

# PÓS-OPERATÓRIO NO TRANSPLANTE PULMONAR

## *LUNG TRANSPLANT POSTOPERATIVE CARE*

### Resumo



**Gabriel F. Santiago**

Programa de Transplante Pulmonar – Rede D'Or

E-mail: [gabriel.santiago@rededor.com.br](mailto:gabriel.santiago@rededor.com.br)

O manejo clínico do paciente transplantado pulmonar compartilha princípios com o de outros enxertos, especialmente em relação à imunossupressão, ao risco infeccioso e à vigilância de rejeição. O manejo do paciente transplantado necessita garantir os seguintes pontos principais: A prevenção ou tratamento da disfunção primária do enxerto (PGD – Primary Graft Dysfunction); ajuste da profilaxia antimicrobiana adequada, visando nesse momento principalmente cobrir bactérias presentes no pulmão enxertado, guiando-se em culturas coletadas no momento da captação do órgão e durante a cirurgia; controle adequado da dor; atenção à função renal e cardíaca; extubação e mobilização precoce. A longevidade e a qualidade de vida do paciente transplantado estão diretamente ligadas ao reconhecimento precoce das complicações, como a rejeição aguda, disfunção crônica do enxerto, neoplasias e insuficiência renal, bem como à adesão sustentada ao tratamento e ao suporte multiprofissional.

**Palavras-chave:** Transplante pulmonar, pós-operatório de transplante pulmonar, imunossupressão no transplante pulmonar, disfunção primária do enxerto pulmonar, disfunção crônica do enxerto pulmonar.

### Abstract

The clinical management of lung transplant patients shares principles with that of other grafts, especially in relation to immunosuppression, infectious risk and rejection surveillance. The management of the transplant patient needs to guarantee the following main points: Prevention or treatment of primary graft dysfunction (PGD – Primary Graft Dysfunction); adjustment of adequate antimicrobial prophylaxis, aiming at this moment mainly to cover bacteria present in the grafted lung, based on cultures collected at the time of organ harvesting and during surgery; adequate pain control; attention to kidney and heart function; extubation and early mobilization. The longevity and quality of life of the transplant patient are directly linked to the early recognition of complications, such as acute rejection, chronic graft dysfunction, neoplasms and renal failure, as well as sustained adherence to treatment and multidisciplinary support.

**Key words:** Lung transplant, post-operative lung transplant, immunosuppression in lung transplant, primary lung graft dysfunction, chronic lung graft dysfunction.

## Introdução

O transplante pulmonar representa um dos procedimentos mais complexos da medicina moderna, oferecendo benefícios potencialmente transformadores para pacientes com doenças pulmonares avançadas e refratárias ao tratamento clínico. Apesar disso, é acompanhado por desafios singulares que o distinguem dos demais transplantes de órgãos sólidos.

O manejo clínico do paciente transplantado pulmonar compartilha princípios com o de outros enxertos, especialmente em relação à imunossupressão, ao risco infeccioso e à vigilância de rejeição. No entanto, a exposição direta do pulmão ao meio externo, a ausência de inervação do enxerto e a elevada imunogenicidade tecidual conferem especificidades que exigem estratégias próprias de acompanhamento e intervenção.

O objetivo deste capítulo é revisar os principais aspectos do manejo clínico do transplantado pulmonar. Discutiremos os principais desafios clínicos, estratégias terapêuticas e cuidados multidisciplinares envolvidos no acompanhamento longitudinal desses pacientes.

## Fase Pós-Operatória Imediata

O manejo clínico do paciente transplantado, já se inicia no centro cirúrgico, e a forma como paciente é conduzido durante o ato cirúrgico e a forma como se desenvolve a cirurgia, irão impactar significativamente o resultado a curto, médio e longo prazo. Por isso, faz-se fundamental que a equipe anestésica e cirúrgica, façam parte ativamente da equipe clínica.

