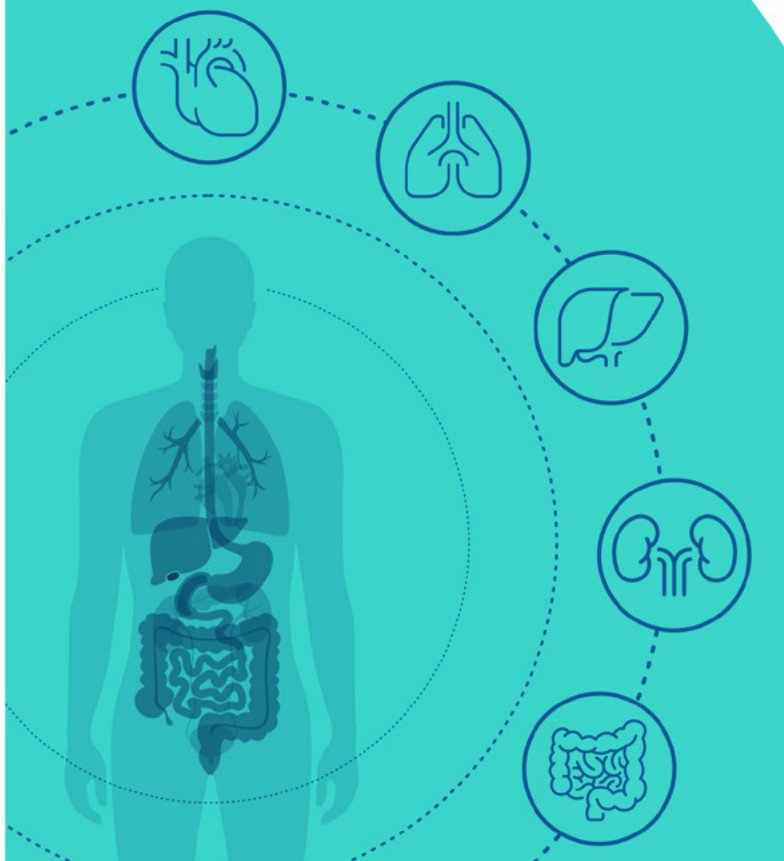


Manual de Orientação
para Profissionais de Saúde



CARTILHA DE TRANSPLANTES

PROJETO PROADI-SUS – Triênio 2024–2026.
Projeto Reintegra-SUS. Sociedade Beneficente Israelita
Brasileira Hospital Albert Einstein

AUTORES

Equipe CGSNT/DAET/SAES/MS

- **Patricia Gonçalves Freire dos Santos**
Coordenadora-Geral do Sistema Nacional de Transplante
- **Ivo Medeiros de Carvalho Amorim**
Consultor técnico - CGSNT
- **Marlene Evangelista Breder**
Consultora técnica - CGSNT

Equipe CGPROJ/SAES/MS

- **Amanda Carolina Feliz Cavalcanti Abreu**
Coordenadora-Geral de Projetos da Atenção Especializada - CGPROJ
- **Andre Luiz de Oliveira**
Consultor técnico - CGPROJ
- **Fernanda Silva Araujo Timo**
Consultora técnica - CGPROJ
- **Luana Mesquita Soares**
Consultora técnica - CGPROJ

Equipe Ministério da Saúde

- **Alexandre Padilha**
Ministro da Saúde do Brasil
- **Mozart Julio Tabosa Sales**
Secretário de Atenção Especializada à Saúde
- **Arthur Lobato Barreto Mello**
Diretor do Departamento de Atenção Especializada e Temática

Equipe de Transplantes do Einstein Hospital Israelita

- **José Eduardo Afonso Júnior**
Coordenador Médico de Transplantes do Einstein Hospital Israelita
- **Fernando Bacal**
Coordenador Médico do Transplante Cardíaco do Einstein Hospital Israelita
- **José Eduardo Afonso Júnior**
Coordenador Médico do Transplante Pulmonar do Einstein Hospital Israelita
- **Marcelo Bruno de Rezende**
Coordenador Médico do Transplante Hepático do Einstein Hospital Israelita
- **Marcelino Souza Durão Junior**
Coordenador Médico do Transplante Renal do Einstein Hospital Israelita

Equipe de Executivos IIRS/PROADI-SUS Einstein Hospital Israelita

- **Daniela Nóbrega Pavão**
Gerente de Operações do Transplante do Einstein Hospital Israelita
- **Renato Tanjoni**
Superintendente do Escritório PROADI-SUS do Einstein Hospital Israelita
- **Leonardo Jose Rolim Ferraz**
Diretor da Unidade Hospitalar Morumbi do Einstein Hospital Israelita
- **Felipe Maia de Toledo Piza**
Diretor-Executivo de Responsabilidade Social e Filantropia do Einstein Hospital Israelita

SUMÁRIO



EIXO 1

Principais manejos clínicos na assistência ao paciente transplantado

- Cap. 1 – Manejo de hipertensão arterial em pacientes transplantados 5
- Cap. 2 – Manejo de distúrbios metabólicos (diabetes, dislipidemia, obesidade) em pacientes transplantados 12
- Cap. 3 – Cuidados para preservação da função renal em pacientes transplantados 16
- Cap. 4 – Efeitos colaterais das drogas imunossupressoras 20
- Cap. 5 – Principais infecções em pacientes transplantados 23
- Cap. 6 – Vacinação em pacientes transplantados 25
- Cap. 7 – Rastreamento de câncer em pacientes transplantados 27

EIXO 2

Principais complicações e condutas clínicas na assistência ao paciente transplantado

- Cap. 8 – Complicações cardíacas em pacientes transplantados 30
- Cap. 9 – Complicações respiratórias não infecciosas em pacientes transplantados 34
- Cap. 10 – Complicações gastrointestinais em pacientes transplantados 38

APRESENTAÇÃO



Olá, Profissional da Saúde!

Este manual tem caráter educativo e integra uma iniciativa do Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT), em parceria com o Einstein Hospital Israelita, no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). O objetivo central é fortalecer as orientações e os cuidados destinados aos profissionais de saúde que atendem pacientes transplantados e que são atendidos na rede pública de saúde. Além disso, o material busca unificar e padronizar condutas que possam apoiar os profissionais de saúde no acompanhamento pós-transplante, promovendo, assim, mais qualidade e segurança na assistência prestada. Convidamos você para a leitura, com três objetivos principais:

1. Verificar os manejos necessários e mais específicos aos pacientes transplantados;
2. Identificar as principais complicações clínicas dos pacientes no pós-transplante;
3. Apresentar listagem de efeitos colaterais dos imunossupressores.

No ato da inscrição em transplante, o centro transplantador orienta os pacientes sobre os fluxos de atendimentos, e um deles é buscar a rede de convênio ou SUS para o acompanhamento de complicações não relacionadas aos transplantes. Dessa forma, sabemos que pacientes de transplante têm perfis clínico e cirúrgico mais específicos, sendo necessário buscar associações e interligações de conhecimentos técnico-científicos de doenças de base com cuidados necessário para transplante.

Para lhe auxiliar em sua conduta e segurança, este manual foi separado em dois eixos:

EIXO 1: Principais manejos clínicos na assistência ao paciente transplantado

EIXO 2: Principais complicações e condutas clínicas na assistência ao paciente transplantado

Boa leitura!



EIXO 1

Principais manejos clínicos na assistência ao paciente transplantado



CAP. 1 – MANEJO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dr. Jose Leudo Xavier Junior

Médico do Programa de Transplante de Coração

Introdução

Assim como na população geral, a hipertensão arterial sistêmica **(HAS) é bastante prevalente entre os pacientes submetidos a um transplante de órgão sólido**. Em alguns casos, o indivíduo já era portador da HAS mesmo antes do transplante; entretanto, em muitos outros casos, a hipertensão se desenvolve após o transplante (“de novo”). Entre os principais fatores etiológicos, está o uso de inibidores da calcineurina (IC) e de corticosteroides.

Estima-se que cerca de:

50% a **80%**

dos pacientes transplantados tenham hipertensão, e essa prevalência tende a aumentar com os anos.

A HAS interfere na durabilidade e na função do enxerto, principalmente no caso do coração e do rim, gerando impacto em termos de sobrevida — além de ser um fator de risco cardiovascular, elevando as chances de o paciente vir a ter infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral.



Etiologia e fisiopatologia

Tendo em vista as peculiaridades do transplante de cada órgão, alguns fatores envolvidos na etiologia e fisiopatologia da HAS no pós-transplante variam entre os pacientes. Como citado anteriormente, o uso dos inibidores da calcineurina (principalmente a ciclosporina) e dos corticosteroides está entre os principais fatores etiológicos da HAS no pós-transplante, além de ser um ponto em comum entre os vários tipos de transplantes.

Os principais efeitos colaterais dos IC são a hipertensão e a injúria renal.

Entre os IC, a **ciclosporina** tem maior potencial de causar hipertensão que o **tacrolimus**. Alguns estudos até demonstram benefício no controle pressórico com a troca da ciclosporina pelo tacrolimus. Entretanto, qualquer mudança na imunossupressão do paciente deve ser muito bem estudada. Os IC causam uma vasoconstrição generalizada através do aumento da liberação de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina e o tromboxano, além de inibir a expressão de substâncias com grande potencial vasodilatador, como o óxido nítrico. Além disso, aumentam a retenção de sódio e de água no organismo e elevam a concentração de cálcio nos miócitos do músculo liso dos vasos, facilitando a vasoconstrição.



Os corticosteroides

também estão entre os mais prevalentes causadores de

HAS. Entretanto, ao contrário do que se pensa, a retenção hidrossalina não é o único mecanismo pelo qual eles podem gerar hipertensão. Sabe-se que os corticoides têm efeito vasoconstritor direto, assim colaborando também para a elevação dos níveis pressóricos. Estudos demonstram menor chance de hipertensão ou ainda melhora da hipertensão já instalada, uma vez que o corticoide é retirado do esquema imunossupressor. Entretanto, isso deve ser avaliado caso a caso nos diversos transplantes.



