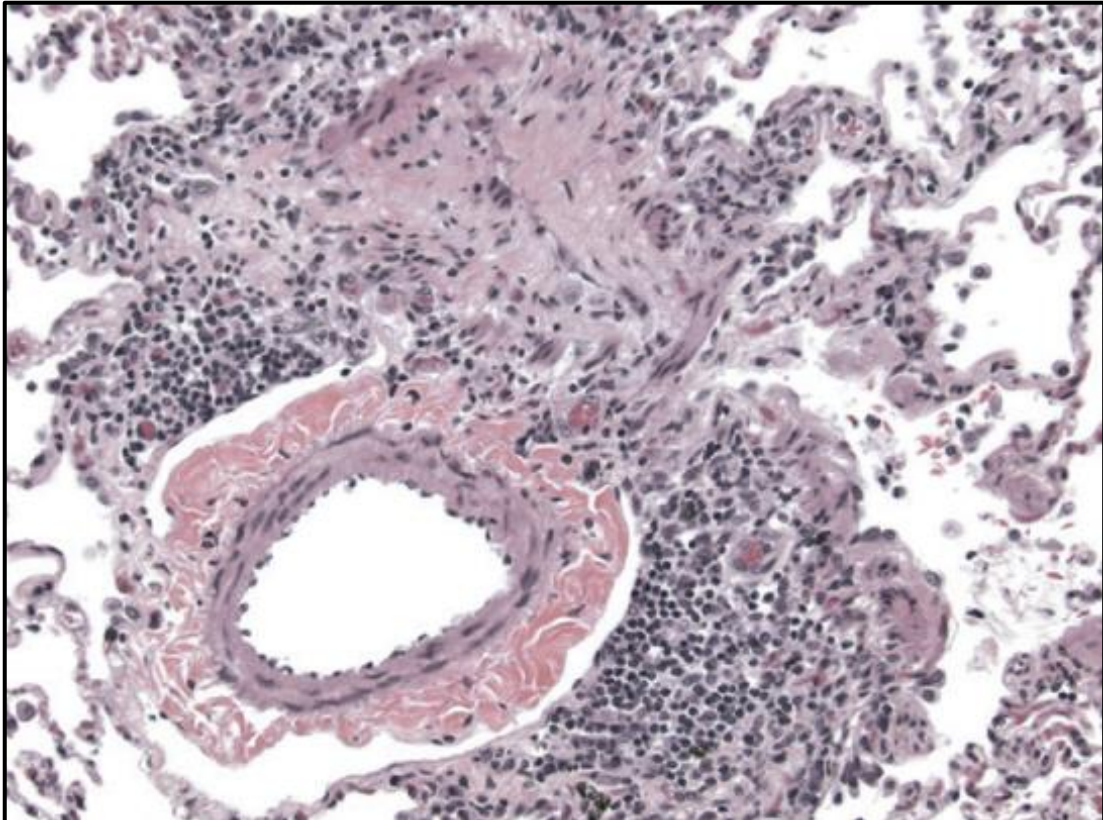
A biópsia transbrônquica é o exame padrão para a detecção de rejeição aguda. É extremamente útil para o diagnóstico diferencial de pacientes com piora clínica e funcional. A amostragem obtida, quando suficiente, é capaz de mostrar alterações perivasculars e peribrônquicas presentes na rejeição aguda. Tem baixa utilidade para a investigação de rejeição crônica ou alterações intersticiais ⁽¹⁹⁾.



FONTE: *adaptado de Stewart et al., 2007 ⁽¹⁸⁾

1A: RCA A1. Infiltrado circunferencial do interstício perivascular por células inflamatórias mononucleares. Não há expansão para além do interstício perivascular ou infiltrado no septo alveolar. **1B:** RCA A2. Expansão do infiltrado inflamatório mononuclear para pequenos vasos sanguíneos, vênulas e arteríolas. Presença ocasional de linfócitos e macrófagos alveolares. Não há infiltrado no septo alveolar adjacente. **1C:** RCA A3. Expansão do infiltrado mononuclear para o interstício perivascular e septo alveolar adjacente. **1D:** RCA A4. Além do infiltrado mononuclear para o interstício perivascular e septo alveolar adjacente, presença de lesão em pequena via aérea e intenso infiltrado mononuclear peribrônquico

Figura 1 - Biópsia de rejeição celular aguda corada por hematoxilina e eosina (HE)*



FONTE: *adaptado de Stewart et al., 2007 ⁽¹⁸⁾

Presença de fibrose hialina eosinofílica na submucosa e camada membranosa dos bronquíolos, resultando em oclusão parcial ou total do lúmen.

Figura 2 - Biópsia de bronquiolite obliterante corada por HE

A rejeição humoral vem sendo descrita cada vez mais na literatura, ocorrendo na presença no receptor de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador. Apesar do achado de capilarite estar muito relacionado à presença de rejeição mediada por anticorpo, é pouco encontrado em biópsias transbrônquicas, não devendo ser considerado como padrão ouro para seu diagnóstico. O achado de depósito do produto de degradação do complemento 4 (C4D) por imuno-histoquímica aumenta a sensibilidade do diagnóstico ⁽²⁰⁾.

1.4 INFECÇÕES

No primeiro ano após o transplante pulmonar, complicações infecciosas são as mais importantes, pois são as principais responsáveis pela morbi-mortalidade dos pacientes transplantados ⁽²¹⁾. As principais infecções que ocorrem no primeiro mês após o transplante estão relacionadas a agentes multirresistentes como espécimes de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, enterococo resistente a vancomicina e *Candida não albicans*. Incluem-se ainda infecções por broncoaspiração, relacionadas ao sítio cirúrgico e cateteres, deiscência de anastomose e isquemia, pseudocolite membranosa por *Clostridium difficile* e infecções derivadas do doador. A colonização prévia do receptor por *Aspergillus spp* (principalmente *Aspergillus fumigatus*) e *Pseudomonas aeruginosa* também é potencial desencadeador infeccioso ^(22, 23).

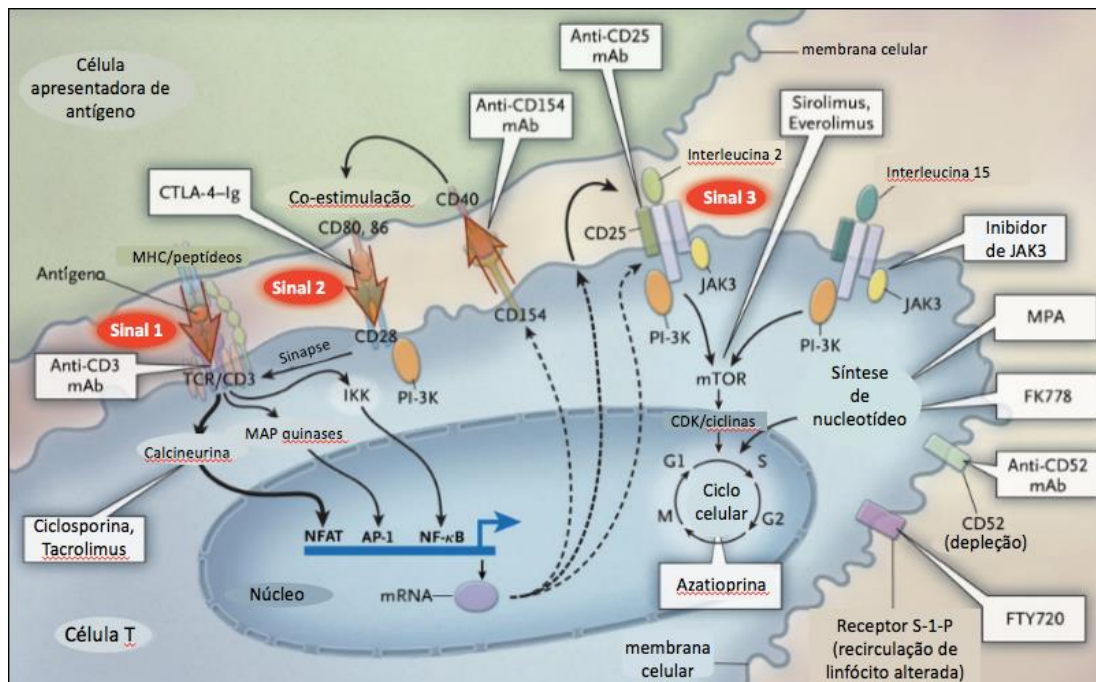
Do primeiro ao sexto mês, infecções causadas por CMV, e outros vírus respiratórios adquiridos na comunidade como Influenza e Adenovirus, além de hepatite C ganham importância. Podem ocorrer ainda infecções por nocardia, listeria, toxoplasma, estrogiloides, leishmania e *Trypanosoma cruzi*. Por fim, do sexto ao décimo segundo mês, predominam infecções adquiridas na comunidade, incluindo pneumonia e infecções do trato urinário, além de infecções por *Aspergillus fumigatus*, fungos atípicos (*Candida spp*, criptococcus e zigomiceto), e infecções tardias por CMV e hepatite (B e C) ⁽²⁴⁻²⁷⁾. A infecção por CMV está associada a maior mortalidade e o risco de infecção por este vírus aumenta em casos de

mismatch (receptor com sorologia para CMV prévia ao transplante negativa e doador com sorologia positiva) ⁽²⁸⁾.

1.5 IMUNOSSUPRESSÃO

Com o objetivo principal de evitar a rejeição ao enxerto, o manejo da imunossupressão dos pacientes já se inicia no intraoperatório. Na maioria dos centros, utilizam-se altas doses de corticosteroide associadas a agentes monoclonais (antagonistas da interleucina-2, muromonab-CD3 (um anticorpo monoclonal contra antígenos de linfócitos T CD3) e alentezumab (um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o antígeno CD52)) ou agentes policlonais (imunoglobulina antitimócito e imunoglobulina antilinfócito). Após o procedimento cirúrgico, é iniciada a terapia de manutenção que, na maioria dos casos, consiste na associação de 3 agentes distintos: corticosteroides, inibidores de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina) e agentes antiproliferativos (micofenolato ou azatioprina) ^(6, 29, 30). É frequente a necessidade de associação de inibidores de *mammalian target of rapamycin* (mTOR), everolimo ou sirolimo, ao esquema imunossupressor, como terapia auxiliar para pacientes com diagnóstico prévio de linfangioleiomiomatose, ou ainda para pacientes com CMV persistente ou piora da função renal, visto que seu uso permite alvos menores dos inibidores de calcineurina ⁽³¹⁻³⁴⁾. A introdução dos inibidores de calcineurina em transplantes de órgãos sólidos levou a melhora na sobrevida e diminuição expressiva de eventos de rejeição ⁽⁵⁻⁷⁾. A Figura 3

mostra a ação dos imunossupressores de acordo com o sítio de ação de cada droga, bem como os mecanismos de ativação da célula T.