Durante a cirurgia, alguns fatores precisam ser levados em consideração: Manejo adequado de fluídos, estabilidade hemodinâmica, ventilação protetora, oxigenação, pressão arterial pulmonar, início imunossupressão, administração de profilaxia antimicrobiana, entre outros.

Nos primeiros dias, o manejo do paciente transplantado necessita garantir os seguintes pontos principais: A prevenção ou tratamento da disfunção primária do enxerto (PGD – Primary Graft Dysfunction); ajuste da profilaxia antimicrobiana adequada, visando nesse momento principalmente cobrir bactérias presentes no pulmão enxertado, guiando-se em culturas coletadas no momento da captação do órgão e durante a cirurgia; controle adequado da dor; atenção à função renal e cardíaca; extubação e mobilização precoce.

### a) Disfunção Primária do Enxerto (PGD)

A disfunção primária do enxerto se caracteriza por uma injúria multifatorial ao enxerto transplantado, podendo se instalar até 72 horas após a realização do transplante.

Os fatores de risco da PGD são vários, desde qualidade do enxerto, manejo de fluidos no peroperatório, além de fatores relacionados à reperfusão e resposta inflamatória.

A PGD resulta de uma lesão por isquemia-reperfusão que ocorre no momento do transplante pulmonar, desencadeando uma resposta inflamatória aguda que afeta o endotélio e o epitélio alveolar. Esse processo envolve duas fases: uma inicial, mediada por células do doador (como macrófagos), e uma tardia, predominantemente dependente da ativação de neutrófilos e linfócitos do receptor. A reperfusão promove liberação de citocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS), e enzimas proteolíticas, que comprometem a integridade celular, favorecendo edema pulmonar e hipoxemia.

Caracteriza-se clinicamente por edema não cardiógeno, o que se manifesta principalmente com hipoxemia e infiltrado pulmonar no pulmão transplantado. É classificado pela ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) de acordo com os achados de imagem e gasométricos.

Grau	Edema pulmonar no RX	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *
<b>PGD 0</b>	Não	Qualquer
<b>PGD 1</b>	Sim	>300
<b>PGD 2</b>	Sim	200-300
<b>PGD 3</b>	Sim	<200

- **PF deve ser medida com PEEP 5 e FiO<sub>2</sub> 100% e deve ser realizado a avaliação do grau de PGD, a partir da reperfusão do último pulmão em T0, T24, T48 e T72**

O manejo dos diferentes graus de PGD vai depender da severidade. Normalmente pacientes com grau de PGD 2 ou menor, são manejados de forma conservadora, com manutenção do paciente em ventilação mecânica com ventilação protetora e conduta conservadora de fluidos.

Se hipoxemia importante, muitas vezes faz-se necessário iniciar terapia com ECMO para garantir ventilação mecânica protetora e interromper ciclo de agressão ao enxerto, além das outras medidas já ditas.

A PGD é fator de risco independente para disfunção crônica do enxerto (CLAD), maior tempo de ventilação mecânica, maior tempo de internação em unidade intensiva e hemodiálise.

### b) Estabilidade Hemodinâmica e Balanço Hídrico

A manutenção da estabilidade hemodinâmica durante e após o transplante pulmonar é essencial para a prevenção de complicações, especialmente na região das anastomoses brônquicas. Diferentemente de outros órgãos sólidos, não é realizada a reanastomose das artérias brônquicas, o que torna a irrigação brônquica dependente exclusivamente do fluxo retrógrado via colaterais da circulação pulmonar.

Essa característica anatômica confere maior vulnerabilidade da anastomose à hipoperfusão tecidual, favorecendo isquemia local, risco aumentado de infecções — notadamente por fungos — e complicações mecânicas como deiscência anastomótica. Assim, a monitorização rigorosa da perfusão e o suporte hemodinâmico adequado são prioridades no manejo imediato.