Especificamente no caso do transplante renal,

situações como rejeição ao enxerto ou estenose da artéria do rim transplantado podem se manifestar com hipertensão.



Já no transplante cardíaco,

dependendo da gravidade com que o paciente foi para a cirurgia, é comum que haja algum grau de disfunção renal após (síndrome cardiorrenal, choque cardiogênico, drogas nefrotóxicas etc.), o que favorece o aparecimento de hipertensão.



Ademais, mesmo sem disfunção renal, é comum que os pacientes recém-transplantados de coração façam uma retenção hídrica e salina exacerbada, o que frequentemente eleva os níveis pressóricos.

Fatores de risco cardiovasculares do receptor, prévios ao transplante, como **idade, obesidade, tabagismo, diabetes, dislipidemia ou a própria hipertensão**, também favorecem o aparecimento da HAS no pós-transplante. Hipertensão no doador também é um fator de risco, além de idade avançada e eventuais más condições do enxerto. **Hipertensão secundária** também pode ocorrer no paciente transplantado, sendo a **doença parenquimatosa renal, a apneia do sono e o hiperaldosteronismo primário** as condições mais frequentemente encontradas nessa população.

Diagnóstico e classificação

Assim como na população geral, a hipertensão é uma doença silenciosa, até que leve a lesões em órgãos-alvo. Logo, **a medida da pressão arterial (PA) é mandatória em todas as consultas**. No consultório, o diagnóstico da HAS se dá quando o paciente apresenta níveis elevados (PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg) como média de 3 medidas (com intervalo de 1 a 2 minutos entre elas), em duas consultas diferentes; ou em medida única, caso os valores sejam correspondentes a hipertensão grau III (PAS ≥ 180 mmHg e/ou PAD ≥ 110 mmHg). Outras formas para diagnósticos são o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e o monitoramento residencial da pressão arterial (MRPA).



A seguir, estão tabelas com resumo do diagnóstico e da classificação da HAS:

CLASSIFICAÇÃO*	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120 - 129	e/ou	80 - 84
Pré-hipertensão	130 - 139	e/ou	85 - 89
HA Estágio 1	140 - 159	e/ou	90 - 99
HA Estágio 2	160 - 179	e/ou	100 - 109
HA Estágio 3	≥ 180	e	≥ 110

Quadro 1: Classificação da hipertensão arterial sistêmica

CATEGORIA	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA no consultório	≥ 140	e	≥ 90
MAPA 24 horas	≥ 130	e/ou	≥ 80
Vigília	≥ 135	e/ou	≥ 85
Sono	≥ 120	e/ou	≥ 70
MRPA	≥ 130	e/ou	≥ 80

Quadro 2: Critérios diagnósticos, conforme modalidade adotada

Manejo

O tratamento da hipertensão começa pela adoção das **medidas não farmacológicas**, que, assim como na população em geral, têm importante impacto na reversão do quadro.

Estão entre as principais e mais eficientes condutas: redução da ingesta salina, atividade física, cessação do tabagismo e perda ponderal.

Ajuste da imunossupressão também é uma possibilidade terapêutica no manejo da hipertensão pós-transplante. Se for possível, em termos de risco de rejeição, a redução, ou até mesmo a suspensão do corticosteroide, pode ser de grande ajuda. Quanto aos **IC**, deve sempre ser buscado o uso da **menor dose possível**. A troca da ciclosporina pelo **tacrolimus**, como já mencionado anteriormente, pode também impactar na redução dos valores pressóricos, uma vez que este último tem menor associação com HAS.



Estudos demonstram que tacrolimus gera menor risco de rejeição, quando comparado a seu companheiro de classe. Logo, uma eventual troca não causaria problemas quanto a este aspecto; porém, o tacrolimus não é uma droga isenta de efeitos colaterais. Cada caso deve ser estudado com cautela, antes de considerar uma mudança na imunossupressão, uma vez que há a possibilidade de se atingir o controle pressórico com o uso de anti-hipertensivos.

Quanto ao tratamento farmacológico, assim como na população em geral, precisamos levar em consideração **as peculiaridades de cada paciente** na escolha dos medicamentos. Essa escolha também é impactada pelo tipo de órgão transplantado. Sabe-se, de forma geral, que nos pacientes transplantados a monoterapia anti-hipertensiva tem uma chance de apenas 50% de funcionar na hipertensão diagnosticada nos 6 primeiros meses pós-transplante; esse valor cai para 30% em 12 meses.

Os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) dihidropiridínicos, segundo a literatura, são a primeira escolha para tratamento da hipertensão, em unanimidade entre os diferentes transplantes.

Por terem ação vasodilatadora direta, inibem os efeitos dos IC e dos corticosteroides nos vasos sanguíneos. Alguns representantes dessa classe são: **anlodipino, felodipino e levanlodipino**. No transplante cardíaco, o **diltiazem**, um BCC não dihidropiridínico, é muito utilizado para prevenção da doença vascular do enxerto. Entretanto, ao contrário dos dihidropiridínicos, o diltiazem atua basicamente no coração, reduzindo a frequência cardíaca, com pouca ou nenhuma ação vasodilatadora. Logo, em caso de hipertensão de difícil controle, o diltiazem pode ser substituído por um BCC dihidropiridínico.



Os betabloqueadores (BB) aumentam a sobrevida dos pacientes transplantados, mesmo naqueles sem fatores de risco cardiovascular. Entretanto, no caso do transplante cardíaco, devido à denervação parassimpática do coração transplantado, devido à própria cirurgia, os BB têm pouca ação hipotensora, não sendo, portanto, muito utilizados para essa finalidade. Como monoterapia, estudos demonstram uma menor eficácia dos BB em comparação com as demais classes de anti-hipertensivos. Dessa forma, nos demais transplantes, e na população em geral, deve-se evitar o uso dos BB como monoterapia.



Nas primeiras semanas após o transplante, a hipertensão pode se dever à **sobrecarga de volume**. Nesse cenário, **diuréticos** são de grande ajuda. Tanto tiazídicos quanto diuréticos de alça podem ser empregados; entretanto, em paciente com algum grau de comprometimento renal, os diuréticos de alça têm uma melhor chance de causar uma redução pressórica. Podem, seguramente, ser utilizados em combinação com outras drogas.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina 1 (BRA)

são excelentíssimas drogas anti-hipertensivas. Entretanto, a literatura é unânime em afirmar que se deve evitar tais drogas nos 6 primeiros meses de transplante, pelo risco de hipercalemia, anemia e redução da filtração glomerular. Devemos lembrar que os IC são nefrotóxicos, e o uso das referidas medicações poderia gerar ainda mais dano, principalmente nessa fase de doses maiores de imunossuppressores. Após esse período, caso o paciente não apresente contraindicações, como disfunção renal grave, essas classes podem ser elencadas dentro do arsenal contra a hipertensão.

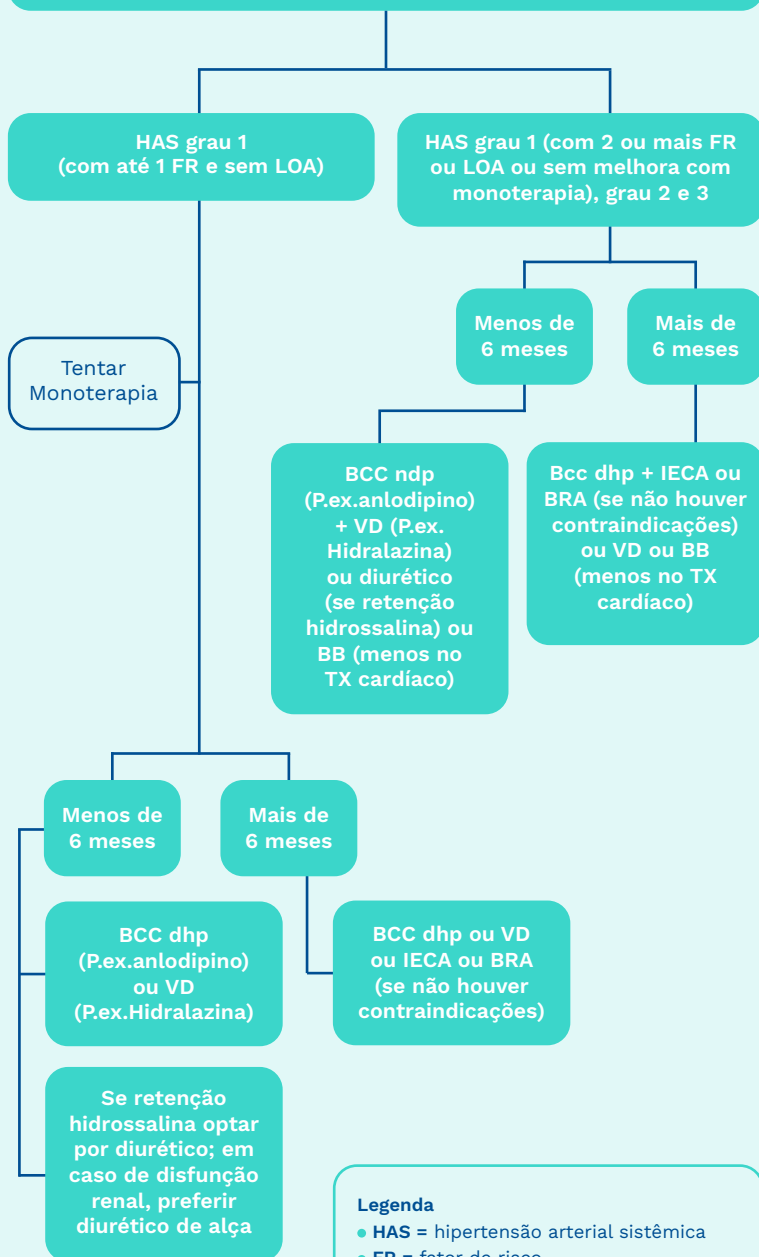


Outras drogas vasodilatadoras, como hidralazina, minoxidil (vasodilatadores diretos), e a atensina (alfa bloqueador central), são de grande valia nos pacientes transplantados, principalmente naqueles em que não se pode usar IECA ou BRA. Cursam com bom controle pressórico, principalmente quando em combinação com outras drogas.