FONTE: * Adaptado de Halloran, 2004 ⁽³⁵⁾

A apresentação inicial do antígeno do enxerto ao hospedeiro ocorre aos receptores de célula T (TCR- T cell receptor). **Sinal 1**, o que leva a ativação de linfócitos T e replicação celular. Os marcadores de superfície celular CD 28, CD 80 e CD 86, quando ativados, também levam ao estímulo de ativação da célula T- **Sinal 2**. Estes sinais ativam vias de regulação inflamatória (via da calcineurina, proteína quinase ativada por mitógeno -MAP-mitogenactivated protein, e via do complexo da proteína quinase IKK) que por sua vez, ativam o fator nuclear de células T ativadas (NFAT- nuclear factor of activated T cells), ativando a proteína 1 (AP-1) e Fator nuclear -Kb (do complexo IKK). Isso gera a expressão de CD 154, que leva à ativação de outras células apresentadoras de antígeno, além da produção de Interleucina 2 e expressão de CD 25. O **Sinal 3** é deflagrado pela ativação celular pela Interleucina 2 e 15 através do fosoinositídeo-3-quinase (PI-3K) e proteína alvo da rapamicina em mamíferos (m-Tor), que iniciam o ciclo celular. Os receptores de citocinas compartilham a mesma cadeia g, que se combina a Janus quinase 3 (JAK 3). O receptor de S1P (sphingosine-1-phosphate receptors) se encontra em maior concentração nos tecidos linfóides e regula a ativação inicial das células T.

Figura 3 - Ativação da célula T pelo modelo de 3 sinais

A monitorização da imunossupressão após transplante de órgão sólido pode ser realizada de diferentes maneiras, sendo que para inibidores de calcineurina é preconizada a monitorização pelo nível sérico, o que leva a uma prática clínica individualizada para cada paciente, evitando complicações como RCA e nefrotoxicidade ⁽³⁶⁾.

Os níveis séricos alvo de tacrolimo variam na literatura entre 5 e 15 ng/mL, e de ciclosporina entre 100 e 450 ng/mL, considerando níveis mais altos nos primeiros meses após transplante e mais baixos em casos mais tardios, quando em associação com inibidores de mTOR, ou ainda na presença de comorbidades (principalmente disfunção renal) ^(5, 11, 37, 38). Baseado nestes dados, o serviço de transplante pulmonar do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo utiliza os níveis descritos no Quadro 2 para manejo dos inibidores de calcineurina.

Quadro 2 - Nível alvo dos inibidores de calcineurina de acordo com tempo de transplante pulmonar utilizado no serviço de transplante pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP

Meses pós txP	0-3	3-6	6-9	9-12	>12
FK (ng/mL)	12-15	12-15	10-12	10-12	8-10
CYA (ng/mL)	250-350	250-300	200-250	200-250	150-200
FK com inibidor mTOR (ng/mL)	-	-	5-8	5-8	5-8
CYA com inibidor mTOR (ng/mL)	-	-	-	150-200	100-150

TxP: Transplante Pulmonar; FK: tacrolimo; CYA: ciclosporina

2 TEMPO NO ALVO TERAPÊUTICO

2 TEMPO NO ALVO TERAPÊUTICO

O conceito de tempo no alvo terapêutico (TAT) é amplamente utilizado em estudos relacionados à anticoagulação oral ^(39, 40), para avaliação de eficácia e segurança do uso da medicação. O objetivo é manter o paciente a maior parte do tempo dentro da faixa terapêutica, garantindo assim que a medicação tenha seu efeito otimizado, e evitar efeitos colaterais indesejados, como sangramentos ou trombose, que tendem a ocorrer quando o paciente está fora do alvo terapêutico.

O cálculo para o TAT pode ser realizado principalmente de três maneiras:

- Cálculo da fração de todos os exames dentro da faixa terapêutica;
- Análise transversal dos exames, que determina a porcentagem de pacientes com exames no alvo num ponto de tempo e compara com o total de paciente com o exame no alvo nesse mesmo tempo;
- Método de interpolação linear de Rosendaal, devendo-se utilizar o *software* de programa INR-DAY (Dr. F.R. Rosendaal, Leiden, The Netherlands), que assume uma relação linear entre dois valores consecutivos de exames realizados, atribuindo um valor específico do exame para cada dia entre os testes.

Schmitt et al. ⁽⁴¹⁾ demonstraram que as três metodologias são similares na determinação do TAT no caso de anticoagulação. O TAT encontrado foi entre 55 e 66%, tendo sido associada a redução de risco de infarto ou sangramento em pacientes com níveis adequados de anticoagulação ajustados pelo TAT. O ajuste adequado do anticoagulante guiado pelo TAT também foi capaz de reduzir novos eventos, além de estar associado a menor risco de complicações como sangramento ^(38, 41).

Pela importância dos inibidores de calcineurina nos transplantes de órgãos sólidos, sua monitorização vem sendo estudada por diversos autores; estudos em outros órgãos demonstraram que o aumento na variabilidade interpessoal está associado a maior incidência a disfunção crônica do enxerto e rejeição aguda.

Considerando que a manutenção adequada da imunossupressão em um paciente transplantado visa mantê-lo livre de rejeição e em um estado imunológico não favorável ao desenvolvimento de DCE, é racional a hipótese de que pacientes que permanecem mais tempo em imunossupressão apresentem menos eventos de rejeição e DCE que aqueles que não conseguiram alcançar níveis terapêuticos adequados.

Em outros órgãos (rim, fígado e coração) existem estudos que demonstraram a correlação de maior variabilidade intrapessoal dos níveis de inibidores de calcineurina e conseqüente menor tempo em imunossupressão adequada, com maior incidência de desenvolvimento de DCE e rejeição aguda ⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

Um estudo retrospectivo australiano, publicado em 2015, avaliou os valores médios e de desvio padrão nos níveis séricos de tacrolimo de 110 pacientes transplantados de pulmão. Este estudo incluiu pacientes que receberam tacrolimo durante o primeiro ano após o transplante, entre 1996 e 2013, sendo excluídos pacientes que tomavam ciclosporina ou que necessitaram de troca para este inibidor de calcineurina após 6 meses do procedimento. Os níveis séricos alvo foram de 10 a 15 mcg/L nos primeiros 6 meses e de 5 a 10 mcg/L nos meses seguintes, porém com níveis alvo individuais variando de acordo com o decorrer do pós-operatório (devido a fatores como histórico de rejeições, infecções e efeitos colaterais). Foi realizada a média e o desvio padrão dos níveis séricos de tacrolimo para cada paciente, nos períodos de 0 a 6 meses, 6 a 12 meses, e 12 a 24 meses após o transplante. Dentre os resultados encontrados, evidenciou-se que, entre 6 a 12 meses do transplante, níveis médios de tacrolimo mais altos reduziam o risco de DCE, porém valores mais altos de desvio padrão dos níveis aumentavam o risco de DCE e morte. Não houve associação entre rejeição celular aguda e valores de desvio padrão dos níveis séricos de tacrolimo. Dentre as limitações do estudo, está o fato de ser um estudo retrospectivo em que não se pode controlar o momento da coleta dos níveis séricos de tacrolimo, com variação para cada paciente, o que pode afetar os valores de desvio padrão (DP) e média. Além disso, durante o longo período do estudo, houve mudanças nos protocolos institucionais, como a introdução de indução com basiliximab e uso de azitromicina profilática, apesar de estes fatos não afetarem nos níveis de tacrolimo ⁽⁴⁷⁾. Ainda assim, estes

resultados sugerem que a análise da variabilidade dos níveis séricos de tacrolimo possa estar associada à incidência de DCE ao longo do tempo.

Em 2013, Chiang et al. avaliaram 99 pacientes transplantados de pulmão e mostraram uma correlação entre valores de desvio padrão dos níveis séricos de tacrolimo e desenvolvimento de rejeição celular aguda nos primeiros 90 dias de transplante pulmonar, com um aumento de risco de 23% de RCA para cada aumento de 1 unidade de valor de DP ⁽⁴⁸⁾.

Em 2018, com este trabalho já em andamento, foi publicado o primeiro estudo que avaliou o conceito de tempo no alvo terapêutico de níveis séricos de tacrolimo com desenvolvimento de DCE. Foram incluídos pacientes transplantados de pulmão do centro de Transplante da Universidade de Pittsburgh, de agosto de 2010 a agosto de 2013, durante o primeiro ano após o procedimento, em uso de tacrolimo. Foram excluídos pacientes que fizeram uso de ciclosporina ou belatacept em qualquer momento o estudo. Este estudo teve como desfecho primário o desenvolvimento de RCA, sendo a análise de DCE um desfecho secundário. Os níveis séricos alvo de tacrolimo foram de 12 a 15 ng/mL nos primeiros 6 meses e de 10 a 12 ng/mL no restante do primeiro ano. Os valores de TAT foram medidos pelo método de Rosendaal, sendo os pacientes agrupados em valores acima e abaixo de 30%. Foram analisados 292 pacientes. O TAT médio foi de 20,7%, sendo que apenas 61 pacientes apresentaram TAT acima de 30%. O aumento de 10% em valores de TAT foi associado com menor probabilidade de RCA em graduação mais intensa ao longo do primeiro ano, além de diminuir probabilidade de desenvolvimento de DCE,

mortalidade e infecção no período. Houve melhor correlação entre os valores de TAT do que desvio padrão com RCA ⁽⁴⁹⁾.

Não foram encontrados na literatura, estudos em transplante de pulmão que avaliaram TAT e uso de ciclosporina, ou análise por um período mais longo que 12 meses. Outro ponto relevante é a ausência da análise multidimensional por parte da equipe médica em relação aos níveis séricos dos inibidores de calcineurina, ao invés da consideração dos mesmos, de forma isolada. Isto é particularmente relevante, uma vez que as decisões clínicas levam em consideração não apenas os níveis séricos, mas também as condições em que eles foram obtidos, como a concomitância de processos infecciosos, por exemplo.

Desta forma, embora existam indícios que a variabilidade dos níveis de tacrolimo possa estar associada à incidência de DCE, análises similares quanto ao uso de ciclosporina ou ainda uma abordagem mais abrangente, considerando a avaliação multidimensional da equipe médica, nunca foram estudadas em pacientes transplantados pulmonares.

3 HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

A principal hipótese do estudo é que o tempo em que o paciente permaneceu no alvo terapêutico do inibidor de calcineurina tem associação com a incidência de disfunção crônica do enxerto e rejeição aguda do enxerto.

4 OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

O objetivo primário do presente estudo é avaliar a correlação do tempo em que os pacientes transplantados de pulmão permanecem no alvo terapêutico de inibidores de calcineurina de acordo com a percepção da equipe e/ou de acordo com o nível sérico absoluto, com o desenvolvimento de rejeição aguda e disfunção crônica do enxerto.

Objetivos secundários:

- Determinar a prevalência de DCE nos pacientes transplantados em nosso serviço.
- Avaliar associação entre complicações infecciosas e DCE.
- Avaliar associação entre uso de imunossupressores e DCE.

5 MÉTODOS

5 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, baseado em análise de prontuário. Todos os pacientes transplantados no serviço de transplante pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas Universidade de São Paulo, de janeiro de 2003 a outubro de 2016 foram avaliados para inclusão. O período de avaliação para coleta de dados de cada paciente foi variado, sendo iniciado na data do transplante até um dos seguintes eventos:

- Momento da coleta dos dados (iniciado em novembro de 2016, com os pacientes transplantados em 2003);
- Data do óbito do paciente;
- Data do retransplante;
- Data do início da DCE.