Além disso, o balanço hídrico deve ser cuidadosamente monitorado, uma vez que pacientes transplantados pulmonares apresentam maior propensão à congestão pulmonar no pós-operatório. Isso se deve, em parte, à ausência de reanastomose de vasos linfáticos, o que compromete a drenagem eficiente do interstício pulmonar e favorece o acúmulo de fluido. O manejo restritivo de fluidos, com metas individualizadas de perfusão, deve ser mantido por tempo prolongado, podendo estender-se por semanas a meses após o transplante, especialmente em pacientes com predisposição à disfunção do enxerto ou instabilidade hemodinâmica persistente.

### c) Sedação, Analgesia e Mobilização Precoce

A sedação e o controle da dor são pilares fundamentais no manejo do pós-operatório imediato do transplante pulmonar. A extubação precoce, idealmente nas primeiras 48 horas, é fortemente recomendada, uma vez que a alta carga imunossupressora aumenta consideravelmente o risco de pneumonia associada à ventilação mecânica, frequentemente associada a desfechos clínicos desfavoráveis.

No entanto, alcançar esse objetivo impõe desafios relacionados ao manejo da dor. A dor torácica intensa pode limitar a ventilação espontânea, a colaboração para a fisioterapia e a deambulação precoce. As estratégias analgésicas mais utilizadas incluem a analgesia venosa controlada e o bloqueio peridural torácico, sendo esta última amplamente adotada por proporcionar analgesia eficaz com menor comprometimento respiratório, novas técnicas como a crioanalgesia vem surgindo como métodos promissores.

A tendência atual é minimizar o uso de opioides sistêmicos, buscando prevenir efeitos colaterais gastrointestinais, sedação excessiva e facilitar a participação ativa do paciente na mobilização.

A mobilização precoce é parte integrante da prevenção de complicações pulmonares, como atelectasias. É importante destacar que a ausência de inervação no pulmão transplantado compromete os reflexos de tosse, dificultando a depuração de secreções brônquicas. Nesse contexto, a atuação intensiva da fisioterapia respiratória é essencial, frequentemente sendo necessário o uso de broncoscopia para realização de toaleta brônquico em pacientes com acúmulo significativo de secreções.

#### d) Manejo Infeccioso no Pós-Operatório Imediato

Nos primeiros dias após o transplante pulmonar, a principal preocupação infecciosa é a possibilidade de infecção causada por germes presentes no enxerto. A combinação entre o estado inflamatório agudo do parênquima transplantado e o uso intensivo de imunossupressores cria um ambiente propício para a instalação de infecções graves, potencialmente de evolução rápida e com alto impacto em desfechos.

Por esse motivo, é recomendada a administração de antibióticos profiláticos em todos os procedimentos de transplante. O esquema inicial deve abranger microrganismos gram-positivos e gram-negativos, sendo ajustado de forma precoce com base nas culturas do doador e do receptor. Caso os exames microbiológicos do doador se revelem negativos, a suspensão precoce da antibioticoterapia pode ser considerada, evitando exposição desnecessária. Os esquemas mais comumente utilizados incluem **piperacilina-tazobactam** ou **cefepime**, associados a **vancomicina**, embora a escolha final deva respeitar os perfis microbiológicos locais e protocolos institucionais.

#### e) Imunossupressão no Pós-Operatório

O início precoce da imunossupressão é fundamental para prevenir episódios de rejeição aguda, especialmente nas primeiras semanas após o transplante, período de maior ativação imunológica contra o enxerto. A maioria dos centros adota esquemas de indução intraoperatória ou nas primeiras horas de pós-operatório, com o objetivo de suprimir a resposta imune de forma eficaz antes do início da imunossupressão de manutenção.

O protocolo de indução geralmente combina uma dose elevada de corticosteroides, como metilprednisolona (500 a 1000 mg intravenosa), associada a agentes imunossupressores

de ação mais ampla, como basiliximabe (anticorpo monoclonal anti-IL2R) ou timoglobulina (anticorpos policlonais anti-linfócitos). Essa abordagem tem como objetivo reduzir tanto a rejeição celular quanto a humoral precoce, além de oferecer uma janela segura para introdução e ajuste dos imunossupressores de uso contínuo, como será abordado adiante.