O fluxograma a seguir é uma sugestão de como se guiar na introdução dos medicamentos hipertensivos, de acordo com as várias situações. Independentemente do braço do fluxograma, as medidas não farmacológicas sempre devem ser orientadas, e o ajuste da imunossupressão, sempre que possível, deve ser tentado.



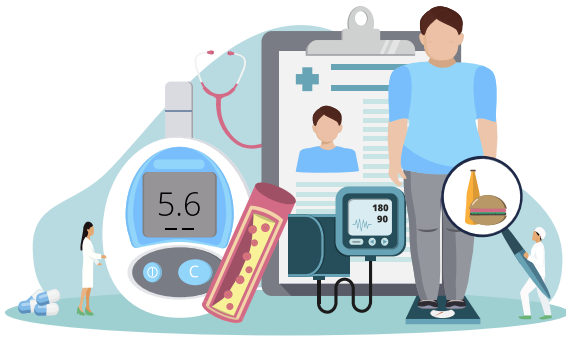
Hipertensão (PAS \geq 140 e/ou PAD \geq 90mmHg órgão-alvo betabloqueadores)



Legenda

- HAS = hipertensão arterial sistêmica
- FR = fator de risco
- LOA = lesão de órgão-alvo
- BCC dhp = bloqueador de canal de cálcio dihidropiridínico
- VD = vasodilatador direto
- IECA = inibidores de enzima conversora de angiotensina
- BRA = bloqueadores de receptor de angiotensina
- BB = betabloqueadores





CAP. 2 – MANEJO DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS (DIABETES, DISLIPIDEMIA, OBESIDADE) EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dra. Erika Lamkowski Naka

Médica do Programa de Transplante de Rim

Manejo do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

O DM2 é uma comorbidade bastante frequente em pacientes transplantados de órgãos sólidos. É a primeira causa de doença renal crônica terminal na população brasileira. Além disso, medicações imunossupressoras, como os corticosteroides, os inibidores da calcineurina e os inibidores da mTOR, interferem no metabolismo glicêmico. **O uso dessas medicações eleva o risco de desenvolvimento de Diabetes Mellitus Pós-Transplante (DMPT).** O tacrolimo, em particular, pode causar lesão tóxica direta nas células beta pancreáticas e, portanto, apresenta uma forte associação com DMPT.

O alvo da hemoglobina glicada no DM2 varia entre 6,5% a 8%, e o objetivo do tratamento deve levar em consideração diferentes fatores, como a expectativa de vida, o risco de hipoglicemia, comorbidades, presença de lesões macrovasculares e função renal. **O tratamento não farmacológico, que envolve dieta, prática de atividade física, cessação do tabagismo, redução de peso, é importante em todas as fases de controle da doença,** devendo ser abordado precocemente e estimulado continuamente.

Quanto ao tratamento farmacológico, não há necessidade de modificação da prescrição de antidiabéticos nos pacientes transplantados de órgãos sólidos. Não são descritas interações importantes entre os principais antidiabéticos e as medicações imunossupressoras. **A dose e o esquema imunossupressor NÃO devem ser alterados. Atenção especial à necessidade de ajuste das medicações de acordo com a função renal.** A **metformina** é a medicação



de primeira linha de tratamento para todos os pacientes com DM2 e deve ser ajustada de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG). As **sulfonilureias**, especialmente as de segunda geração, também são uma opção interessante para o controle da glicemia em pacientes com DM2. No entanto, são medicamentos com maior risco de hipoglicemia. Em pacientes com doença aterosclerótica, proteinúria ou disfunção renal crônica, a associação de um **inibidor da SGLT2** é recomendada devido aos benefícios na redução de desfechos cardiovasculares e renais nessa população. Por fim, para pacientes sem controle adequado da glicemia mesmo após a associação de dois ou mais antidiabéticos orais, a prescrição de insulina deve ser considerada.

Organograma de tratamento de DM2 em pacientes transplantados renais:

MODIFICAÇÕES NO ESTILO DE VIDA



- Dieta



- Prática de atividade física



- Redução do peso ou manutenção do peso ideal



- Cessação do tabagismo

MEDICAÇÕES DE PRIMEIRA LINHA



- **Metformina:** baixo custo, reduzir dose em 50% se eTFG entre 30-45 mL/min/1,73 m²; interromper se eTFG < 30 mL/min/1,73 m²



- **iSGLT2:** iniciar se doença aterosclerótica ou cardiovascular estabelecida ou alteração da função renal (contanto que eTFG > 20 mL/min/1,73 m²)

OUTRAS MEDICAÇÕES

- **Sulfonilureias:** preferências por segunda geração, risco maior de hipoglicemia, baixo custo, suspender se eTFG < 30 mL/min/1,73m²
- **Inibidores DDP4:** podem ser usados em pacientes com função renal reduzida, custo elevado
- **Análogos do GLP-1:** custo elevado, não devem ser



associados a inibidores da DDP4, suspender se eTFG < 15 mL/min/1,73m²

- **Pioglitazona:** sem necessidade de ajuste para função renal, contraindicado se diagnóstico de insuficiência cardíaca, custo elevado

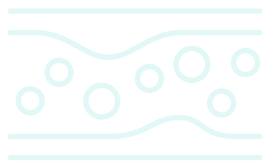
Manejo do Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)

A prescrição de **insulina** em pacientes com **DM1** tem o intuito de mimetizar a secreção fisiológica em um indivíduo sem diabetes. De uma maneira geral, a dose varia em torno de 0,4 U/kg/dia a 1,0 U/kg/dia, divididas em 50% de insulina basal (ou seja, de ação intermediária, longa ou ultralonga) e 50% de insulina de ação rápida ou ultrarrápida, nas refeições. **A necessidade de incremento de doses após o transplante de órgãos é bastante comum**, haja vista que os imunossupressores de uso habitual (como os corticoides e os inibidores de calcineurina) estão relacionados a um pior controle glicêmico. Os corticosteroides, em particular, são utilizados em doses elevadas nos meses iniciais após o transplante, e essa dose é reduzida progressivamente nos meses subsequentes. **A prescrição de insulina do paciente deve ser ajustada às flutuações de dose dessa medicação.**



Manejo da dislipidemia

A dislipidemia é bastante frequente em pacientes transplantados de órgãos sólidos. **Diferentes medicações imunossupressoras estão relacionadas a descontrole dos níveis de lípidos, como os corticosteroides, a ciclosporina e os inibidores da mTOR (sirolimo e everolimo).** Em relação a esses últimos, a **hipertrigliceridemia** é um efeito colateral frequente e importante, limitando o uso dessas medicações em algumas ocasiões.



O manejo da dislipidemia em pacientes transplantados de órgãos sólidos deve basear-se na **estimativa de risco cardiovascular de cada indivíduo.**

As medidas não farmacológicas como **dieta, redução do peso, prática de atividade física e cessação do tabagismo**



são importantes para a **melhora do perfil lipídico**, assim como para o controle de outros fatores de risco cardiovascular.

A prática de atividade física regular resulta em um aumento dos níveis de HDL e deve ser sempre estimulada.

Não há qualquer particularidade em relação à prescrição de medicações hipolipemiantes, e não há descrição de interações medicamentosas importantes entre as medicações para tratamento de dislipidemia e as drogas imunossupressoras.

O tratamento farmacológico com **estatinas** é indicado para a redução dos níveis de LDL de acordo com os fatores de risco do paciente ou doença cardiovascular estabelecida.

O uso de **fibrato** para o controle da hipertrigliceridemia está indicado para níveis acima de 500mg/dL, devido ao risco de pancreatite.

Manejo da obesidade

Obesidade após o transplante de órgãos sólidos é um **fator de risco para o desenvolvimento de diversas comorbidades, como hipertensão, diabetes e dislipidemia**. O uso de **corticosteroides**, principalmente nas doses elevadas que são necessárias nos meses iniciais após o transplante, está relacionado ao aumento do peso.

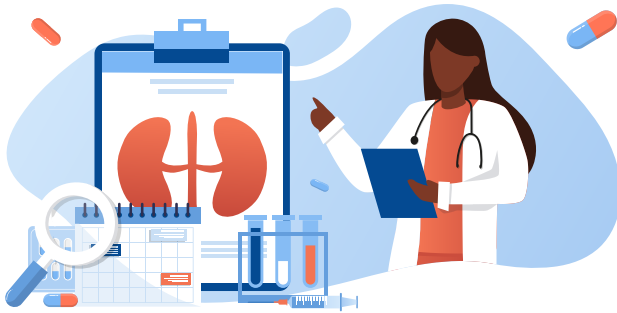


O **tratamento** da obesidade baseia-se principalmente em **modificações do estilo de vida, com adequação da dieta e reeducação alimentar, prática de atividade física**, além da abordagem de outras patologias que podem desencadear ingestão excessiva de calorias, como ansiedade ou depressão.

O tratamento medicamentoso pode ser considerado em casos específicos. Os **agonistas do GLP-1** são eficazes no tratamento da obesidade e não apresentam interações significativas com os imunossupressores de uso habitual; todavia, o custo é muitas vezes proibitivo para a população brasileira.

A **cirurgia bariátrica** pode ser uma alternativa para casos refratários, com o cuidado de monitoramento mais frequente para ajuste da medicação imunossupressora após o procedimento.





CAP. 3 – CUIDADOS PARA PRESERVAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dr. Eduardo José Tonato

Médico do Programa de Transplante de Rim

O número de transplantes de coração, fígado e pulmões tem aumentado nas últimas décadas, assim como suas sobrevidas. Esses pacientes, em muitos casos, apresentam **múltiplas comorbidades com impacto direto na função renal**. Isso tem propiciado nessa população o crescimento de doença renal crônica (DRC) — definida por uma **TFG < 60 ml/min/1,73 m² e/ ou relação albumina/creatinina > 30 mg/g** — e o consequente aumento da sua participação na lista de espera para transplante renal.

Entre 1995 e 2008, houve um aumento na lista de transplantes renais dos Estados Unidos da América (EUA):

- **330%** entre receptores de fígado;
- **307%** entre transplantados de coração;
- **635%** entre transplantados de pulmão.