Os dados foram subdivididos em períodos analisados: de 0 a 6 meses do procedimento; de 6 meses a 1 ano; de 0 a 1 ano; de 1 a 5 anos; > 5 anos; período total de avaliação. Foi contabilizado o número de visitas em cada período, sendo que em nosso serviço o protocolo de consultas é fixo: nos primeiros 3 meses após o transplante, o paciente vem em consulta ambulatorial a cada 7 a 14 dias; após o terceiro mês até o final do primeiro ano, as consultas são mensais; a partir do segundo ano, as visitas

ambulatoriais são a cada 60 dias, e a partir do terceiro ano, trimestrais. São realizadas consultas extras conforme evolução clínica.

Foram analisadas as espirometrias realizadas a cada consulta, bem como análise de broncoscopia, LBA e biópsia transbrônquicas, de acordo com o protocolo institucional. A rotina de seguimento ambulatorial do serviço inclui coleta de exames sanguíneos, espirometria e radiografia de tórax a cada consulta. No primeiro ano do transplante é realizada broncoscopia de vigilância com coleta de LBA e biópsia transbrônquica com 2 semanas, 6 semanas, 3 meses, 6 meses e 12 meses após o transplante. A depender da presença de RCA, é realizada broncoscopia adicional ao longo do nono mês pós transplante. Caso o paciente apresente piora de função pulmonar ou piora clínica, são realizadas broncoscopias adicionais.

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes que realizaram transplante pulmonar uni ou bilateral no serviço de transplante pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo, de janeiro de 2003 a outubro de 2016, em uso de ciclosporina ou tacrolimo, e que iniciaram seguimento ambulatorial após a primeira alta depois do transplante.

5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com perda de seguimento ambulatorial; pacientes sem dados suficientes em prontuário; pacientes que suspenderam uso de inibidores de calcineurina após o transplante. Pacientes submetidos a retransplante foram censurados no momento do segundo transplante.

5.3 VARIÁVEIS COLETADAS DOS PRONTUÁRIOS

5.3.1 Demográficas

- Sexo
- Data de nascimento
- Data do transplante
- Doença de base
- Tipo de transplante (unilateral ou bilateral)
- Data de óbito
- Causa do óbito
- Data de retransplante

5.3.2 Tratamentos utilizados

- Tipo de indução (metilprednisolona e/ou basiliximab)
- Tipo de inibidor de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina) e dose do medicamento utilizado em cada consulta ambulatorial
- Necessidade de troca de inibidor de calcineurina, data e motivo da troca
- Presença de terceiro imunossupressor (micofenolato sódico, micofenolato mofetila ou azatioprina)
- Uso de azitromicina e momento da introdução (se antes ou depois do desenvolvimento de DCE)
- Uso de medicamentos que interagem com níveis séricos de inibidores de calcineurina (diltiazem, itraconazol, voriconazol, fluconazol)
- Uso de inibidores de mTOR (everolimo ou sirolimo), motivo e momento da introdução (se antes ou depois do desenvolvimento de DCE)

5.3.3 Dados laboratoriais

- Valor do nível sérico do inibidor de calcineurina utilizado. O protocolo institucional recomenda a coleta do nível sérico após 12 horas da última tomada do medicamento. Foram coletados apenas os valores ambulatoriais de níveis séricos dos

medicamentos. A rotina de coleta do serviço ocorre a cada consulta ambulatorial, além de coleta extra uma semana após o ajuste da dose do medicamento.

5.3.4 Dados microbiológicos

- Necessidade de tratamento para CMV, número de tratamentos e data do primeiro tratamento realizado, em cada período analisado
- Presença de infecção bacteriana com necessidade de internação para início ou tratamento total, em cada período analisado
- Presença de infecção viral não CMV, em cada período analisado
- Presença de infecção fúngica com necessidade de tratamento, em cada período analisado
- Presença de colonização e/ou infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia* sp, e *Klebsiela pneumoniae* produtora de carbapenemase, sendo considerado positivo quando presente em cultura de LBA, em cada período analisado

Para infecções bacterianas, fúngicas e virais não-CMV, foi considerada infecção como presente ou ausente independente do número de eventos em cada período.

5.3.6 Dados de anatomia patológica

Resultado de biópsias pulmonares, tanto as transbrônquicas quanto as realizadas eventualmente a céu aberto. A partir de 29/04/08, a descrição dos achados referentes à rejeição aguda celular do enxerto pulmonar em nosso serviço passou a seguir a padronização do último consenso da ISHLT de 2007; até então, era utilizada a padronização da ISHLT de 1996 ⁽¹⁸⁾.

Foi considerado no estudo o evento de RCA presente que necessitou de tratamento com pulsoterapia com corticoesteróide ou timoglobulina, em cada período analisado. Foi considerado também o tempo até o primeiro evento e número de eventos em cada período analisado.

5.3.7 Funcionais

- Evolução da prova de função pulmonar. Todas as espirometrias realizadas por cada paciente foram analisadas, considerando-se o valor médio de CVF, VEF₁ e fluxo expiratório forçado médio na faixa intermediária da CVF, isto é, entre 25 e 75% da curva de CVF (FEF_{25-75%}) das três melhores espirometrias do paciente como referência ⁽⁵⁰⁾.

Os pacientes foram divididos então em três grupos:

- 1- Ausência de DCE, quando apresentaram valores espirométricos acima de 90% da média dos 3 melhores VEF₁, e acima de 75% dos 3 melhores valores de FEF_{25-75%}, por no mínimo 3 meses consecutivos

- 2- DCE potencial, quando apresentaram valores espirométricos entre 81% e 90% da média dos 3 melhores VEF_1 , e/ou abaixo de 75% dos 3 melhores valores de $FEF_{25-75\%}$, por no mínimo 3 meses consecutivos; ou quando apresentaram valores espirométricos entre 81% e 90% da média dos 3 melhores VEF_1 , e/ou abaixo de 75% dos 3 melhores valores de $FEF_{25-75\%}$
- 3- DCE, quando apresentaram valores espirométricos abaixo de 80% da média dos 3 melhores VEF_1 por no mínimo 3 meses consecutivos; ou quando apresentar valores espirométricos abaixo de 80% da média dos 3 melhores VEF_1 , excluídas outras causas prováveis (ex. estenose de anastomose brônquica)

Os pacientes com DCE foram classificados em SBO, quando apresentaram relação VEF_1/CVF menor que 0,7. Pela dificuldade de realização de pletismografia em todos os pacientes foi considerada Síndrome Restritiva do Enxerto quando apresentaram relação VEF_1/CVF normal com queda de CVF abaixo de 80% da média dos 3 melhores valores de CVF.

5.3.7 Radiológicas

Foi realizada análise dos laudos de tomografia de tórax realizados por radiologista especializado quanto à presença de alterações compatíveis com DCE. As alterações consideradas compatíveis foram: dilatação brônquica segmentar e subsegmentar, espessamento brônquico, sinais de

aprisionamento aéreo, atenuação em mosaico, infiltrado peribroncovascular, espessamento septal, redução de volume pulmonar (doença restritiva do enxerto), aumento do volume pulmonar (SBO). Foram consideradas para análise alterações compatíveis com DCE como presentes ou ausentes, em qualquer momento da avaliação, sendo associadas aos achados funcionais.

5.4 CÁLCULO DO TAT

O cálculo do tempo no alvo terapêutico foi feito pela fração de exames na faixa terapêutica. Sendo **n** o número de exames dentro da faixa, **t** o número total de exames, o TAT foi calculado com a fórmula: $(n / t) * 100$, sendo expresso em porcentagem.

Foram realizadas duas análises: o TAT exame e o TAT equipe.

- TAT exame: calculado de acordo com o resultado do exame dentro do valor de referência do serviço (quadro 2) para o tempo de transplante realizado e sua relação de acordo com o número de exames realizados em determinado período de tempo;
- TAT equipe: calculado de acordo com a manutenção da dose de imunossupressão pela equipe, independente do resultado do exame e sua relação de acordo com o número de exames realizados em determinado período de tempo.

Por exemplo, caso o paciente tenha realizado 10 visitas ao hospital com dosagem de exames em todas, e destas visitas apresentava 5

dosagens dentro do valor de referência, porém com ajuste de dose de medicação em 4 visitas a critério médico, foi considerado TAT exame de 50% e TAT equipe de 60%.

O tempo em que o paciente permaneceu acima do nível de referência foi considerado como tempo acima do alvo de acordo com o exame. Caso a equipe tenha considerado necessidade de redução da imunossupressão foi considerado tempo acima do alvo de acordo com a equipe.

Foi considerado como tempo em imunossupressão total a soma entre TAT e tempo acima do alvo.

A percepção da equipe em considerar o nível adequado mesmo quando diferente da faixa terapêutica, mantendo a dose do medicamento, pode acontecer por diversos fatores como: coleta inadequada do exame (após ingestão imediata da medicação, não respeitando o intervalo de vale); piora da função renal; interação medicamentosa; sintomas gastrointestinais que interfiram na absorção da medicação; presença de neoplasia que necessite de uma imunossupressão mais branda durante o seguimento para melhor controle e tratamento.

As medidas de TAT tanto da equipe, quanto do exame, foram realizadas até o momento da DCE (determinado por critérios espirométricos), ou até o momento da coleta de dados, caso o paciente não tenha evoluído com DCE.

5.5 NÍVEL SÉRICO DE INIBIDOR DE CALCINEURINA

Foi calculada a média do inibidor de calcineurina usado para cada paciente, para correlação com o desenvolvimento ou não de DCE. Foi considerado o período de 1 a 5 anos para cada inibidor, pelo fato de neste período o alvo terapêutico ser o mesmo, sendo excluídos desta sub análise pacientes que trocaram o tipo de imunossupressor ou necessitaram de redução do nível alvo (por uso de inibidor da mTOR, ou neoplasia).

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos foram apresentados sob a forma de média e desvio padrão, enquanto os dados categóricos foram apresentados sob a forma de proporção. A comparação dos dados categóricos entre grupos foi realizada com teste exato de Fisher. Já os dados contínuos foram comparados entre os diferentes tempos ou grupos (equipe e exame) com teste t de Student ou análise de variância com correção de Bonferroni, conforme apropriado. A análise de correlação entre as variáveis contínuas foi realizada através do método de Pearson. A descrição da ocorrência de eventos ao longo do tempo foi feita através de curvas de Kaplan Meier, condicional a primeira alta hospitalar. Na existência de diferentes grupos, a comparação entre curvas foi feita com o teste de log-rank. A associação entre o TAT e a ocorrência de DCE ao longo do tempo foi verificada através

de análise univariada e multivariada utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox. Variáveis com valores de $p < 0,1$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

5.7 CONSENTIMENTO E APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

Pela natureza e desenho do nosso estudo, sendo sem intervenção, sem risco adicional ao paciente, não sendo realizado nada além da rotina de cuidado diário, foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nenhum dado de identificação pessoal dos pacientes foi disponibilizado. Não houve nenhum risco para os pacientes em estudo, por se tratar de um levantamento de informações arquivadas sobre pacientes que já tiveram desfecho. Toda investigação seguiu padrões de anonimato e a publicação dos resultados seguiu as normas éticas da prática científica. Os autores assumiram o compromisso de garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa. Aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa sob o número 1.854.947.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

A disposição dos pacientes no estudo pode ser vista na Figura 4.