### Profilaxias infeciosas a médio e longo prazo

Embora as profilaxias específicas não sejam a prioridade nas primeiras 72 horas, é fundamental que sejam iniciadas assim que o status clínico e laboratorial do paciente permitir, com atenção especial à função hepática e renal.

As principais profilaxias incluem:

- Profilaxia para Citomegalovírus
- Profilaxia para *Pneumocystis jirovecii*
- Profilaxia para infecções fúngicas

#### a) Profilaxia para Citomegalovírus

**Representa** uma das complicações infeciosas mais relevantes no pós-transplante pulmonar, associando-se a aumento de mortalidade, risco de rejeição aguda, disfunção crônica do enxerto (CLAD) e outras infecções oportunistas.

A infecção pode ocorrer de forma precoce ou tardia, e o risco está diretamente relacionado ao status sorológico (IgG) pré-transplante do doador (D) e do receptor (R)

- **Risco Alto:** D+ / R- (doador soropositivo, receptor soronegativo)
- **Risco intermediário:** D+ / R+ ou D- / R+
- **Risco Baixo:** D- / R-

A maioria dos centros transplantadores opta por profilaxia universal em todos os pacientes de risco alto e intermediário, realizado com Ganciclovir ou Valganciclovir. O tempo de profilaxia varia de acordo com o centro e de acordo com risco, sendo normalmente 3-6 meses no risco intermediário e 9-12 meses, no alto risco.

Outra estratégia que pode ser utilizada é a preemptiva, onde paciente acompanha semanalmente / quinzenalmente o PCR para CMV no sangue, e na confirmação de viremia é iniciado tratamento.

Nos pacientes com risco baixo, a profilaxia com Aciclovir para Herpes deve ser considerada.

### b) Profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii*

Idealmente realizada com **sulfametoxazol-trimetoprim** em esquema de administração três vezes por semana, na dose padrão de 800/160 mg (duplo comprimido). Em casos de intolerância ou contraindicação, pode-se utilizar **dapsone** ou **atovaquona** como alternativas. A profilaxia será mantida de forma indefinida para o paciente, devido ao risco mantido pelo grau de imunossupressão permanente do paciente transplantado.

### c) Profilaxia antifúngica:

O risco de infecções fúngicas nos primeiros meses é elevado, sobretudo por **Aspergillus spp.** Muitos centros adotam esquemas profiláticos sistêmicos com **itraconazol** ou **voriconazol**, que podem ser associados à profilaxia local com **anfotericina B nebulizada**, visando proteger especificamente a anastomose brônquica, região particularmente suscetível a colonização fúngica. O tempo de profilaxia depende de cada centro, entre 3-6 meses.

## Imunossupressão de Manutenção

A imunossupressão de manutenção costuma ser feita com uma combinação de três classes de medicamentos:

- Um **inibidor de calcineurina** (tacrolimo ou ciclosporina),
- Um **antimetabólico** (micofenolato mofetil ou azatioprina),
- E **prednisona** em doses progressivamente decrescentes.

Nos primeiros três meses, utilizam-se doses mais elevadas, com ajustes feitos conforme o risco de rejeição, a incidência de infecções e os efeitos colaterais observados. Os níveis séricos dos inibidores de calcineurina são monitorados rotineiramente para garantir eficácia imunossupressora e evitar toxicidade. Progressivamente o alvo terapêutico vai reduzindo, de acordo com estabilidade clínica do paciente, episódios de rejeição e toxicidade aos imunossupressores.