Respondendo todos por **3,3%** do total da lista.

No clássico estudo que avaliou os registros de transplantes não renais (TxNR) nos EUA, houve uma prevalência de DRC de 16,5% num período de seguimento de 36 meses. Desses pacientes, 28,9% necessitaram diálise ou transplante. O risco de desenvolver DRC em 5 anos variou conforme o órgão: de 6,9% para coração-pulmão a 21,3% para intestino. Nesse estudo, a DRC aumentou o risco de morte em 4,5 vezes, comparado àqueles sem DRC, mas o transplante reduziu o risco de morte, da DRC terminal, em 44% no período de 5 anos.



Vários fatores contribuem para essa alta prevalência de DRC em TxNR, como a DRC preexistente; glomerulonefrites, particularmente na população de transplante hepático, pela prevalência dos vírus B e C, diabetes, hipertensão, insultos agudos, principalmente naqueles pacientes muito graves; e os inibidores de calcineurina.

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente, com incidência entre 16,9% e 46% nos TxNR, enquanto 4,6% a 8% necessitam terapia dialítica. Embora, em geral reversível, sua contribuição na DRC é reconhecida atualmente.

Inibidores de calcineurina estão implicados na lesão vascular crônica de rins nativos, quando utilizados para o tratamento de doenças glomerulares e em receptores de órgãos sólidos. A lesão clássica dessa droga é a hialinose da parede de pequenas artérias e arteríolas, obliteração vascular e consequente glomerulosclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial em faixa.

Fatores de risco clássicos associados a DRC, como HAS e DM, são importantes no papel do desenvolvimento da DRC nos TxNR.

Infelizmente, o tratamento de fatores modificáveis nem sempre é eficaz, como demonstrado em estudo no qual menos de 30% dos 602 transplantes hepáticos atingiram o alvo pressórico de menos de 140 x 90 mmHg no primeiro ano.

Infeções virais como **hepatites B e C** foram, historicamente, importantes no desenvolvimento de DRC, particularmente no **transplante hepático**. Contudo, com os tratamentos supressores atuais para a hepatite B e curativos para a hepatite C, essas infecções têm reduzido sua contribuição para o desenvolvimento de DRC.

Manejo clínico

1. Utilizar a fórmula CKD EPI para avaliação da taxa de filtração glomérulos (TFG). Considerar o uso da CKD-Epi cistatina C quando clinicamente indicado, especialmente em casos de redução de massa muscular.
2. Devido à pobreza de dados no manejo da DRC, nessa população específica de TxNR, as orientações são extrapoladas da melhor prática nefrológica em rins nativos e transplantados.



- 3.** A biópsia é pouco utilizada e deve ser considerada, especialmente nos casos de rápido ou inexplicado declínio da função renal, sedimento renal ativo e/ou proteinúria nefrótica.
- 4.** Controle pressórico e albuminúria:
 - a.** Relação albumina/creatinina urinária (A/U) < 30 mg/g e PA > 140 x 90: tratar para PA <= 140 x 90 mmHg;
 - b.** A/U > 30 mg/g e PA > 130 x 80: tratar para PA <= 130 x 80 mmHg
 - c.** A/U >=300 mg/g: usar IECA ou BRA.
- 5.** Sódio e bicarbonato:
 - a.** Redução para 5g ao dia de sal (cloreto de sódio);
 - b.** Acidose: tratar com bicarbonato de sódio, via oral, se bicarbonato < 22 mEq/l. Usar de 0,5 a 1 mEq/kg/dia divididos em 3 doses.
- 6.** Diabéticos com DRC:
 - a.** Cuidado integral do paciente – otimização nutricional, incentivo à atividade física moderada a intensa (5 vezes/semana), cessação do tabagismo e controle de peso;
 - b.** Alvo glicêmico: KDIGO recomenda hemoglobina glicada 6,5 – 8,0% para DM com DRC – melhora da sobrevida, desfecho cardiovascular e microvascular e redução no risco de progressão DRC;
 - c.** Alvo pressórico (Associação Americana de Diabetes (ADA)):
 - i.** Alto risco cardiovascular (risco > 15% em 10 a) – < 130 x 80;
 - ii.** Baixo risco cardiovascular (risco < 10% em 10 a) – < 140 x 90.
 - d.** Drogas anti-hipertensivas:
 - i.** bloqueio SRAA em HAS, DM1 ou DM2 com albuminúria com doses máximas toleradas;
 - ii.** Tiazídicos e Bloqueadores canal cálcio – HAS sem albuminúria.
 - e.** Estatina: recomendada para todos os pacientes > 20 anos com DM1 ou DM2 e DRC:
 - i.** Moderada intensidade para prevenção primária de DCV;
 - ii.** Alta intensidade para prevenção secundária.
 - f.** Redutores glicose:



- i.** Inibidores da SGLT2: recomendado para a maioria dos DM2 e CKD com TFG > 20 ml/min:
 - 1)** Independente da Hbc ou necessidade adicional de outras medicações hipoglicemiantes;
 - 2)** Redução progressão DRC, IC e DCV independente albuminúria (EMPA-KIDNEY).
 - ii.** População transplantada foi excluída dos estudos – considerar riscos de infecção urinária e genital.
- g.** Agonistas não esteroidais de receptores mineralocorticoides:
- i.** recomendados para pacientes com DM2, TFG >25 mL/min, potássio sérico normal e albuminúria (ACR >30 mg/g), apesar da dose máxima tolerada de inibidor de sistema renina angiotensina aldosterona.

7. Lípides:

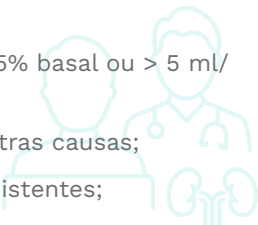
- a.** Pacientes com DRC > 50 anos, mas não tratados com terapia renal substitutiva (TRS), devem usar estatina ou estatina/ezetimibe
- b.** Pacientes entre 18 e 49 anos, com DRC e não tratados com TRS, e devem receber estatinas se:
 - i.** Presença de doença coronariana;
 - ii.** DM;
 - iii.** Risco cardiovascular em 10 anos > 10%;
 - iv.** Transplantado renal.

8. Encaminhamento ao nefrologista:

- a.** LRA ou perda abrupta e sustentada de função;
- b.** TFG < 30 ml/min;
- c.** Significante Albuminúria: A/U > 300 mg/g ou equivalente relação proteína urinária/creatinina urinária (P/C) > 500 mg/g;
- d.** Progressão da DRC – queda > 25% basal ou > 5 ml/min/ano;
- e.** Hematúria não explicada por outras causas;
- f.** Anormalidades de potássio persistentes;
- g.** Litíase recorrente;
- h.** Doença renal hereditária.

9. Modificação na imunossupressão:

- a.** Redução ou eliminação do inibidor de calcineurina:
 - i.** Não há evidência forte de melhora da função renal



após o primeiro ano em TxNR;

- ii. Modesta evidência de melhora da DRC durante o primeiro ano acrescentando ou não inibidores da mTOR ou micofenolato;
- iii. Essas estratégias quase sempre são acompanhadas por taxas elevadas de rejeição;
- iv. Compartilhar mudanças da imunossupressão com o Centro Transplantador.

Quanto aos pacientes transplantados renais, além dos fatores clássicos abordados, os fatores imunológicos desempenham um papel fundamental. Portanto, a **biópsia renal**, quase sempre, será obrigatória para diagnóstico da disfunção do enxerto.

Nos casos em que o tratamento não seja de bom custo-benefício ou que a resposta à terapia seja ineficaz, **restarão as medidas conservadoras descritas acima e o referenciamento para o Centro Transplantador, para alocação e tentativa de retransplante preemptivo.**



CAP. 4 – EFEITOS COLATERAIS DAS DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

Dra. Olívia Meira Dias

Médica Pneumologista especialista em Transplante de Pulmão

As principais classes de drogas utilizadas como imunossupressão de manutenção em pacientes com transplantes de órgãos sólidos para prevenção da rejeição incluem corticosteroides, inibidores de calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), antiproliferativos (azatioprina, micofenolatos) e inibidores de mTOR (sirolimus, everolimus).

O objetivo do uso de múltiplos agentes visa melhorar a sobrevida do enxerto a longo prazo. Múltiplos agentes são utilizados em combinação visando minimizar a toxicidade de cada uma das drogas utilizadas isoladamente.



Corticosteroides:

- Hipertensão, hipertrigliceridemia;
- Resistência à insulina, osteoporose;
- Náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal, dispepsia, gastrite, ganho ponderal;
- Dificuldade na cicatrização, retenção hídrica;
- Tremor de extremidades, alterações de humor, psicose;
- Catarata.



Inibidores de calcineurina:

- **Ciclosporina e tacrolimus (6 Hs):** hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão, hiperglicemia, hipercalemia, hipomagnesemia;
- **Ciclosporina e tacrolimus (2 Ns):** nefrotoxicidade (aguda e crônica) e neurotoxicidade (síndrome da encefalopatia posterior reversível, convulsões, cefaleia, tremores);
- **Somente ciclosporina:** hirsutismo, hiperplasia gengival;
- **Somente tacrolimus:** alopecia, alongamento do intervalo QTc, Torsades de pointes.

***Raramente, as duas medicações também estão associadas à púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica.**

A dose dos inibidores de calcineurina é monitorizada através da dosagem do nível sérico, antes da tomada da medicação (C0).

Tacrolimus e ciclosporina interagem com várias medicações (exemplo: amiodarona, bloqueadores de canal de cálcio, antifúngicos azóis, macrolídeos, aumentam o nível sérico), com o risco de aumento de efeitos colaterais – antes de introduzir qualquer medicação, notificar a equipe do transplante visando evitar aumentos indesejados do nível sérico e toxicidade.

Azatioprina:

- Supressão medular, anemia (macrocitose), leucopenia, trombocitopenia;



- Náusea, vômito, diarreia;
- Pancreatite, hepatotoxicidade (aumento de transaminases e colestase).