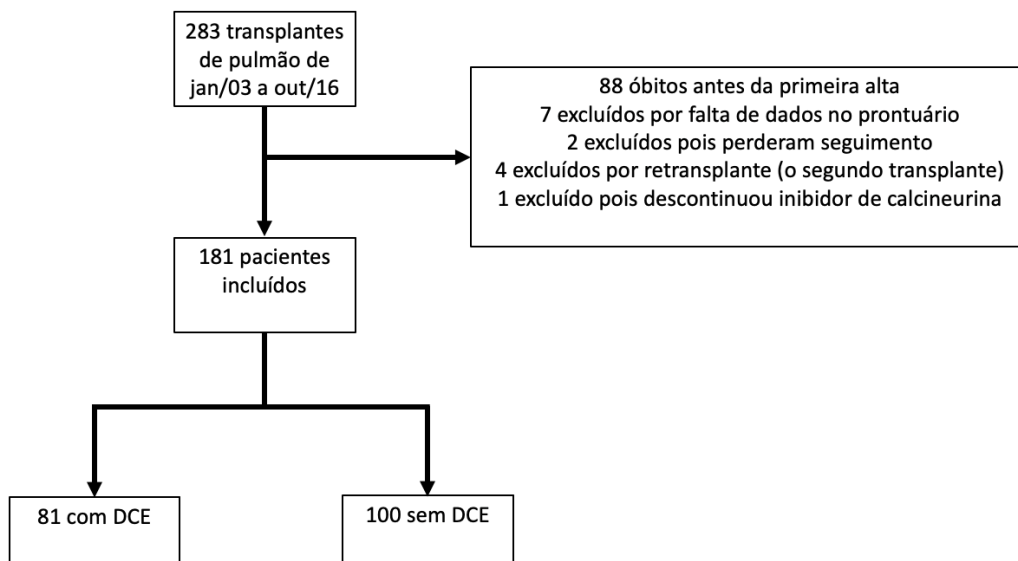


Figura 4 - Disposição dos pacientes no estudo

Foram analisados 181 pacientes no período, com uma discreta predominância no sexo masculino (56,9%) e média de idade de 39,2 anos no momento de realização do transplante pulmonar. Os dados demográficos estão exibidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados demográficos do estudo

N analisado	181
Idade média em anos (+- DP)	39,2 (15,2)
Sexo masculino (n, %)	103 (56,9%)
Doença de base (n,%)	
Fibrose cística	54 (29,8)
Bronquiectasias não FC	47 (26)
Pneumopatia fibrosante	25 (13,8)
DPOC	34 (18,8)
Miscelânea *	21 (11,6)
Tipo de transplante	
Unilateral (%)	26 (14,4)
Bilateral (%)	155 (85,6)
Tempo médio de seguimento em anos (+- DP)	6,19 (3,66)
Indução	
Metilprednisolona (%)	51 (28,2)
Metilprednisolona + Basiliximab (%)	130 (71,8)
Inibidor de Calcineurina inicial (n, %)	
Tacrolimo	122 (67,4)
Ciclosporina	59 (32,6)
Uso de inibidor da mTOR prévio à DCE (n,%)	35 (19,3)

Dados foram expressos em porcentagem (%) e em média \pm desvio padrão. n: número de pacientes. FC: fibrose cística. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. DCE: disfunção crônica do enxerto. Miscelânea: linfangioleiomiomatose, histiocitose x, bronquiolite, disfunção crônica do enxerto, outras pneumopatias fibrosantes.

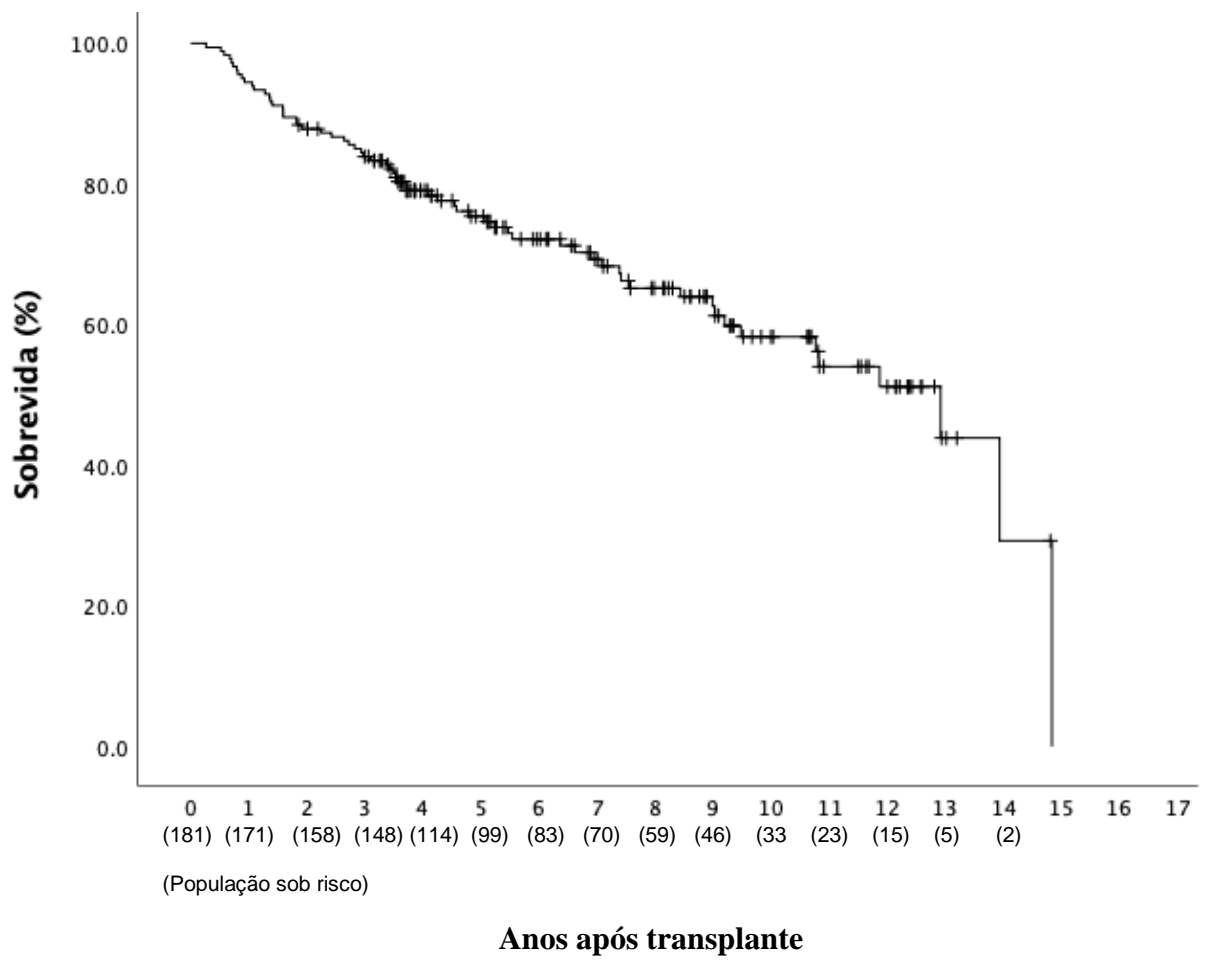
Dentre os pacientes analisados, 81 evoluíram com DCE (44,8%), representada principalmente por SBO (71 pacientes), e 151 pacientes apresentaram pelo menos 1 episódio de RCA durante o período analisado. Após 5 anos, 32,59% dos pacientes apresentavam critérios para DCE. Os desfechos clínicos da população estudada estão descritos na Tabela 2. A curva de sobrevida condicional a primeira alta hospitalar está exposta no Gráfico 5.

Tabela 2 - Desfechos clínicos da população estudada

DCE (n,%)	81 (44,8)
Síndrome Restritiva do Enxerto	10
Síndrome da Bronquiolite Obliterante	71
RCA* (n,%)	151 (83,4)
Óbito- causas (n,%)	64 (35,4)
DCE	21
DCE + sepse	6
RCA + sepse	2
Sepse	19
Neoplasia	5
Outras **	11

DCE: disfunção crônica do enxerto. RCA: Rejeição celular aguda. * RCA com necessidade de tratamento clínico. Outras**: rejeição vascular crônica, morte súbita, tromboembolismo pulmonar, Infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, choque hemorrágico, pericardite constrictiva, pancreatite, ferimento por arma de fogo.

Gráfico 5 - Sobrevida condicional à primeira alta hospitalar



Considerando o período a partir da primeira alta hospitalar até o final do primeiro ano de transplante, observou-se que 61,87% dos pacientes apresentaram ao menos um episódio de RCA. Foi evidenciada uma associação entre RCA e óbito e DCE e óbito, com aumento do risco relativo de 1,45 para RCA e 5,33 para DCE (Tabela 3).

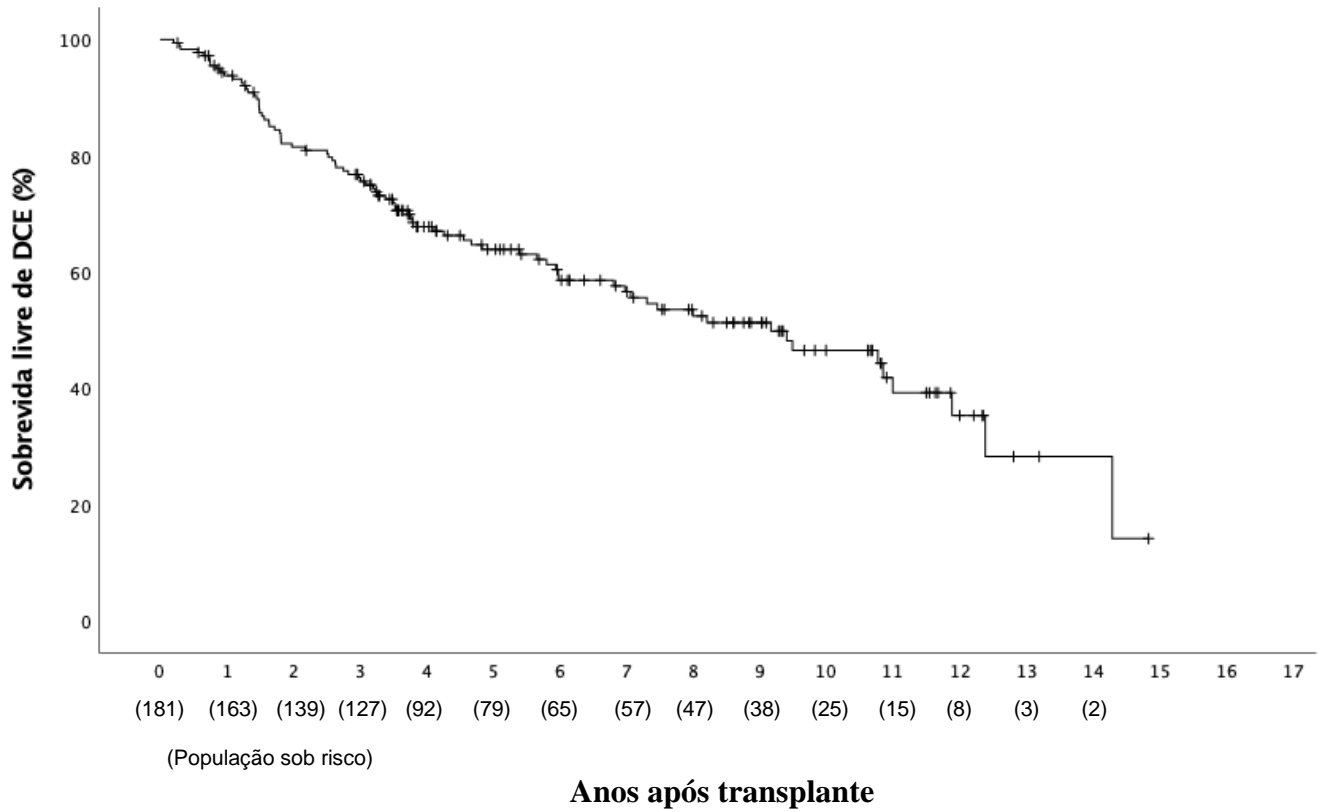
Tabela 3 - Associação entre DCE, RCA e óbito