## Rejeição Aguda no Transplante Pulmonar

A rejeição do enxerto pulmonar é uma das principais causas de complicações após o transplante, com risco significativo no primeiro ano pós transplante. A rejeição aguda resulta de uma resposta imune mediada por células T contra o epitélio do enxerto. Clinicamente, pode se manifestar por dispneia, febre, piora da função pulmonar e infiltrados novos em imagem, mas frequentemente é assintomática e identificada apenas por queda do VEF<sub>1</sub> na espirometria de rotina.

A **broncoscopia de vigilância com biópsia transbrônquica** é uma ferramenta amplamente utilizada para detecção precoce de rejeição aguda assintomática, especialmente nos primeiros 6 a 12 meses após o transplante. Muitos centros realizam esse exame de forma protocolar, em intervalos regulares (por exemplo, aos 30, 90, 180 e 360 dias), mesmo na ausência de sintomas, com o objetivo de identificar e tratar rejeições subclínicas antes que se traduzam em perda funcional irreversível.

O diagnóstico histológico da rejeição celular é baseado na presença de infiltrado linfocitário peribrônquico e perivascular, de acordo com a classificação da ISHLT. O tratamento padrão envolve pulsoterapia com corticosteroides, geralmente metilprednisolona 500–1000 mg/dia por 3 dias, com boa taxa de resposta clínica e histológica.

A rejeição humoral, por sua vez, é causada por anticorpos antidoador (DSA) e está associada a pior prognóstico. É diagnosticada pela combinação de alterações histológicas características (lesão endotelial, deposição de C4d), presença de DSA circulantes e piora clínica ou funcional. O tratamento envolve múltiplas abordagens: corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, rituximabe e plasmaférese.

Rejeições repetidas, mesmo quando tratadas, aumentam significativamente o risco de disfunção crônica do enxerto (CLAD), que é a principal causa de deterioração funcional tardia no transplante pulmonar.

## Disfunção crônica do enxerto

A disfunção crônica do enxerto (CLAD – chronic lung allograft dysfunction) é a principal causa de morbidade e mortalidade a longo prazo após o transplante pulmonar, acometendo até 50% dos pacientes em cinco anos.

Trata-se de um termo guarda-chuva que abrange diferentes fenótipos de deterioração funcional irreversível do enxerto, sendo os dois principais o bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) e o restrictive allograft syndrome (RAS).

O BOS é o fenótipo mais prevalente e se caracteriza por um padrão obstrutivo progressivo, associado a inflamação e fibrose das pequenas vias aéreas. Já o RAS, mais grave, apresenta padrão restritivo, infiltrados fibróticos iniciando em lobos superiores e pior prognóstico. Ambos os fenótipos compartilham mecanismos imunológicos e não imunológicos, incluindo rejeições agudas recorrentes, infecções virais e fúngicas, refluxo gastroesofágico, e até exposição ambiental crônica.

O diagnóstico de CLAD é clínico-funcional, baseado na queda sustentada ( $\geq 20\%$ ) do VEF<sub>1</sub> em relação a média dos dois melhores valor pós-transplante, persistente por mais de três semanas e não atribuível a causas reversíveis como infecção ou rejeição aguda. A diferenciação entre BOS e RAS se faz por prova de função pulmonar e imagem torácica (TCAR). A abordagem terapêutica é limitada: o tratamento visa estabilizar a função pulmonar e atrasar a progressão da fibrose. Inclui intensificação da imunossupressão, troca de classes de imunossupressores, macrolídeos (como azitromicina) como agente imunomodulador e reabilitação pulmonar e fotoforese extracorpórea. Infelizmente nenhum desses tratamentos, consegue reverter de forma sustentável a progressão da CLAD. Em casos avançados, o retransplante pulmonar pode ser considerado, embora com critérios estritos e taxas de sucesso variáveis. A prevenção, por meio do controle rigoroso da rejeição, infecções e refluxo, é atualmente a melhor estratégia disponível.

### Complicações longo prazo

Além da disfunção crônica do enxerto, os pacientes transplantados pulmonares estão sujeitos a diversas complicações de longo prazo que impactam a sobrevida e a qualidade de vida.