A dose da azatioprina deve ser drasticamente reduzida (ou mesmo suspensa) na presença de inibidores da xantina oxidase (exemplo: alopurinol).

Micofenolatos [Disponível como micofenolato mofetil (Cellcept) ou micofenolato ácido (Myfortic, formulação entérica)]:

- Leucopenia, trombocitopenia;
- Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia, gastrite (sintomas gastrointestinais ocorrem de forma semelhante com as duas formulações).

Sirolimus / Everolimus:

- Hipertensão;
- Hipertrigliceridemia;
- Hiperlipidemia;
- Hiperglicemia;
- Leucopenia;
- Trombocitopenia;
- Linfocele;
- Mucosite;
- Pneumonite/doença intersticial pulmonar;
- Náuseas, vômitos, diarreia;
- *Rash*/acne;
- Proteinúria;
- Tremor, cefaleia, insônia;
- Atraso na cicatrização.

À semelhança dos inibidores de calcineurina, interagem com várias medicações.

Sirolimus e everolimus devem ser suspensos com antecedência diante de um procedimento cirúrgico devido a atraso na cicatrização.





CAP. 5 – PRINCIPAIS INFECÇÕES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dr. José Eduardo Afonso Júnior

Médico do Programa de Transplante de Pulmão

O risco de infecção após o transplante muda ao longo do tempo, **particularmente com modificações na imunossupressão**. Infelizmente, nenhum ensaio mede com precisão o risco de infecção. O clínico avalia o risco de um receptor adquirir uma infecção considerando o risco de rejeição do aloenxerto, a intensidade da imunossupressão e outros fatores que podem contribuir para sua suscetibilidade à infecção.

As estratégias profiláticas são baseadas nas exposições conhecidas ou prováveis do paciente à infecção de acordo com os resultados dos testes sorológicos e história epidemiológica. O risco de infecção no receptor de transplante é uma função contínua da interação entre esses fatores.

O prognóstico dos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) melhorou principalmente devido a **uma melhor prevenção de rejeição por terapias imunossupressoras**. No entanto, os receptores TOS são altamente suscetíveis a infecções convencionais e infecções oportunistas, que representam uma das principais causas de morbidade, disfunção do enxerto e mortalidade.

A rápida e exata identificação do agente infeccioso é imprescindível para não expor o paciente transplantado ao risco da perda do enxerto ou ao risco de óbito.

O **fluxograma a seguir** representa evolutivamente os **principais agentes infecciosos** a serem pensados em um paciente transplantado, de acordo com o tempo de transplante:



< 1 MÊS

● Infecções por agentes nosocomiais resistentes:

- MRSA: Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina
- VRE: enterococo resistente à vancomicina
- Candida não albicans
- Aspiração (bacilos gram negativos)
- Infecção de cateter
- Infecção de ferida operatória
- Deiscência e isquemias de anastomoses
- Clostridium

● Infecção proveniente do doador:

- Herpes vírus
- Citomegalovírus
- HIV: vírus da imunodeficiência humana
- Trypanosoma cruzi

● Infecção relacionada ao receptor (colonização):

- Aspergillus
- Pseudomonas
- COVID-19

1 A 6 MESES

● Com profilaxia para Pneumocistis jiroveci e CMV:

- Nefropatia por Polyomavirus / BK vírus
- Colite por C. difficile
- Hepatite C
- Adenovirus, Influenza, COVID-19
- Cryptococcus neoformans
- Tuberculose
- Complicações de anastomoses

● Sem profilaxias:

- Pneumocistose
- Herpes / Varicella Zoster / CMV / Epstein Barr
- Hepatite B
- Listeria, nocardia, toxoplasma, stronguloides, leishmania e T. cruzi

< 6 MESES

● Pneumonia adquirida na comunidade

● Infecção urinária

● Aspergilose

● Mucormicose

● Nocardia / rhodococcus

● Infecções virais tardias:

- CMV (colite, retinite)
- Hepatites B e C
- Encefalite herpética
- Vírus respiratórios (Influenza, parainfluenza, adenovirus, COVID-19, vírus sincial respiratório, coronavírus (não SARS-CoV-2), metapneumovirus, rhinovirus)
- Infecção por poliomavírus
- Carcinomas relacionados a HPV
- Linfoma (PTLD) relacionado ao vírus Epstein Barr





CAP. 6 – VACINAÇÃO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dr. Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira
Médico do Programa de Transplante de Pulmão

Introdução

Os pacientes transplantados são mais suscetíveis às infecções do que a população em geral. As imunizações, nestes casos, são feitas em número maior do que as recomendadas nos calendários de vacinação de rotina.

Para essa finalidade, alguns cuidados devem ser observados:

1. Monitorar cuidadosamente os anticorpos protetores do paciente, já que, muitas vezes, a imunidade induzida pela vacinação é reduzida.
2. Não considerar condições de suscetibilidade nem de proteção, pois a história de infecção ou vacinação prévia pode ser irrelevante nesses casos.
3. Imunizar quando se espera um máximo de resposta imune, sobretudo se a redução da resposta for previsível.
4. Levar em conta que a interrupção da imunossupressão permite uma resposta maior às vacinas.
5. Evitar o uso de vacinas vivas, exceto em circunstâncias específicas em que os dados disponíveis permitam seu uso.
6. Cogitar vacinar as pessoas que tenham contatos próximos com o paciente. Nenhum indivíduo que mantenha estreito contato com pacientes imunossuprimidos deve receber vacinas OPV (Sabin - oral); nesses casos, são indicadas as vacinas IPV (Salk - injetável). Se, por qualquer motivo, o indivíduo tiver recebido vacinas OPV, seu contato com pacientes imunossuprimidos deverá ser evitado durante um período de 4 a 6 semanas.



Pacientes com transplante de órgão sólido

O ideal seria que todos os pacientes, no período pré-transplante, estivessem em dia com todas as imunizações indicadas no calendário vacinal.



Nas quatro semanas anteriores ao transplante, os pacientes não devem receber a vacina BCG, OPV / Sabin (vacina contra a pólio por via oral), varicela, sarampo, rubéola ou caxumba, devido ao risco de desenvolvimento da doença pelo microorganismo vacinal em seu estado de imunodepressão.

Todas as vacinas à base de organismos vivos também são contraindicadas.

As vacinas inativadas e de sub-unidades não oferecem risco para os receptores de órgãos sólidos. A maioria dos especialistas prefere esperar seis meses após o transplante para a administração da vacina, época em que o nível alvo de imunossupressão começa a diminuir.

Vale ressaltar que quanto maior a imunossupressão, menor a resposta imunológica.

Esquema de vacinação relacionado a transplante:

Fase pré-transplante:

- **dT (dupla adulto – Difteria e Tétano) – 3 doses:** 0 – 2º – 6º mês
- **Hepatite B – dose de 40 mcg – 4 doses (se necessário para soroconversão):** 0 – 1º – 2º – 6º mês
- **Pneumococo:** 1 dose de Prevenar 13 e, depois de 6 meses, 1 dose de Pneumo 23
- **Influenza:** 1 dose de vacina trivalente ou tetravalente (anual)
- **MMR (tríplice viral – sarampo, caxumba e rubéola) – 2 doses:** 0 – 2º mês
- **Varicela-zoster – 2 doses:** 0 – 2º mês

Candidato em lista de espera ou pós-transplante:

- **dT (dupla adulto – Difteria e Tétano) – 3 doses:** 0 – 2º – 6º mês
- **Hepatite B e A**
- **Pneumococo:** 1 dose de Prevenar 13 e, depois de 6 meses, 1 dose de Pneumo 23
- **Influenza:** 1 dose de vacina trivalente ou tetravalente (anual)
- **COVID** a cada 6 meses, Meningo C, HIB, HPV



Comunicante domiciliar:

- De acordo com a rotina para a idade
- Pólio inativada (Salk)
- Varicela-zoster (atenção – recomendado o recombinante inativado)
- Vírus Sincicial respiratório (VRS): 1 dose única
- Influenza: 1 dose de vacina trivalente ou tetravalente (anual)

Nota Varicela-zoster e VRS: Não disponível na rede SUS.



CAP. 7 – RASTREAMENTO DE CÂNCER EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dr. Celso Eduardo Lourenço Matielo

Médico do Programa de Transplante de Fígado

O rastreamento de neoplasias malignas em pacientes submetidos a algum transplante de órgão sólido é de grande importância, pois estudos demonstram risco 2 a 4 vezes maior do desenvolvimento de câncer em comparação à população geral, com risco 1 a 3 vezes maior de mortalidade relacionada a neoplasia. As doenças malignas na população de transplantados são a terceira causa mais comum de morte neste grupo, ficando atrás de doenças cardiovasculares e infecções.

Há 3 tipos possíveis de neoplasias na referida população:

- **neoplasias malignas “de novo”**, que correspondem à maioria dos casos. Sendo definidas como neoplasias não existentes previamente ao transplante e não relacionadas à eventual indicação de transplante de um órgão específico;
- **neoplasias malignas recorrentes**, que correspondem à recidiva de neoplasias presentes no pré-transplante, de baixa incidência;
- **neoplasias malignas oriundas do doador**, de incidência raríssima.



A aplicabilidade de programas de *screening*, como na população geral, é ponto de discussão quando se levam em consideração comorbidades dos pacientes transplantados, bem como suas expectativas de vida pós-transplante, impactando na custo-efetividade das estratégias de rastreamento. Por outro lado, uma vez que as neoplasias tendem a apresentar um comportamento mais agressivo neste grupo, justifica-se assim uma maior atenção ao seu diagnóstico precoce. A maior parte dos estudos foi realizada em pacientes transplantados renais, entretanto não existem estudos controlados que determinem estratégias específicas de rastreamentos, sendo estes ainda, em grande parte, extrapolados daqueles da população geral e variáveis a depender de políticas de saúde regionalizadas e das sociedades médicas consultadas.