	Hazard Ratio	IC (95%)	P
RCA	1,45	1,12-1,88	0,004
DCE	5,33	2,74-10,36	<0,001

RCA: rejeição celular aguda. DCE: disfunção crônica do enxerto

Após 5 anos de transplante, cerca de 60% dos pacientes não apresentavam critérios para DCE, conforme evidenciado no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Sobrevida Livre de DCE condicional à primeira alta hospitalar



Quando realizada a análise entre as características da população e a presença ou não de DCE (Tabela 4), foi encontrada associação entre o uso de inibidor da mTOR prévio ao aparecimento de DCE, sendo este desfecho menor no grupo que fez uso de tal medicação ($p < 0,001$). O tipo de transplante pulmonar, se uni ou bilateral, sugere uma associação com o desenvolvimento de DCE, porém sem significância estatística ($p = 0,087$).

Tabela 4 - Caracterização da população de acordo com DCE

	DCE		P
	Sim	Não	
Gênero			0,369
Masculino	43 (41,7%)	60 (58,3%)	
Feminino	38 (48,7%)	40 (51,3%)	
Indução			0,186
Metilprednisolona	27 (52,9%)	24 (47,1%)	
Metilprednisolona + Basiliximab	54 (51,5%)	76 (58,5%)	
Doença de base			0,123
FC	24 (44,4%)	30 (55,6%)	
Bronquiectasias não FC	14 (29,8%)	33 (70,2%)	
Pneumopatia fibrosante	15 (60%)	10 (40%)	
DPOC	14 (41,2%)	20 (58,8%)	
Miscelânea	14 (66,7%)	7 (33,3)	
Tipo de Transplante			0,087
Unilateral	16 (61,5%)	10 (38,5%)	
Bilateral	65 (41,9%)	90 (58,1%)	
Uso de inibidor de mTOR prévio a DCE			<0,001
Sim	4 (11,4%)	31 (88,6%)	
Não	67 (49,3%)	69 (50,7%)	
Inibidor de Calcineurina inicial			1
Tacrolimo	55 (45,1%)	67 (54,9%)	
Ciclosporina	26 (44,1%)	33 (55,9%)	
Idade	39,1 (+- 15,4)	39,2 (+-15,2)	0,982

DCE: disfunção crônica do enxerto. FC: fibrose cística. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

Para evitar associações espúrias, a avaliação de associação entre infecções e DCE foi feita com análise do período até 1 ano após o transplante, visto que a análise específica de tempo até infecção não foi realizada. Houve uma associação entre infecção por CMV nos 6 primeiros meses e desenvolvimento de DCE ($p=0,001$) e infecção viral não CMV no período de 6 meses a 1 ano ($p=0,011$). As demais infecções não apresentaram associação com o desenvolvimento de DCE (Tabelas 5 a 7).

Tabela 5 - Associação entre infecções virais e DCE

Infecção viral acordo de com o período	DCE		p
	Sim	Não	
CMV com necessidade de tratamento-0 a 6 meses (n= 181)			
Sim	36 [†] (63,2%)	21 [‡] (36,8%)	0,001
Não	45 [§] (36,3%)	79 [¶] (63,7%)	
CMV com necessidade de tratamento-6 meses a 1 ano (n= 176)			
Sim	22 (55%)	18 (45%)	0,153
Não	57 (41,9%)	79 (58,1%)	
Infecção viral não CMV-0 a 6 meses (n= 181)			
Sim	3 (33,3%)	6 (66,7%)	0,519
Não	78 (45,3%)	94 (54,7%)	
Infecção viral não CMV-6 meses a 1 ano (n= 176)			
Sim	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0,011
Não	68 (42%)	94 (58%)	

DCE: Disfunção crônica do enxerto. CMV: citomegalovírus. [†] 4 pacientes com *mismatch* previamente ao transplante (sorologia para CMV receptor negativa, doador positiva). [‡] 4 pacientes com *mismatch* previamente ao transplante (sorologia para CMV receptor negativa, doador positiva). [§] 2 pacientes com *mismatch* previamente ao transplante (sorologia para CMV receptor negativa, doador positiva). [¶] 3 pacientes com *mismatch* previamente ao transplante (sorologia para CMV receptor negativa, doador positiva).

Tabela 6 - Associação entre infecção bacteriana e DCE

	DCE		P
	Sim	Não	
Infecção bacteriana com necessidade de tratamento- 0 a 6 meses (n= 181)			
Sim	53 (46,5%)	61 (53,5%)	0,643
Não	28 (41,8%)	39 (58,2%)	
Infecção bacteriana com necessidade de tratamento- 6 meses a 1 ano (n= 176)			
Sim	35 (51,5%)	33 (48,5%)	0,213
Não	44 (40,7%)	64 (59,3%)	
Colonização por Pseudomonas- 0 a 6 meses (n= 181)			
Sim	24 (50%)	24 (50%)	0,403
Não	57 (42,9%)	76 (57,1%)	
Colonização por Pseudomonas- 6 meses a 1 ano (n= 176)			
Sim	14 (48,3%)	15 (51,7%)	0,838
Não	65 (44,2%)	82 (55,8%)	
Colonização por Burkholderia- 0 a 6 meses (n= 181)			
Sim	3 (60%)	2 (40%)	0,658
Não	78 (44,3%)	98 (55,7%)	
Colonização por Burkholderia- 6 meses a 1 ano (n= 176)			
Sim	1 (50%)	1 (50%)	1
Não	78 (44,8%)	96 (55,2%)	
Colonização por KPC- 0 a 6 meses (n= 181)			
Sim	0	3 (100%)	0,254
Não	81 (45,5%)	97 (54,5%)	
Colonização por KPC- 6 meses a 1 ano (n= 176)			
Sim	0	2 (100%)	0,502
Não	79 (45,4%)	95 (54,6%)	

DCE: Disfunção crônica do enxerto. KPC: Klebsiela produtora de carbapenemase

Tabela 7 - Associação entre infecção fúngica e DCE

	DCE		P
	Sim	Não	
Infecção fúngica - 0 a 6 meses (n= 181)			
Sim	19 (40,4%)	28 (59,6%)	0,501
Não	62 (46,3%)	72 (53,7%)	
Infecção fúngica - 6 meses a 1 ano (n= 176)			
Sim	17 (56,7%)	13 (43,3%)	0,165
Não	62 (42,5%)	84 (57,5%)	

DCE: Disfunção crônica do enxerto.

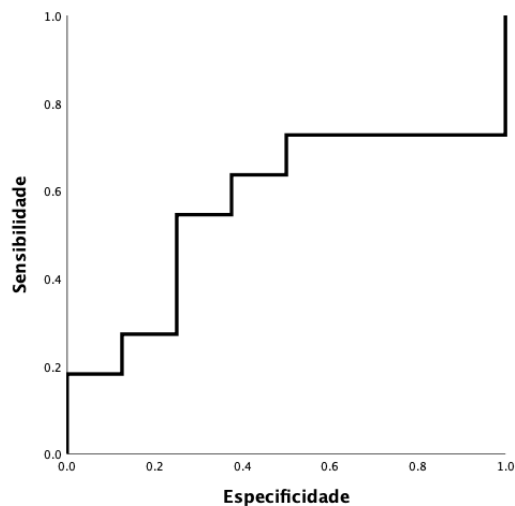
O tacrolimo foi utilizado como inibidor de calcineurina inicial em 122 pacientes (67,4% dos casos). Dos pacientes que utilizaram inicialmente tacrolimo, três trocaram o esquema para ciclosporina (1 por gastropatia, 1 por hepatopatia e 1 por motivo ignorado). Três outros pacientes necessitaram de troca de tacrolimo para ciclosporina e posteriormente retornaram ao uso de tacrolimo (1 por disfunção crônica do enxerto, 1 por descompensação de diabetes mellitus (DM) e 1 por pancreatite). Dos 59 pacientes que iniciaram uso de ciclosporina após o transplante, 42 pacientes trocaram o esquema para tacrolimo (24 por rejeição celular aguda, 7 por disfunção crônica do enxerto, 4 por perda funcional, 2 por doença linfoproliferativa, 2 por leucoencefalopatia posterior reversível, 1 por CMV persistente, 1 por efeitos colaterais e 1 por descompensação do DM).

Não foi evidenciada relação entre a média do nível de tacrolimo ou ciclosporina no período de 1 a 5 anos com o desenvolvimento de DCE (Tabela 8). Não foi encontrado também um valor de corte do nível de ambas as medicações associado ao desenvolvimento de DCE (Gráficos 7 e 8).

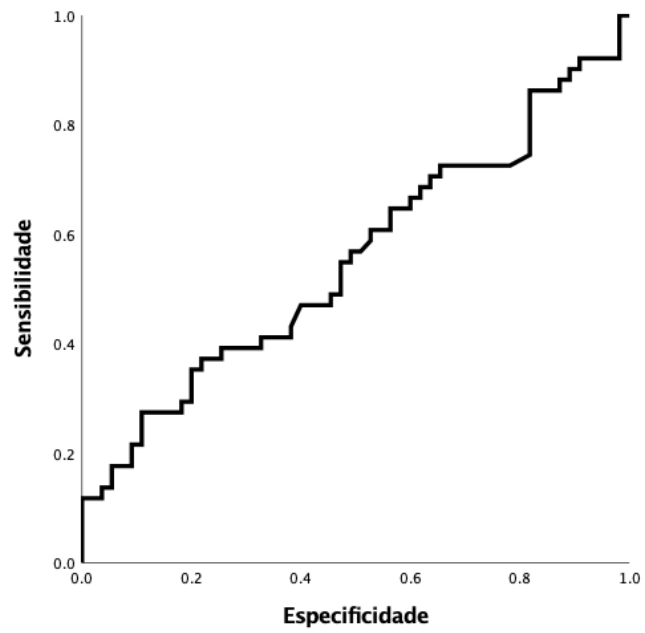
Tabela 8 - Associação entre média nCYA e nFK e DCE

	DCE	Ausência de DCE	P
Média nCyA, n	227,08 (11)	221,45 (8)	0,672
DP (+-)	32,09	21,37	
Média nFK, n	10,07 (51)	9,65 (55)	0,094
DP (+-)	1,97	0,99	

DCE: disfunção crônica do enxerto. N: número de pacientes. nCYA: nível de ciclosporina. nFK: nível de tacrolimo. DP: desvio padrão.