As neoplasias pós-transplante merecem destaque, sendo mais comuns e agressivas do que na população geral, devido à imunossupressão prolongada. O câncer de pele (especialmente carcinomas espinocelulares) é o mais frequente, seguido por linfomas associados ao vírus Epstein-Barr (PTLD – post-transplant lymphoproliferative disorder) e neoplasias sólidas (como de cólon, rim e pulmão). A vigilância periódica com rastreamentos oncológicos adequados e educação sobre fotoproteção são medidas indispensáveis.

Complicações metabólicas e sistêmicas também são altamente prevalentes. A insuficiência renal crônica é uma das principais causas de morbidade, com prevalência crescente ao longo dos anos, principalmente relacionada à toxicidade cumulativa dos inibidores de calcineurina.

Outras condições frequentes incluem diabetes mellitus pós-transplante, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemias e osteoporose, todas exacerbadas pelo uso de imunossupressores, especialmente a corticoterapia prolongada.

Transtornos psiquiátricos e de adesão ao tratamento também são relevantes, especialmente diante das demandas crônicas de vigilância médica e efeitos adversos cumulativos. Por isso, o seguimento a longo prazo deve ser multiprofissional, integrando pneumologia, nefrologia, endocrinologia, infectologia, nutrição, fisioterapia e psicologia para garantir cuidado integral e manutenção da função do enxerto.

### **Considerações Finais**

O manejo clínico do paciente transplantado pulmonar é um processo complexo, dinâmico e que exige vigilância contínua desde o intraoperatório até o acompanhamento ambulatorial de longo prazo. Cada fase do pós-transplante — imediata, intermediária e tardia — impõe desafios específicos que exigem uma abordagem individualizada, multidisciplinar e baseada em protocolos bem estruturados.

O sucesso do transplante vai além da cirurgia tecnicamente bem-sucedida: depende da prevenção e manejo precoce da disfunção primária do enxerto, do controle rigoroso da imunossupressão, da identificação de rejeições subclínicas e do tratamento efetivo das infecções oportunistas.

A longevidade e a qualidade de vida do paciente transplantado estão diretamente ligadas ao reconhecimento precoce das complicações, como a rejeição aguda, disfunção crônica do enxerto, neoplasias e insuficiência renal, bem como à adesão sustentada ao tratamento e ao suporte multiprofissional.

Assim, o acompanhamento clínico do transplantado pulmonar não é apenas uma extensão do pós-operatório, mas um elemento central e determinante para o êxito do transplante. O envolvimento ativo da equipe assistencial, aliado à capacitação contínua dos profissionais e à participação informada do paciente, são pilares para alcançar desfechos clínicos mais duradouros e funcionais.

## Referências

1. Rodríguez-Goncer I, Cypel M. Advances in lung transplantation: From basics to the clinic. *OBM Transplant.* 2024;8(1):1207. doi: 10.21926/obm.transplant.2401207
2. Hunt ML, Cantu E. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2023;28(3):180–186. doi:10.1097/MOT.0000000000001065
3. Pascale R, Tazza B, Amicucci A, et al. Antibiotic prophylaxis in patients undergoing lung transplant: Single-center cohort study. *Transpl Int.* 2024; 37:13245. doi:10.3389/ti.2024.13245
4. Morlacchi LC, Rossetti V, Tarsia P, et al. Infectious complications in lung transplant recipients. *Pulmonology.* 2022;28(3):153–166. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.07.004
5. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1–15. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.014
6. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the ISHLT: Twenty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1169–1183. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.022
7. Gottlieb J, Glanville AR. Chronic lung allograft dysfunction: The next chapter. *ERJ Open Res.* 2025;11(2):00675-2024. doi:10.1183/23120541.00675-2024
8. Jeon K. Critical Care Management Following Lung Transplantation. *J Chest Surg.* 2022;55(4):325–331. doi:10.5090/jcs.22.067
9. Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. Contemporary outcomes after lung transplantation: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;167(2):492–501.e5. Doi: 10.1016/j.tcv.2023.02.035
10. Fayyaz A, Raja M, Natori Y. Prevention and Management of Infections in Lung Transplant Recipients. *J Clin Med.* 2024;13(1):11. doi:10.3390/jcm13010011

## Nota do Editor:

O tempo transcorrido desde o transplante ajuda na montagem do quebra-cabeça diagnóstico.