Isto exposto, baseando-se no que há na literatura, são recomendações gerais:

- 1. Câncer colorretal:** colonoscopia ou retossigmoidoscopia flexível após 50 anos, repetindo-se a cada 10 anos. Em pacientes submetidos a transplante hepático por colangite esclerosante primária com doença inflamatória intestinal: colonoscopia anual.
- 2. Câncer cervical:** exame físico e papanicolau anualmente. Redução de intervalo para 6 meses por 1 ano, caso paciente trate rejeição, particularmente com uso de agentes depletos de linfócitos.
- 3. Câncer de pele:** neoplasia mais comum pós-transplante, exame físico de todo o corpo anualmente, por médico generalista ou por dermatologista.
- 4. Câncer de células renais:** rastreamento controverso (apenas guideline europeu recomenda ultrassonografia a cada 1 a 3 anos nos rins primitivos de transplantados renais).
- 5. Câncer de próstata:** recomendações variáveis, devendo-se seguir recomendações locais, tendo-se como sugestão a dosagem de PSA e toque retal anuais após 50 anos de idade.
- 6. Doença linfoproliferativa pós-transplante:** história e exame físico, com foco e sintomas constitucionais e detecção de linfonodomegalia e/ou organomegalias. Frequência não especificada. Vale ressaltar que muitos programas realizam rastreamento de viremia pelo vírus Epstein-Barr.
- 7. Câncer de mama:** sugerida mamografia anual na maior parte dos grupos.



- 8. Em pacientes transplantados devido a cirrose alcólica,** deve-se ter maior atenção à detecção de **tumores gastrointestinais, orofaringo-laríngeos e de pulmão,** mas sem ser determinada a periodicidade de rastreamento específico.

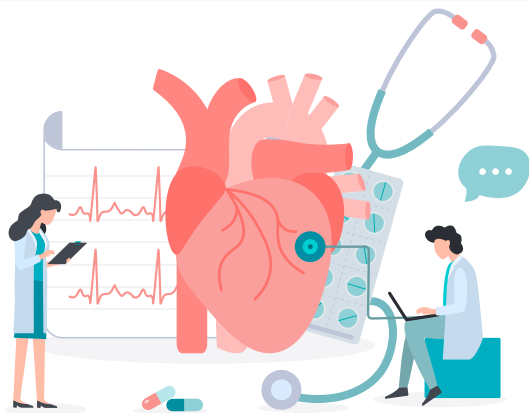
Considerações finais: rastreamento de tumores relacionados ao órgão transplantado

- 1. Câncer de pulmão em receptores de pulmão:** não há recomendação de rastreamento sistemático, levando-se em consideração a alta mortalidade de receptores pós-transplante de pulmão. Se for realizado, parece importante distinguir o rastreamento no enxerto do rastreamento no pulmão nativo naqueles que receberam um único pulmão, onde existe um risco aumentado devido a lesão preexistente somada ao uso de imunossupressão.
- 2. Hepatocarcinoma em receptores de fígado:** rastreamento de recidiva pós-transplante, sem consenso na literatura, devendo-se levar em consideração número e tamanho dos tumores, comportamento biológico do tumor e fatores de risco relacionados ao paciente. Sugerimos realização de ultrassonografia de abdômen e dosagem de alfa-feto proteína 6 meses pós-transplante, assim como a realização de tomografia computadorizada de abdômen ou ressonância magnética de abdômen, tomografia de tórax e dosagem de alfa-feto proteína anualmente por 5 anos pós-transplante. Em pacientes que desenvolvem cirrose hepática no período pós-transplante tardio, recomendamos a realização de exame de imagem (ultrassonografia ou tomografia de abdômen/ressonância de abdômen) e dosagem de alfa-feto proteína semestralmente.
- 3. Câncer renal em receptores de rim:** rastreamento de benefício incerto, sendo proposta a seguinte estratégia:
- **receptores com idade superior a 60 anos e tempo de diálise pré-transplante superior a 5 anos, cistos de Bosniak estágios 1 e 2:** ultrassonografia a cada 2 anos;
 - **doença renal cística congênita ou adquirida, doença de Von Hippel Landau, esclerose tuberosa, nefropatia por analgésicos, antecedente ou história familiar de câncer de células renais:** ultrassonografia anual;
 - **cisto de Bosniak estágio 2F:** ultrassonografia, tomografia ou ressonância em 6 meses, 12 meses pós-transplante, depois anual até 5 anos pós-transplante;
 - **cisto de Bosniak estágio 2F, 3 e 4:** consultar urologista.



EIXO 2

Principais complicações e condutas clínicas na assistência ao paciente transplantado



CAP. 8 – COMPLICAÇÕES CARDÍACAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dra. Gabriela Campos Cardoso de Lima
Médica do Programa de Transplante de Coração

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos. Isso se deve tanto às comorbidades existentes na fase pré-transplante (exemplos: hipertensão, dislipidemia, diabetes, sedentarismo etc.) quanto às que surgem no pós-transplante, principalmente relacionadas aos medicamentos imunossupressores, como os corticoides e inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus).

A hipertensão arterial sistêmica é o fator de risco cardiovascular mais prevalente, e seu tratamento comentado em capítulo específico (Capítulo 1 – Manejo da hipertensão arterial em pacientes transplantados).

A **dislipidemia** (alteração dos níveis de colesterol e triglicérides) e o **diabetes** são duas condições muito frequentes nos pacientes transplantados e associadas diretamente ao **risco cardiovascular e mortalidade.**

A **disfunção renal** pode acontecer em pacientes pós-transplante. É multifatorial e **umenta significativamente o risco cardiovascular,** incluindo morte por causa cardíaca. Deve ser monitorizada e manejada de acordo com suas



causas. O tratamento da hipertensão e do diabetes é importante para poupar a função renal.

Todas as doenças citadas acima aumentam o risco de doença arterial coronariana (**DAC**).

Os pacientes transplantados devem ser investigados quando relatam dor torácica ou sintoma de dispneia (que pode ser um equivalente isquêmico) — (Figura 1).



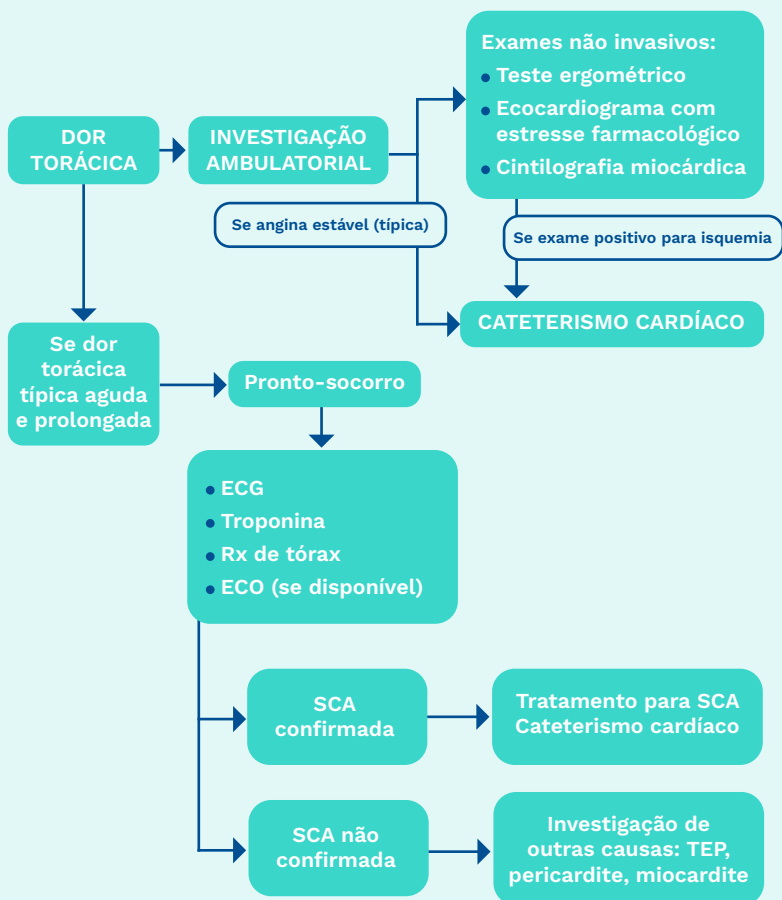
Os pacientes transplantados cardíacos, em especial, podem não apresentar dor **torácica típica**, já que são denervados (durante a cirurgia do transplante o nervo vago é seccionado). Nos casos de dispneia, além de equivalente isquêmico (doença vascular do enxerto, doença arterial coronariana clássica), devemos pensar em rejeição e reativação de chagas (naqueles com miocardiopatia chagásica prévia).

Diversas **arritmias** podem acontecer em pacientes pós-transplante de órgãos sólidos. A fibrilação atrial é comum e associada a idade e comorbidades (como hipertensão e diabetes). Seu manejo é semelhante ao da população geral — (Figura 2). Nos casos de fibrilação atrial paroxística, seguiremos a indicação de anticoagulação pelo escore CHADS2- VASC (tabela 1). A **anticoagulação** será usada quanto o escore for ≥ 2 e poderemos usar tanto os antagonistas da vitamina K (varfarina) quanto os novos anticoagulantes (exemplos: rivaroxabana, apixabana, dabigatrana etc.).

Os distúrbios de condução são comuns em pacientes com amiloidose por transtiretina (ATTR), portanto os transplantados hepáticos devem ser monitorizados e investigados (ECG e Holter 24 horas) nos casos de síncope, pois podem precisar de marca-passo.