Gráfico 7 - Curva ROC de média de nível de ciclosporina e DCE

Área sobre a curva: 0,568

Gráfico 8 - Curva ROC de média de nível de tacrolimo e DCE

Área sobre a curva: 0,554

A equipe consistentemente considerou os pacientes com maior tempo dentro do alvo terapêutico em relação ao exame em todos os períodos analisados (Tabela 9).

Tabela 9 - Diferença entre TAT exame e TAT equipe de acordo com o tempo

Período	TAT exame	TAT equipe	p
0 a 6 meses- média (+- DP)	26,19 (16,38)	42,77 (20,33)	<0,001
6 meses a 1 ano- média (+- DP)	23,94 (16,37)	50,26 (20,89)	<0,001
1 a 5 anos- média (+- DP)	29,3 (13,93)	59,63 (14,68)	<0,001
> 5 anos- média (+- DP)	32,24 (19,31)	67,32 (19,21)	0,033
Tempo total	27,61 (10,27)	52,41 (13,89)	<0,001

TAT: tempo no alvo terapêutico. Valores expressos em porcentagem de tempo. DP: desvio padrão

Com exceção do período de 0 a 6 meses, a equipe considerou os pacientes com níveis acima do alvo terapêutico como estando dentro do alvo (Tabela 10).

Tabela 10 - Diferença entre tempo acima do alvo de acordo com exame e equipe de acordo com o tempo

Período	Tempo acima exame	Tempo acima equipe	p
0 a 6 meses- média (+- DP)	31,57 (18,92)	32,12 (17,15)	<0,001
6 meses a 1 ano- média (+- DP)	35,19 (20,46)	24,81 (17,44)	<0,001
1 a 5 anos- média (+- DP)	40,94 (18,19)	21,28 (11,82)	<0,001
> 5 anos- média (+- DP)	29,62 (19,73)	18,12 (14,53)	<0,001
Tempo total	35,53 (12,66)	25,1 (10,58)	<0,001

Valores expressos em porcentagem de tempo. DP: desvio padrão

O tempo de imunossupressão total (tempo dentro do alvo e tempo acima do alvo) foi maior de acordo com a equipe em relação ao exame em todos os períodos analisados (Tabela 11).

Tabela 11 - Diferença entre tempo em imunossupressão total de acordo com exame e equipe de acordo com o tempo

Período	Tempo imunossupressão total exame	Tempo imunossupressão total equipe	p
0 a 6 meses- média (+- DP)	57,77 (22,12)	74,9 (17,57)	<0,001
6 meses a 1 ano- média (+- DP)	58,8 (24,05)	74,65 (19,32)	<0,001
1 a 5 anos- média (+- DP)	70,24 (16,69)	80,91 (10,68)	<0,001
> 5 anos- média (+- DP)	61,86 (20,16)	85,44 (11,28)	0,149
Tempo total	63,14 (15,84)	77,52 (11,58)	<0,001

Valores expressos em porcentagem de tempo. DP: desvio padrão

Foi realizada análise univariada entre os valores de TAT, tempo acima do alvo e tempo em imunossupressão total com o tempo até desenvolvimento de DCE, por período. Foram evidenciados como fatores protetores nos primeiros 6 meses, o tempo em imunossupressão total de acordo com equipe ($p= 0,012$); de 6 meses a 1 ano, o TAT equipe ($p= 0,045$) e tempo em imunossupressão total de acordo com equipe ($p= 0,028$); no primeiro ano, o tempo em imunossupressão total de acordo com equipe ($p= 0,002$); de 1 a 5 anos, o TAT equipe ($p= 0,045$); no período maior que 5 anos, o TAT equipe ($p= 0,045$); e no tempo total, o TAT exame ($p <0,001$), o TAT equipe ($p <0,001$) e o tempo em imunossupressão total de acordo com equipe ($p <0,001$). Foram evidenciados como fatores de risco para o desenvolvimento de DCE, o tempo acima do alvo de acordo com o exame e com a equipe no período de 1 a 5 anos ($p= 0,003$ e $p= 0,011$ respectivamente); o tempo acima do alvo de acordo com o exame e com a equipe no período > 5 anos ($p= 0,003$ e $p 0,011$ respectivamente); o tempo acima do alvo de acordo com a equipe no período total ($p= 0,002$). Tais resultados são evidenciados nas Tabelas 12 a 17.

Tabela 12 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- de 0 a 6 meses após o transplante

	Hazard Ratio	IC (95%)	p
TAT exame	0,988	0,974-1,002	0,088
Tempo acima do alvo de acordo com o exame	0,997	0,986-1,009	0,608
Tempo em imunossupressão total de acordo com o exame	0,99	0,98-1,001	0,063
TAT equipe	0,994	0,982-1,006	0,325
Tempo acima do alvo de acordo com a equipe	0,992	0,979-1,006	0,279
Tempo em imunossupressão total de acordo com a equipe	0,983	0,969-0,996	0,012

TAT: tempo no alvo terapêutico. IC: intervalo de confiança

Tabela 13 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- de 6 meses a 1 ano após o transplante

	Hazard Ratio	IC (95%)	p
TAT exame	0,993	0,979-1,007	0,315
Tempo acima do alvo de acordo com o exame	1,006	0,995-1,018	0,291
Tempo em imunossupressão total de acordo com o exame	1,001	0,991-1,011	0,868
TAT equipe	0,988	0,977-1	0,045
Tempo acima do alvo de acordo com a equipe	1,001	0,987-1,015	0,919
Tempo em imunossupressão total de acordo com a equipe	0,986	0,974-0,999	0,028

TAT: tempo no alvo terapêutico. IC: intervalo de confiança

Tabela 14 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- de 0 a 1 ano após o transplante

	Hazard Ratio	IC (95%)	p
TAT exame	0,988	0,97-1,006	0,184
Tempo acima do alvo de acordo com o exame	0,999	0,984-1,014	0,886
Tempo em imunossupressão total de acordo com o exame	0,991	0,978-1,005	0,227
TAT equipe	0,988	0,973-1,004	0,135
Tempo acima do alvo de acordo com a equipe	0,99	0,972-1,009	0,309
Tempo em imunossupressão total de acordo com a equipe	0,972	0,954-0,99	0,002

TAT: tempo no alvo terapêutico. IC: intervalo de confiança

Tabela 15 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- de 1 a 5 anos após o transplante

	Hazard Ratio	IC (95%)	p
TAT exame	0,982	0,959-1,005	0,129
Tempo acima do alvo de acordo com o exame	1,024	1,008-1,04	0,003
Tempo em imunossupressão total de acordo com o exame	1,016	1-1,033	0,055
TAT equipe	0,98	0,961-1	0,045
Tempo acima do alvo de acordo com a equipe	1,032	1,007-1,056	0,011
Tempo em imunossupressão total de acordo com a equipe	0,998	0,97-1,027	0,909

TAT: tempo no alvo terapêutico. IC: intervalo de confiança

Tabela 16 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- mais que 5 anos após o transplante

	Hazard Ratio	IC (95%)	p
TAT exame	0,989	0,956-1,023	0,512
Tempo acima do alvo de acordo com o exame	1,025	0,99-1,06	0,159
Tempo em imunossupressão total de acordo com o exame	1,011	0,979-1,043	0,514
TAT equipe	0,967	0,939-0,997	0,031
Tempo acima do alvo de acordo com a equipe	1,055	1,016-1,095	0,005
Tempo em imunossupressão total de acordo com a equipe	0,982	0,932-1,034	0,486

TAT: tempo no alvo terapêutico. IC: intervalo de confiança

Tabela 17 - Associação entre tempo em imunossupressão e tempo até DCE- tempo total após o transplante

	Hazard Ratio	IC (95%)	p
TAT exame	0,951	0,925-0,978	<0,001
Tempo acima do alvo de acordo com o exame	1,007	0,988-1,028	0,465
Tempo em imunossupressão total de acordo com o exame	0,984	0,966-1,002	0,086
TAT equipe	0,939	0,92-0,958	<0,001
Tempo acima do alvo de acordo com a equipe	1,048	1,018-1,078	0,002
Tempo em imunossupressão total de acordo com a equipe	0,938	0,919-0,957	<0,001

TAT: tempo no alvo terapêutico. IC: intervalo de confiança

Na análise multivariada, o TAT equipe no tempo total e o tempo em imunossupressão total de acordo com a equipe no tempo total se mostraram mais fortemente como fatores protetores contra DCE (Tabela 18). Os valores absolutos dos níveis séricos não mantiveram a significância inicialmente encontrada na análise univariada.

Tabela 18 - Análise multivariada entre tempo imunossupressão e tempo até DCE

	Hazard Ratio	IC (95%)	p
TAT equipe no tempo total	0,957	0,932-0,984	0,002
Tempo em imunossupressão total de acordo com a equipe no tempo total	0,965	0,935-0,995	0,023

TAT: tempo no alvo terapêutico. IC: intervalo de confiança

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que avaliou os valores de TAT, considerando tanto tacrolimo quanto ciclosporina, com evolução para DCE, tanto em valores absolutos quanto como em consequência da análise multidimensional por parte da equipe médica.

O principal achado do estudo foi demonstrar que a avaliação multidimensional tem uma maior associação como fator protetor para o desenvolvimento de DCE em comparação com a análise unidimensional do nível sérico. Consistentemente, a percepção da equipe de que o paciente estava dentro do alvo terapêutico foi maior do que o sugerido pelo valor absoluto dos níveis séricos dos inibidores de calcineurina. Diversos fatores influenciam esta análise multidimensional; dentre eles, o cuidado individualizado com o paciente, avaliando características clínicas e laboratoriais, tais como presença disfunção renal no momento da consulta, histórico de aderência ao tratamento, análise de valores de níveis séricos anteriores e evolução funcional.