Na 1<sup>a</sup> semana pós-transplante os infiltrados pulmonares geralmente correspondem à:

1) PGD e 2) pneumonia bacteriana. A PGD responde por aproximadamente 30% da mortalidade no 1º mês pós-transplante e a pneumonia bacteriana é uma importante causa de morte em todo o curso pós-transplante.

A partir do 5º dia, a rejeição aguda passa a ser mais uma peça do quebra-cabeça clínico.

O diagnóstico da rejeição aguda pode ser feito através da biópsia transbrônquica, considerada o padrão ouro ou clinicamente (FIGURA 1), mais uma vez, montando-se um verdadeiro quebra-cabeça clínico que inclui: sinais e sintomas, tempo de aparecimento, imagem que pode ser o Rx ou TC, PCR-t, procalcitonina, espirometria conforme a fase do

transplante e mais recentemente a dosagem no sangue do “donor derived cell-free DNA” (dd-cfDNA), com seus “cut-offs” de acordo com o tempo pós-transplante e o processo específico que está ocorrendo no enxerto (PGD, infecção ou rejeição). O dd-cf DNA é liberado no sangue sempre há uma injúria ao enxerto e, portanto, não é específico para rejeição, podendo estar elevado na PGD e infecções. É mais uma peça que se junta ao quebra-cabeça para o diagnóstico não invasivo da rejeição aguda. Ainda não está disponível no Brasil, até recentemente.

A imunossupressão no transplante pulmonar é das mais intensas entre os órgãos sólidos, como descrito no artigo.

A maioria dos programas no mundo utilizam a imunossupressão de indução como descrito acima. O uso do basiliximabe permite um período de 48-72hs sem inibidor da calcineurina (“período de lua de mel” sem IC). O tacrolimus é nefrotóxico e somado ao insulto inflamatório do transplante contribui para a injúria renal aguda, frequente no pós-operatório. Por isso alguns programas preferem retardar a introdução do IC até que o paciente esteja estável no pós-operatório imediato.

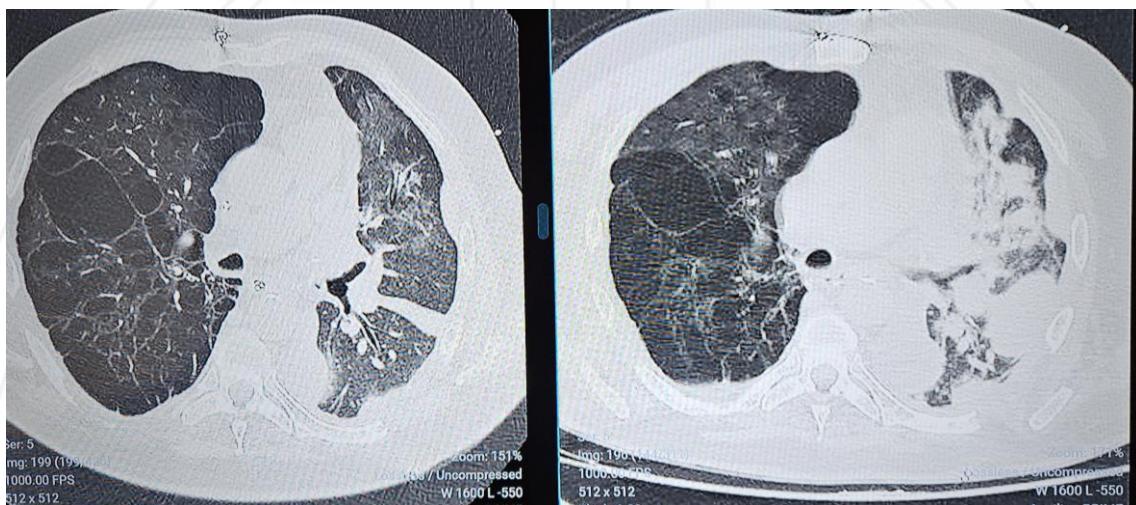
A imunossupressão de manutenção, na maioria dos programas atualmente, consiste em tacrolimus, micofenolato mofetil ou sódico e corticoide.