Figura 1: Fluxograma de investigação de dor torácica



Legenda

- SCA = síndrome coronariana aguda
- TEP = tromboembolismo pulmonar
- ECG = eletrocardiograma
- ECO = ecocardiograma transtorácico



Figura 2: Manejo da Fibrilação Atrial

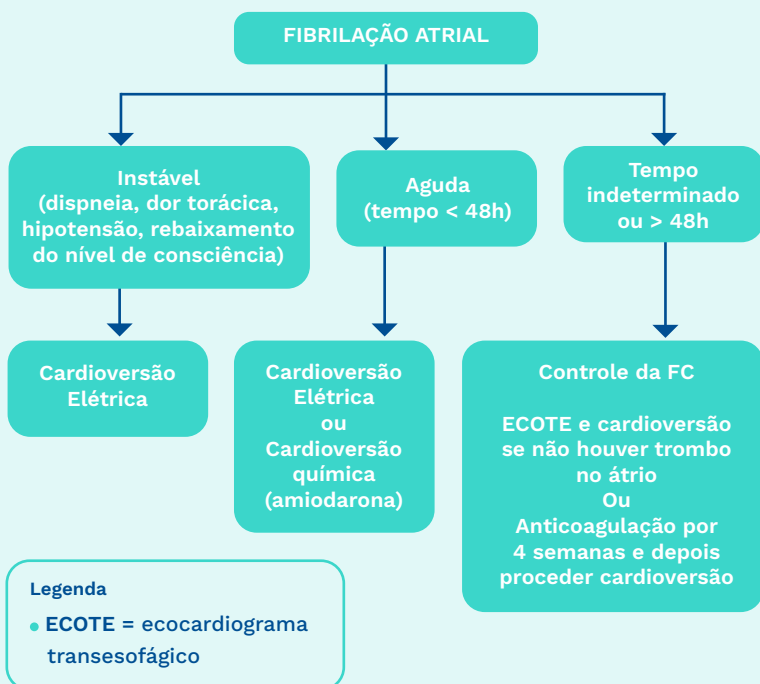


Tabela 1: Escore CHADS2-VASC

Letra	Descrição	Pontuação
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A	Idade \geq 75 anos	2
D	Diabetes	1
S	AVC	2
V	Doença vascular (IAM, doença vascular periférica)	1
A	Idade entre 65 e 74 anos	1
SC	<u>Sexo feminino</u>	1





CAP. 9 – COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS NÃO INFECCIOSAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dr. Rafael Medeiros Carraro

Médico do Programa de Transplante de Pulmão

As complicações respiratórias constituem causa importante de **morbidade e mortalidade** no paciente transplantado. O diagnóstico diferencial é amplo e as causas infecciosas representam uma parcela importante dos casos.

O primeiro passo na avaliação das complicações respiratórias é a distinção de que fase do pós-operatório o paciente se encontra. A seguir, descrevemos as complicações de acordo com essa característica temporal de ocorrência.

Complicações de maior ocorrência nos primeiros 3 meses:

- **ARDS é a complicação precoce mais temida**, mais comum nos pacientes transplantados hepáticos, com incidência variável entre 4 e 16%, e índices de mortalidade de até 80%, dependendo da série estudada. Nesses casos o paciente apresentará sinais graves de insuficiência respiratória e indicação de internação em terapia intensiva e intubação orotraqueal. O tratamento é de suporte e correção da causa quando detectada.
- **Tromboembolismo venoso** tem incidência de até 40%, dependendo da série de casos estudada, sendo mais frequente nos transplantes torácicos. Os principais sintomas são dispneia, dor torácica, hipoxemia, e menos frequentemente lipotimia e/ou síncope, além de poder ocasionar parada cardiorrespiratória e óbito em casos extremos. O principal exame utilizado, sempre conforme suspeita clínica, será a angiotomografia de tórax, podendo-se utilizar o ultrassom doppler de extremidades, ecocardiograma e cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar para auxílio diagnóstico.

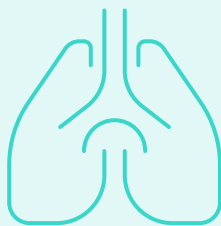


- **Complicações pleurais**, entre as mais importantes, estão derrame pleural, pneumotórax, hemotórax e quilotórax, e serão mais frequentes em pacientes submetidos aos transplantes torácicos; porém, também podem ocorrer em transplantes abdominais, com destaque para transplante hepático, por envolver manipulação diafragmática. Graus variados de dispneia, hipoxemia e dor torácica são os sintomas mais comuns. Habitualmente, o exame físico e a radiografia de tórax permitem um diagnóstico adequado e definição de conduta, sendo utilizada a tomografia nos casos de dúvida diagnóstica. O tratamento envolve desde toracocentese, drenagem torácica simples, até intervenção cirúrgica.
- A **polineuropatia ou miopatia do doente crítico** pode ocorrer em paciente com histórico de internação prolongada, sobretudo com necessidade de intubação orotraqueal prolongada e/ou traqueostomia. Achados de desnutrição, atrofia muscular e sarcopenia são bem evidentes nesses casos. Exames subsidiários para afastar processos infecciosos e outras causas podem ser necessários e deverão ser individualizados em cada caso. O tratamento é baseado em suporte nutricional e terapia de reabilitação.
- **Disfunção ou paralisia no nervo frênico** pode ocorrer nos transplantes torácicos devido a manipulação cirúrgica, sendo mais comum à esquerda nos transplantes cardíacos e indiferente nos transplantes pulmonares. O diagnóstico pode ser auxiliado por métodos radiológicos diversos (radiografia, tomografia, ultrassom ou ressonância magnética). A eletroneuromiografia determina o diagnóstico definitivo. O tratamento envolve suporte ventilatório não invasivo com BiPAP, fisioterapia para reabilitação diafragmática.
- **TRALI** é uma síndrome que se caracteriza por reação transfusional com edema pulmonar não cardiogênico e pode ocorrer sobretudo em pacientes com histórico de politransfusão. Habitualmente, os sintomas se iniciam nas primeiras 24 horas após a administração do hemoderivado, porém podem ocorrer mais tardiamente, até 72 após o evento. Ausculta pulmonar com crepitações difusas e radiografia de tórax com infiltrado intersticial bilateral corroboram o diagnóstico. O tratamento é de suporte com repouso, reposição de oxigênio, ventilação não invasiva (BiPAP) ou intubação orotraqueal nos casos mais severos.



Complicações que podem ocorrer em qualquer fase do seguimento pós-operatório:

- **A rejeição do enxerto**, não somente em pacientes transplantados pulmonares, pode ser causa de **insuficiência respiratória**. Esses pacientes podem apresentar sintomas de síndrome gripal, febre e graus variados de tosse, dispneia e hipoxemia. Sempre será o diagnóstico diferencial mais importante, sobretudo com infecções pulmonares. Vale ressaltar que transplantados de outros órgãos como coração e rim, que evoluem com rejeição dos respectivos enxertos, podem apresentar sintomas de insuficiência respiratória relacionada a edema pulmonar por disfunção ventricular esquerda (rejeição do enxerto cardíaco) e hipervolemia (rejeição do enxerto renal), respectivamente. O diagnóstico adequado da rejeição do enxerto se faz por biópsia, variando-se o método de acordo com órgão transplantado. O tratamento envolve sempre o incremento da imunossupressão.
- **Toxicidade pulmonar por droga** é uma complicação **pouco frequente**, sendo mais descrita aquela relacionada aos imunossupressores inibidores da mTOR (sirolimus ou everolimus), que podem ocasionar edema pulmonar, pneumopatia intersticial ou derrames pleurais e pericárdicos. Outras drogas comumente utilizadas nesses pacientes que se relacionam com risco de toxicidade pulmonar são amiodarona e nitrofurantoína. O tratamento será sempre a suspensão da droga.
- **A estenose brônquica cicatricial** é uma complicação observada especificamente no transplantado pulmonar, sendo **mais frequente após o terceiro mês até um ano da realização do transplante**, com incidência entre 10 a 25%. Dispneia, infecções recorrentes e sobretudo achados de ausculta pulmonar com roncospasmo e estridor são característicos. Tomografia de tórax e broncoscopia habitualmente confirmam o diagnóstico. O tratamento é baseado em dilatação por via endobrônquica, e em alguns casos colocação de endoprótese.

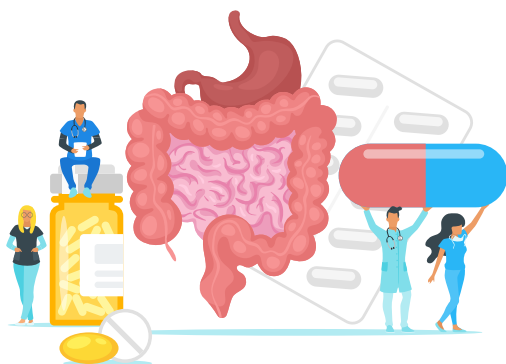


- Pacientes transplantados também podem apresentar **exacerbação ou progressão de doenças pulmonares crônicas** existentes antes do transplante, sendo as mais comuns: **asma, DPOC e doenças intersticiais com fibrose pulmonar**. Muitos pacientes submetidos a transplante renal e cardíaco apresentam fatores de risco, como tabagismo, e devem ser abordados em relação ao diagnóstico. Exames radiológicos e de função pulmonar prévios confirmam o diagnóstico. O tratamento deverá sempre ser direcionado a um pneumologista.

Complicações de maior ocorrência após o primeiro ano:

- **Neoplasias pleuropulmonares primárias ou metastáticas** são mais frequentes devido a **imunossupressão**, e habitualmente de ocorrências mais tardias. Principais achados são nódulos pulmonares únicos ou múltiplos, além de derrame pleural, atelectasia pulmonar. O principal exame auxiliar para diagnóstico é a tomografia de tórax, e a biópsia sempre se faz necessária para confirmação. Biópsia por broncoscopia ou guiada por tomografia são os métodos mais utilizados. Nos pacientes tabagistas ativos ou com história prévia, é recomendada realização de rastreamento com tomografia de tórax uma vez ao ano.
- **Disfunção crônica do enxerto**, especificamente nos pacientes transplantados de pulmão é uma complicação bastante frequente (incidência de até 50% em 5 anos). Trata-se do desenvolvimento de perda progressiva da função do enxerto pulmonar, caracterizada por sintomas de insuficiência respiratória crônica e progressiva. O principal exame para sua detecção é a espirometria, que deve ser realizada periodicamente nesses pacientes, a cada consulta médica.





CAP. 10 – COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Dra. Bianca Della Guardia

Médica do Programa de Transplante de Fígado

Complicações gastrointestinais (GI) costumam ocorrer em cerca de 40% dos pacientes transplantados de órgãos sólidos. No entanto, **a maioria dessas patologias pode ser manejada por médicos não especialistas em transplantes.**

Muitas vezes essas condições estão relacionadas diretamente ao uso de **imunossupressores (IMS)**.