Nossos dados reforçam a hipótese de que o controle adequado dos níveis de inibidores de calcineurina está associado com o desenvolvimento de DCE. Ensor et al. ⁽⁴⁹⁾ demonstraram em um estudo retrospectivo que o tempo no alvo terapêutico de tacrolimo foi associado com redução de rejeição celular aguda, disfunção crônica do enxerto, mortalidade e infecções. No entanto, tal estudo avaliou os desfechos apenas no primeiro

ano após transplante, excluindo pacientes que fizeram uso de ciclosporina. Neste mesmo estudo de Ensor et al., que avaliou 292 pacientes, a média da porcentagem de TAT foi de 20,7%, resultado similar ao nosso estudo, que mostrou média de porcentagem do TAT exame de 26,19% nos 6 primeiros meses e de 23,94% no período de 6 meses a 1 ano. Já segundo a avaliação da equipe, nosso estudo demonstrou uma média de porcentagem do TAT equipe de 42,77% nos 6 primeiros meses e 50,26% de 6 meses a 1 ano, valores significativamente mais altos em relação ao TAT exame. Mesmo na análise de tempo total do estudo, os valores da média de porcentagem do TAT exame e equipe foram de 27,61% e 52,41% respectivamente. Pela análise multivariada, o TAT equipe no tempo total foi o que mais fortemente se mostrou como fator protetor contra DCE, ressaltando mais uma vez a importância da avaliação da equipe médica frente ao resultado do exame e não apenas a análise do valor em si. Estudo recente de Baker et al. ⁽⁵¹⁾ mostrou um TAT exame de 34,9% nos primeiros 30 dias após transplante cardíaco. No entanto, este estudo avaliou um período precoce do uso de tacrolimo, com os pacientes ainda em regime hospitalar e não foi capaz de associar valores de TAT com desfecho clínico. Um estudo de Santeusano et al. ⁽⁵²⁾ avaliou 47 pacientes transplantados de intestino, com TAT exame médio de 30,2% no primeiro ano. Foi evidenciado que decréscimos no valor médio de TAT se relacionou a pior desfecho clínico, tanto de RCA quanto de disfunção do enxerto. Tais achados sugerem que a monitorização de TAT deve ser realizada por um período mínimo de um ano para melhor controle de desfechos clínicos desfavoráveis após transplante de órgão sólido.

O achado de tempo acima do alvo terapêutico como fator de risco para o desenvolvimento de DCE poderia, em contrapartida, estar relacionado com maior risco de infecções; todavia o desenho do nosso estudo, não tendo controlado o momento de cada infecção, não permitiu avaliar de forma adequada esta hipótese.

Ao contrário da literatura ⁽⁹⁾, onde a principal indicação para transplante pulmonar é DPOC seguida de fibrose pulmonar e fibrose cística, as principais indicações de transplante pulmonar em nosso centro foram respectivamente fibrose cística (29,8%), seguida por bronquiectasias não FC (26%), DPOC (18,8%) e fibrose pulmonar (13,8%). A alta prevalência de bronquiectasias não FC em nosso serviço pode ser reflexo da alta prevalência de tuberculose no país e controle inadequado de infecções respiratórias na infância, além de nosso centro se tratar de um centro de referência nacional no tratamento de bronquiectasias ^(53, 54).

O número de transplantes bilaterais em nosso centro foi maior em comparação aos unilaterais (85,6% vs. 14,4%), resultado semelhante aos encontrados no registro da ISHLT (81,44% vs. 18,55%) ⁽⁹⁾. Considerando que doenças supurativas como fibrose cística e bronquiectasias não fibrose cística são indicadoras do transplante bilateral e que, atualmente, o transplante unilateral é reservado principalmente para doenças como fibrose pulmonar e DPOC, o fato do nosso centro transplantar em sua maioria doenças supurativas (55,8% dos casos) corrobora a proporção encontrada de transplantes bilaterais.

Nosso estudo sugere uma associação entre o tipo de transplante (uni ou bilateral) com o desenvolvimento de DCE, porém sem significância estatística. Puri et al. realizaram, em 2015, um levantamento de diversos estudos comparando transplante unilateral e bilateral, demonstrando que o transplante unilateral foi um fator de risco para o desenvolvimento de DCE, apesar deste achado não ser consistente em todos os estudos avaliados ⁽⁵⁵⁾.

O tipo de indução que prevaleceu em nosso estudo foi a associação de metilprednisolona com basiliximabe (antagonista da IL-2), presente em 71,8% dos casos. Anteriormente a 2013, nosso centro tinha como protocolo a indução com ambas as medicações apenas para doenças supurativas, sendo as demais induzidas com metilprednisolona isoladamente. Desde então, o protocolo institucional preconiza a administração de ambas as drogas para a indução ao procedimento de transplante. Dados da ISHLT ⁽⁹⁾ mostram que, em 2018, 71,2% dos pacientes receberam indução com antagonista da IL-2 e este número vem crescendo a cada ano.

O inibidor de calcineurina mais utilizado inicialmente em nosso centro foi o tacrolimo (67,4%). Houve uma mudança de protocolo institucional em 2010 e 2015. A partir de 2010, a ciclosporina foi utilizada preferencialmente para pacientes com fibrose cística, pelo menor potencial diabetogênico ⁽⁵⁶⁾, e o tacrolimo iniciado para os demais pacientes. A troca de imunossupressor era considerada quando o paciente apresentava intolerância à medicação ou síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível. Nos pacientes que faziam uso de ciclosporina, em casos de rejeição celular aguda (mais que dois episódios) ou quando ocorria evolução para DCE, o inibidor de

calcineurina era trocado por tacrolimo. Por questões de custo das medicações, desde 2015 a ciclosporina é iniciada para todos os pacientes e a troca para tacrolimo é realizada em casos de RCA (mais que dois episódios), síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, intolerância ao uso do tacrolimo e DCE. Considerando que a monitorização dos níveis séricos dos inibidores de calcineurina ocorre frequentemente, independente de qual seja, a análise do TAT foi realizada para todos os pacientes, mesmo naqueles que fizeram troca das medicações ao longo dos anos. A análise da porcentagem de TAT para cada paciente deve ser rotineira, sendo necessário avaliar o tempo em que cada paciente permaneceu no alvo terapêutico de sua medicação imunossupressora, independente de qual seja. Nosso estudo conseguiu demonstrar que mesmo havendo troca das medicações ao longo dos anos, aqueles pacientes com maior porcentagem de TAT demoraram mais tempo para evoluir com DCE.

As principais causas de óbito encontradas em nosso estudo foram DCE (32,8%), infecção (29,68%) e infecção associada a DCE (9,37%), totalizando 71,87% das causas de óbito. Weiss et al. ⁽⁵⁷⁾ realizaram uma análise de fatores preditores de sobrevida de dados coletados da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) para pacientes que apresentavam sobrevida maior que 10 anos após o transplante pulmonar. Dentre as principais causas de óbito de 1 a 5 anos após o procedimento destacam-se a SBO (29,8%) e infecções (21,6%), causas que também foram importantes para aqueles pacientes com 10 anos de sobrevida (14,6% em ambas as causas). A insuficiência respiratória não especificada foi responsável por

9,1% das causas de óbito entre 1 e 5 anos após transplante e 26% delas em 10 anos após o transplante. Tal como Weiss, evidenciamos que DCE e infecção são dois fatores importantes no desfecho clínico de transplantados de pulmão, o que ressalta a importância de detectarmos fatores que diminuam sua incidência. O controle adequado do TAT se mostrou como um dos fatores protetores contra DCE.

Na literatura internacional, a presença de DCE está associada a maior mortalidade ⁽¹¹⁾. Sato et al demonstraram um aumento de risco relativo de óbito de 6,7 em pacientes que desenvolveram SBO, sendo que este risco reduziu para 1,9 caso o tempo de aparecimento de SBO fosse maior que 3 anos ⁽⁵⁸⁾. A presença de RCA aumentou em 1,24 o risco relativo de óbito no estudo de Gallagher et al. ⁽⁴⁷⁾. Em nosso centro, a presença de DCE foi associada com maior mortalidade, com aumento de risco relativo de 5,33. Da mesma forma, a presença de pelo menos 1 evento de RCA também aumentou o risco relativo de óbito em 1,45. Nosso estudo mostrou uma maior incidência de ao menos 1 episódio de rejeição desde a alta hospitalar até o final do primeiro ano, em comparação com a literatura internacional ⁽⁵⁹⁾ (61,87% vs. 34%) sem que tenhamos encontrado, até o momento, fatores que justifiquem tal achado.

A porcentagem de pacientes livre de DCE após 5 anos do procedimento foi de 67,4%, e após 10 anos, 58,56% enquanto que na literatura, após 5 anos, cerca de 50% dos pacientes não apresentam SBO ⁽⁹⁾. Weiss et al., em 2010, encontraram 54,7% de pacientes livres de SBO entre 1 a 5 anos e 39,9% após 10 anos ⁽⁵⁷⁾. A maior porcentagem de

pacientes livres de DCE em nosso serviço potencialmente pode ser explicada pelo desenho de nosso estudo, no qual optamos pela exclusão dos óbitos antes da primeira alta hospitalar.

O uso de inibidor de mTOR em nosso serviço foi superior ao relatado na literatura internacional. Dados da ISHLT ⁽⁹⁾ mostram que cerca de 6% dos pacientes usam inibidor de mTOR associado ao inibidor de calcineurina e/ou a agente antiproliferativo ao longo do primeiro ano. Em nosso estudo, a avaliação foi feita em todos os períodos e 24,9% dos pacientes utilizaram esta medicação associada ao esquema imunossupressor, sendo que 19,3% dos pacientes a utilizaram previamente ao aparecimento de DCE. As principais indicações para uso de inibidor de mTOR em nosso centro foram disfunção renal (62,2% dos casos), considerando que seu uso permite alvos terapêuticos menores dos inibidores de calcineurina e presença de linfangioleiomiomatose (8,9% dos casos) ^(31, 60, 61). O achado do uso de inibidores da mTOR como protetor ao desenvolvimento de DCE não foi citado previamente na literatura. Nossos dados sugerem que esta associação deva ser avaliada de forma específica em futuros estudos.

Diversos estudos mostraram que a infecção por CMV é mais comum ao longo do primeiro ano e um fator de risco para a evolução para DCE ^(13, 62). A presença de *mismatch* para sorologia de CMV (receptor com sorologia para CMV prévia ao transplante negativa e doador com sorologia positiva) é um fator de risco para óbito, RCA e infecções por CMV ⁽²¹⁾. Em nosso estudo, a infecção por CMV mostrou-se mais comum ao longo do primeiro ano e, também como fator de risco para evolução para DCE quando

presente nos 6 primeiros meses após o transplante. A presença de mismatch prévia ao transplante foi similar nos grupos com e sem DCE.

Palmer et al. ⁽⁶³⁾ realizaram um levantamento de 122 transplantados de pulmão por um período de 5 anos e evidenciaram que infecções virais não CMV foram mais prevalentes ao longo dos primeiros 2 anos após o procedimento. Metade dos pacientes que sobreviveram a uma infecção respiratória de etiologia viral evoluíram com SBO. A presença de infecções respiratórias virais por agentes que não o CMV é considerado fator de risco para o desenvolvimento de DCE ^(13, 23). Em nosso estudo, a presença de infecções virais não CMV no período de 6 meses a 1 ano também foi associada ao desenvolvimento de DCE.