A maioria dos serviços a utiliza.

. Tacrolimus na dose 0,05mg/kg por CNE e depois VO de 12/12hs. Monitorizado através da dosagem no sangue total (“trough level”). Os níveis-alvo dependem do período pós-transplante e da idade do receptor ( $>$  ou  $<$  55 anos) e variam de acordo com os programas: 1-6 meses- 10-15ng/ml; após 6meses-8-12 ng/ml (para pacientes com mais de 55 anos). Menos de 55 anos: 1-6meses- 15-20ng/ml; após 6meses- 10-15ng/ml. Lembrar que no longo termo, os IC são causa de insuficiência renal e uma imunossupressão personalizada com níveis de IC menores e que evitem a rejeição é a melhor estratégia. Tacrolimus é de metabolização hepática e também intestinal pela CYP3A4 ou CYP3A5 e P-gp (pacientes com o genótipo CYP3A5\*1 são metabolizadores rápidos e vão precisar de doses maiores para manter o nível-alvo desejado, enquanto pacientes com o genótipo CYP3A\*3/\*3 são metabolizadores lentos e necessitarão de doses menores. Presença de alimento e diarréia podem alterar a absorção do tacrolimus. A maior parte do tacrolimus fica no interior da hemácia e, portanto, pacientes com hematócrito baixo terão níveis menores de tacrolimus medido pelo “whole-blood assay”. O uso concomitante de drogas indutoras e inibidoras do CYP450 alteram os níveis de tacrolimus e assim seu emprego deve ser avaliado com o ajuste necessário da dose de tacrolimus.

- . Micofenolato mofetil na dose de 1-1,5g de 12/12hs
- . Micofenolato sódico 720-1080 mg de 12/12hs. O micofenolato sódico tem menos efeitos gastrointestinal quando comparado ao micofenolato mofetil.
- . Metilprednisolona- 0,5mg/kg IV/dia por 3 dias e após prednisona 0,5mg/dia , reduzindo-se 5mg por semana até atingir a dose de 0,25mg/kg.

Outros imunossupressores também utilizados são a ciclosporina, a droga que revolucionou o transplante de órgãos sólidos e a azatioprina. O tacrolimus tem se mostrado superior à ciclosporina em estudos mais recentes e por isso tem sido utilizado pela maioria dos programas.



**Figura 1-** Paciente de 62 anos, com enfisema bolhoso, lobectomia sup. direita e bulectomia esquerda por esternotomia, ambas associadas a pleurodese por abrasão pleural. Submetido a transplante unilateral esquerdo. No 30º PO desenvolveu dessaturação, febre de 37,9oC, infiltrado alveolar no aloenxerto (TC da direita), PCR-t pouco elevada (3,5) procalcitonina normal, broncoscopia sem secreção purulenta e Film array negativo. Níveis de tacrolimus não se encontravam no alvo. Em uso de ganciclovir IV profilático e PCR para CMV negativo. Não foram detectados no soro, anticorpos doador específicos (DSA). Neste momento, o diagnóstico diferencial era com infecção. Baseado nestes conjuntos de dados fez o diagnóstico clínico de rejeição aguda celular. Paciente foi submetido a 3 pulsos de 1g de metilprednisolona consecutivos, com melhora marcante do infiltrado do aloenxerto (TC à esquerda).