A seguir serão descritas as principais manifestações GI e sugestões de como manejá-las ou quando encaminhá-las ao centro transplantador.

1. Manifestações associadas ao uso crônico de IMS:

- **pancreatite aguda:** azatioprina, ciclosporina, tacrolimo e corticoides;
- **sangramento do trato GI:** corticoides;
- **diarreia aguda ou crônica:** tacrolimo, everolimo, mais frequente relacionado ao uso de micofenolato;
- **náuseas, vômitos:** quaisquer classes de IMS;
- **dor abdominal incomum:** principalmente micofenolato.

Orientação:

Frente a essas condições secundárias ao uso crônico de IMS, o diagnóstico deve ser sempre considerado como de exclusão, após a realização de exames complementares. A suspensão ou redução da dose do IMS deve sempre ser discutida com o centro transplantador.



2. Dor abdominal

Quadros de dor abdominal devem ser avaliados com cautela, principalmente se dor de início súbito, de forte intensidade e associada a sinais de gravidade.

Devido a diversidade de diagnósticos, deve sempre ser feita uma avaliação minuciosa das características da dor, início dos sintomas, fatores de melhora ou piora, febre ou outros sintomas associados, observação de hérnias incisionais, umbilicais ou inguinais.

Causas possíveis de dor abdominal em transplantados:

- **presença de cirurgias abdominais prévias:** aumento do risco de obstrução intestinal secundária a aderências;
- **aterosclerose e dislipidemia:** maior risco para aneurisma de aorta e isquemia intestinal;
- **dores associadas a infecção abdominal** como tuberculose intestinal, infecções por germes oportunistas e formação de abscessos intracavitários, por exemplo.

Uma avaliação inicial com exames laboratoriais se faz necessária:

- hemograma completo, PCR, VHS, amilase, lipase, teste de gravidez quando em idade fértil, função renal e painel metabólico, urina 1;
- exames de imagem como Rx de abdômen, USG de abdômen, tomografia de abdômen ou Rm de abdômen.

Alguns sinais podem servir de alerta para complicações mais graves, como:

- distensão abdominal com parada de eliminação de fezes e flatos,
- sinais de choque;
- sinais de peritonite;
- dor intensa e refratária às medidas iniciais.



O tratamento depende da causa da dor:

- Pode-se iniciar analgesia, evitando-se ao máximo o uso de AINES, para o controle da dor.
- Medicamentos habituais de controle de vômitos e náuseas, se necessário. Dependendo da gravidade, está indicada a hidratação endovenosa e uso de antibióticos de largo espectro, se algum sinal de infecção associada, como febre, leucocitose, elevação de PCR, hipotensão arterial ou alteração do estado mental.
- Sinais sugestivos de obstrução intestinal ou peritonite devem ser prontamente avaliados por cirurgião experiente.
- Casos mais graves devem ser reportados ou transferidos para o centro transplantador em questão. No entanto, cirurgias de emergência, como para apendicite aguda, colecistite aguda, gravidez ectópica rota, úlcera duodenal perfurada ou hérnias encarceradas, devem ser realizadas de preferência por equipe cirúrgica experiente, como habitualmente, e, assim que possível, discutidas com equipe transplantadora.

Um dado importante é, algumas vezes, a ausência de sinais de irritação peritoneal típicos ou sintomas exuberantes mesmo frente a quadros graves de complicação abdominal. Na dúvida diagnóstica, o ideal é realizar exame de imagem.

É sempre importante lembrar de **causas de dor extra-abdominais**, por exemplo: infarto agudo do miocárdio e cetoacidose diabética.

As medicações habituais do paciente, assim como os IMS, não devem ser suspensas sem antes consultar equipe transplantadora.



3. Diarreias agudas

Em sua maioria, as diarreias agudas em transplantados de órgãos sólidos são autolimitadas e necessitam de suporte clínico e reposição de líquidos, semelhante aos pacientes sem imunodepressão.

Casos com sintomas moderados devem ser avaliados para uso de antibiótico empírico e tratamento antiparasitário. Pacientes com sintomas refratários às medidas habituais ou evolução para quadros crônicos devem ser reencaminhados ao serviço de origem para prosseguir investigação etiológica.



É importante salientar que muitos pacientes transplantados usam diversos medicamentos que também podem ser responsáveis por quadros de diarreia; **a suspensão de tais medicamentos deve ser feita somente após discussão com equipe transplantadora.**

Causas comuns de diarreias agudas:

- **virais:** norovírus, rotavírus; citomegalovírus, adenovírus;
- **bacterianas:** salmonelose, campylobacter, Shiguella ssp., E coli, Clostridium;
- **parasitária:** giardíase, amebíase, Entamoeba histolytica, criptosporidídeo ssp., microsporidium ssp.;
- **intoxicação alimentar:** estafilococos, Bacillus ssp, Clostridium ssp.

Causas não infecciosas e crônicas:

- medicamentosa;
- linfomas;
- doença inflamatória intestinal;
- má-absorção.

Sugestão de avaliação para pacientes estáveis, em bom estado geral e com quadros agudos leves a moderados, sem sinais de toxemia:

- **exames gerais:** hemograma completo, PCR, VHS, parasitológico de fezes, coprocultura.
- **exame de PCR para gastroenterite nas fezes:** se disponível é uma opção a ser considerada; no entanto, ainda bastante dispendioso em nosso meio.

Sugestão de tratamento empírico para diarreias agudas infecciosas de leve a moderada gravidade, por um período de 3 a 5 dias:

- ciprofloxacino 500 mg – 12/12h;
- levofloxacino 500 mg – uma vez ao dia;
- metronidazol 500 mg – 8/8h.



Sugestão para tratamento empírico de diarreias parasitárias:

- metronidazol 500 mg – 8/8 h por 5 a 10 dias;
- tinidazol 2 g – dose única ou por 3 dias (giardíase, amebíase);
- nitazoxanida 500mg – de 12/12h por 3 dias ou por 14 dias se suspeita de amebíase, criptosporidíase ou giardíase;
- azitromicina 500 mg – 3 dias ou 1000 mg dose única.

Sugerem-se a hidratação oral ou intravenosa e reposição eletrolítica habitual, bem como uso de analgésicos e antieméticos. O uso de antidiarreicos deve ser prescrito com muita cautela, desde que afastada a possibilidade de diarreia infecciosa.

Pacientes imunossuprimidos são mais sujeitos a infecção por citomegalovírus e Clostridioides (Clostridium) difficile e devem ser tratados com terapia específica.

Se possível, sugere-se a realização de PCR para citomegalovírus no sangue e PCR nas fezes para Clostridium. Esses casos devem ser discutidos com equipe transplantadora, pois muitas vezes é necessário ajuste de dose das drogas IMS, além de terapia específica. Essas infecções estão associadas a elevada morbimortalidade em pacientes transplantados.

Sinais de alerta para diarreias associadas a infecção oportunista, doença neoplásica ou condição mais rara associada a imunodepressão:

- perda ponderal;
- fezes com sangue ou pus;
- sepse ou choque hipovolêmico;
- anemia ou outro achado laboratorial importante e inesperado;
- diarreia crônica.

Nesses casos, após atendimento e resolução da urgência, o paciente deve ser encorajado a entrar em contato com a equipe transplantadora para prosseguir investigação.



4. Dispepsia, gastrites, doença ulcerosa e infecção por *Helicobacter pylori*, odonofagia

Essas patologias podem ocorrer em transplantados de órgãos sólidos à semelhança de pacientes não imunossuprimidos. Tais patologias ou achados podem ser avaliados e tratados de maneira habitual, de acordo com as guidelines vigentes.

Pacientes imunossuprimidos podem, entretanto, apresentar quadros de **dispepsia ou epigastralgia secundária a infecções oportunistas**, tais como citomegalovírus, herpes ou monilíase esofágica. Neoplasias de esôfago e estômago também têm maior incidência nessa população. Sempre que possível, é aconselhável realização de biópsias de lesões endoscópicas suspeitas ou de difícil tratamento.

Quadros de **náuseas e vômitos** também podem estar associados a gastroparesia diabética. Uma causa relativamente comum de disfagia e odinofagia é **monilíase esofágica**, que pode ser tratada com antifúngico, como fluconazol; no entanto, essa droga **interfere no metabolismo dos IMS**, portanto é válida uma discussão com a equipe transplantadora.

Caro profissional da saúde, caso tenha mais dúvidas e interesses poderá acessar os *links* abaixo, que são as referências para a escrita desse material!

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Manual dos Transplantes. São Paulo: ABTO; 2022. Disponível em: <https://www.abto.org.br>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sistema-nacional-de-transplantes>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4/2017. Diário Oficial da União, 2017. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br>
4. ISHLT. Evaluation and Care of Cardiac Transplant Candidates: 2024 ISHLT Guidelines. J Heart Lung Transplant. 2024;43(5):503–68. Disponível em: <https://www.jhltonline.org>
5. ISHLT. International Society for Heart and Lung Transplantation. Care of Lung Transplant Recipients: 2021 ISHLT Guideline. J Heart Lung Transplant. 2021;40(12):1349–1423. Disponível em: <https://www.jhltonline.org>
6. IDSA. Clinical Practice Guidelines A–Z. Infectious Diseases Society of America. Disponível em: <https://www.idsociety.org>
7. O’Leary JG, et al. AASLD Practice Guidance: Long-Term Management of the Adult Liver Transplant Recipient. Hepatology. 2021;73(2):710–55. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com>
8. 2ª Diretriz Brasileira de Transplante de Fígado. Diretrizes Brasileiras de Transplante de Fígado 2020. Arq Gastroenterol. 2020;57(Supl 1):1–46. Disponível em: <https://www.scielo.br>
9. IDSA. Clinical Practice Guidelines A–Z. Infectious Diseases Society of America. Disponível em: <https://www.idsociety.org>
10. KDIGO. Guidelines on BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. Transplantation. 2020;104(4S1 Suppl 1):S65–S73.
11. Garcia VD, et al. Diretrizes Brasileiras de Transplante Renal 2018. J Bras Nefrol. 2018;40(3):365–89. Disponível em: <https://www.scielo.br>





MINISTÉRIO DA
SAÚDE