Vos et al. ⁽⁶⁴⁾ realizaram um levantamento de 92 pacientes submetidos a transplante pulmonar, analisando a presença de *Pseudomonas aeruginosa* e a associação com SBO. Neste estudo, o risco relativo para o desenvolvimento de SBO na análise multivariada foi de 3,08, dado corroborado por outros autores ^(23, 65). O levantamento realizado por Sharples et al. ⁽⁶⁶⁾ também evidenciou associação entre infecções fúngicas e SBO. Nosso estudo não conseguiu mostrar associação entre infecções bacterianas, colonização por *Pseudomonas* sp e infecções fúngicas com desenvolvimento de DCE.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, este trabalho apresenta algumas limitações; sete pacientes foram excluídos por falta de dados no prontuário, o que reduziu a amostra analisada. A análise do TAT exame foi realizada baseada exclusivamente nos níveis séricos, mesmo que coletados

em horário ou de forma inadequadas. A opção por não incluir os pacientes transplantados que não receberam alta hospitalar, embora tenha permitido a análise homogênea do TAT em nossa amostra, impede a análise da sobrevida global de nosso programa de transplante pulmonar. Além disso, considerando que o desfecho principal foi DCE, a análise do TAT foi realizada até este evento, não permitindo a associação do TAT com fatores como RCA ou infecções diversas. Apesar destas limitações, nossos resultados demonstraram que a análise multidimensional da equipe tem papel fundamental no desfecho clínico destes pacientes, devendo-se objetivar durante o acompanhamento a maior porcentagem de TAT possível.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

As principais conclusões deste estudo foram:

- 1- A avaliação multidimensional da equipe é melhor preditor protetor contra DCE em comparação a análise unidimensional do nível sérico. Pacientes que permaneceram maior tempo no alvo terapêutico de acordo com a avaliação da equipe tiveram maior sobrevida livre de DCE.
- 2- A prevalência de DCE no nosso serviço foi de 44,8% durante todo o período analisado e de 32,59% após 5 anos do procedimento.
- 3- A infecção por CMV ao longo dos primeiros 6 meses após o transplante e de outros vírus respiratórios de 6 meses a 1 ano após o transplante foi associada com evolução de DCE.
- 4- Não houve associação com o tipo de inibidor de calcineurina utilizado e evolução para DCE. No entanto, o uso de inibidor de mTOR foi associado como protetor para desenvolvimento de DCE.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD, Glob Obstr Lung Dis [Internet]. 2017;1–44. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf
2. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):344-43.
3. Bode H, Verleden SE, Wuyts WA, Yserbyt J, Verleden GM, Vos R. Outcome of lung transplantation in non-idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung disease. *Clin Transplant.* 2019;33(10):e13661.
4. Briganti DF, D'Ovidio F. Long-term management of patients with end-stage lung diseases. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(2):167-78.
5. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2014 Aug;6(8):1039-53.
6. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(1 Spec. Iss.):23-46.
7. Young KA, Dilling DF. The future of lung transplantation. *Chest.* 2019;155(3):465-73.

8. ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2011-2018). RBT Registro Brasileiro de Transplantes, 2018;24(4):1-98.
9. 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 Hear Lung Transplant*. 2018;37(10):1169-83.
10. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14.
11. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: Diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1479-503.
12. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-66.
13. Todd JL, Palmer SM. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation. *Chest*. 2011;140(2):502-8.
14. Verleden SE, Sacreas A, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Advances in understanding bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Chest*. 2016;150(1):219-25.

15. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*. 2011;92(6):703-8.
16. Meyer, K.; Glanville A. (editors). *Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation*. New York, NY: Springer New York; 2013.
17. Carraro RM, Nascimento ECT, Szachnowicz S, Camargo PCLB, Campos S V., Afonso JE, et al. Histopathological findings associated with gastroesophageal reflux disease and aspiration after lung transplantation: Initial Brazilian single-center experience. *Transplant Proc*. 2017;49(4):886-9.
18. 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.
19. Burdett CL, Critchley RJ, Black F, Barnard S, Clark SC, Corris PA, et al. Invasive biopsy is effective and useful after lung transplant. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(7):759-63.
20. Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(2):179-88.
21. Bando K, Paradis IL, Komatsu K, Konishi H, Matsushima M, Keena RJ, et al. Analysis of time-dependent risks for infection, rejection, and death after pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(1):49-57; discussion 57-9.
22. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of

Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13544.

23. Belperio J, Palmer SM, Weigt SS. Host–pathogen interactions and chronic lung allograft dysfunction. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_3):S242-6.

24. Frost AE. Role of infections, pathogenesis, and management in lung transplantation. 1999;1345(98):175-7.

25. Witt C a, Meyers BF, Hachem RR. Pulmonary infections following lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2012;22(3):403-12.

26. Campos S, Caramori M, Teixeira R, Afonso J, Carraro R, Strabelli T, et al. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(3):822-4.

27. Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, Levine SM. Lung transplant infection. *Respirology*. 2013;18(1):22-38.

28. Bugano DDG, Campos SV, Afonso JE, Caramori ML, Teixeira RHOB, Carraro RM, et al. Impact of cytomegalovirus infection in lung transplant patients under universal prophylaxis: single-center experience in Brazil. *Transplant Proc*. 2010 Mar;42(2):525-30.

29. Swarup R, Allenspach LL, Nemeh HW, Stagner LD, Betensley AD. Timing of basiliximab induction and development of acute rejection in lung transplant patients. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30:1228-35.

30. Snell GI, Westall GP, Paraskeva MA. Immunosuppression and allograft rejection following lung transplantation: evidence to date. *Drugs*. 2013;73(16):1793-813.

31. Rittà M, Costa C, Solidoro P, Sidoti F, Libertucci D, Boffini M, et al. Everolimus-based immunosuppressive regimens in lung transplant recipients: Impact on CMV infection. *Antiviral Res.* 2015;113:19-26.
32. Snell GI, Paraskeva MA, Levvey BJ, Westall GP. Immunosuppression for lung transplant recipients. *Curr Respir Care Rep.* 2014;3(3):88-95.
33. Costa AN, Baldi BG, de Oliveira Braga Teixeira RH, Samano MN, de Carvalho CRR. Can patients maintain their use of everolimus until lung transplantation? *Transplantation.* 2015;99(6):e42-3.
34. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clin (São Paulo, Brazil).* 2015;70(7):515-23.
35. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
36. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. *Transplantation.* 1999;68(1):55-62.
37. Burcham P, Sarzynski L, Khalfoun S, Novak KJ, Miller JC, Tumin D, et al. Immunosuppression drug therapy in lung transplantation for cystic fibrosis. *Pediatr Drugs.* 2017;19(4):339-46.
38. Savi D, Mordenti M, Bonci E, Troiani P, Giordani B, D'Alù V, et al. Survival after lung transplant for cystic fibrosis in Italy: a single center experience with 20 years of follow-up. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3732-8.
39. Tajer C, Ceresetto J, Bottaro FJ, Martí A, Casey M. Assessment of the quality of chronic anticoagulation control with time in therapeutic range in

atrial fibrillation patients treated with vitamin K antagonists by hemostasis specialists: The TERRA Registry: tiempo en rango en la República Argentina. *Clin Appl Thromb*. 2017;23(5):445-53.

40. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJM, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.

41. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality Assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;15(3):213-6.

42. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):1-15.

43. Press RR, Ploeger B a., Den Hartigh J, Van Der Straaten T, Van Pelt H, Danhof M, et al. Explaining variability in ciclosporin exposure in adult kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(6):579-90.

44. Borra LCP, Roodnat JI, Kal J a., Mathot R a a, Weimar W, Van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2757-63.

45. Prytula A a., Bouts AH, Mathot R a a, Van Gelder T, Croes LK, Hop W, et al. Intra-patient variability in tacrolimus trough concentrations and renal function decline in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2012;16(6):613-8.

46. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int.* 2013;85(6):1404-11.
47. Gallagher HM, Sarwar G, Tse T, Sladden TM, Hii E, Yerkovich ST, et al. Erratic tacrolimus exposure, assessed using the standard deviation of trough blood levels, predicts chronic lung allograft dysfunction and survival. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(11):1442-8.
48. Chiang CY, Schneider HG, Levvey B, Mitchell L, Snell GI. Tacrolimus level variability is a novel measure associated with increased acute rejection in lung transplant (LTx) recipients. *J Hear Lung Transplant.* 2013;32(4):S170.
49. Ensor CR, Iasella CJ, Harrigan KM, Morrell MR, Moore CA, Shigemura N, et al. Increasing tacrolimus time-in-therapeutic range is associated with superior one-year outcomes in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2018;18(6):1527-33.
50. Pereira CA de C. Espirometria. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol.* 1996;28(3):51-38.
51. Baker WL, Steiger S, Martin S, Patel N, Radojevic J, Darsaklis K, et al. Association between time-in-therapeutic tacrolimus range and early rejection after heart transplant. *Pharmacotherapy.* 2019;39(5):609-13.
52. Santeusanio AD, Gu A, Weinberg AD, Moon J, Iyer KR. Tacrolimus time-in-therapeutic range is associated with freedom from acute rejection and graft failure following intestinal transplantation. *Clin Transplant [Internet].* 2021 ;March 19:e14291.
53. Athanazio RA, Rached SZ, Rohde C, Pinto RC, Fernandes FLA, Stelmach R. Deve-se extrapolar o tratamento de bronquiectasias em

pacientes com fibrose cística para aqueles com bronquiectasias de outras etiologias? J Bras Pneumol. 2010;36(4):425-31.

54. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin P de TR, Figueiredo MRF de, Gomes M, Freitas CG de, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Bras Pneumol. 2019;45(4):e20190122.

55. Puri V, Patterson GA, Meyers BF. Single versus bilateral lung transplantation. Thorac Surg Clin. 2015;25(1):47-54.

56. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. Diabetes Care. 2002;25(3):583-92.

57. Weiss ES, Allen JG, Merlo C a, Conte J V, Shah AS. Factors indicative of long-term survival after lung transplantation: a review of 836 10-year survivors. J Heart Lung Transplant. 2010;29(3):240-6.

58. Sato M, Ohmori-Matsuda K, Saito T, Matsuda Y, Hwang DM, Waddell TK, et al. Time-dependent changes in the risk of death in pure bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). J Hear Lung Transplant. 2013;21;32(5):484-91.

59. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report - 2012. J Hear Lung Transplant. 2012;31(10):1073-86.

60. Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. Am J Transplant. 2006;6(4):671-9.

61. Baldi BG, Samano MN, Campos SV, de Oliveira MR, Junior JEA, Carraro RM, et al. Experience of lung transplantation in patients with

lymphangiomyomatosis at a Brazilian reference centre. *Lung*. 2017;195(6):699-705.

62. Parada MT, Alba A, Sepúlveda C. Early and late infections in lung transplantation patients. *Transplant Proc*. 2010;42(1):333-5.

63. Palmer SM, Henshaw NG, Howell DN, Miller SE, Davis RD, Tapson VF. Community respiratory viral infection in adult lung transplant recipients. *Chest*. 1998;113(4):944-50.

64. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonal airway colonisation: Risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur Respir J*. 2008;31(5):1037-45.

65. De Muynck B, Van Herck A, Sacreas A, Heigl T, Kaes J, Vanstapel A, et al. Successful *Pseudomonas aeruginosa* eradication improves outcomes after lung transplantation: a retrospective cohort analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001720.

66. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: A systematic review of recent publications. *J Hear Lung Transplant*. 2002;21(2):271-81.