

**KLÉBIA CASTELLO BRANCO**

**Análise clínica evolutiva do uso do tacrolimus como  
droga imunossupressora em transplante cardíaco pediátrico**

São Paulo  
2010

**KLÉBIA CASTELLO BRANCO**

**Análise clínica evolutiva do uso do tacrolimus como  
droga imunossupressora em transplante cardíaco pediátrico**

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

Programa de: Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Estela Azeka

São Paulo  
2010

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Castello Branco, Klébia

Análise clínica evolutiva do uso do tacrolimus como droga imunossupressora  
em transplante cardíaco pediátrico / Klébia Castello Branco. -- São Paulo, 2010.

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

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Estela Azeka.

Descritores: 1.Transplante do coração 2.Tacrolimus/efeitos adversos  
3.Tacrolimus/uso terapêutico 4.Rejeição de transplante  
5.Imunossupressores/efeitos adversos 6.Criança

USP/FM/DBD-423/10

**Branco KC. Análise clínica evolutiva do uso do tacrolimus como droga imunossupressora em transplante cardíaco pediátrico.** Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dra. Estela Azeka                      Instituição: Universidade de São Paulo

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Às **crianças transplantadas e seus familiares**, pela contínua lição de fé, determinação e coragem e por me fazerem acreditar que muitas coisas são possíveis

Ao meu marido **José**, pelo apoio incondicional, confiança e amor, demonstrados durante toda esta jornada; e aos meus filhos **Lucas e Levi**, para os quais dedico não só todas as minhas conquistas, mas também, a minha vida

A **minha família**, pela fé em mim depositada; e em especial, ao meu pai **José Aluísio**, que sempre me ensinou a verdadeira importância do conhecimento.

## AGRADECIMENTOS

À **Professora Dra. Estela Azeka**, Livre-docente da Universidade de São Paulo, pela dedicação na orientação desta tese, exemplo de competência, responsabilidade e profissionalismo, e principalmente, por seu respeito e amizade.

A minha mãe, **Maria Eurides**, e aos meus irmãos **Kelly e Jorge**, pelo amor e apoio fundamentais em todas as fases da minha vida.

Aos meus sogros, **Castello e Raquel**, pelo carinho e acolhida.

Ao **corpo clínico da Cardiologia Pediátrica do InCor**, pelo apoio na realização deste trabalho e pela oportunidade de convivência em um ambiente tão enriquecedor.

A **equipe cirúrgica da Cardiologia Pediátrica do InCor**, pela possibilidade de compartilhar da excelência de seus trabalhos.

Ao **Professor José Antonio Franchini Ramires**, Diretor da Cardiologia Clínica, pela oportunidade de realização deste estudo e pelas preciosas sugestões na elaboração da tese.

Ao **Professor Antonio Augusto Lopes**, Diretor da Cardiologia Pediátrica, pelo exemplo e estímulo ao desenvolvimento científico.

Aos **Doutores Marcelo Jatene, Fernando Bacal, Edmar Bocchi, Alfredo Fiorelli, José Pedro da Silva, Lilian Cristofani e Ana Paula Chacra**, pelas valiosas contribuições nas fases de pré-qualificação e qualificação.

Ao **Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho**, Diretor da Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo- UFC, pela liberação das minhas atividades de trabalho, tornando possível o início desta jornada . Minha admiração e gratidão.

Aos amigos do **Hospital de Messejana**, companheiros inseparáveis na busca do crescimento profissional. Fazer parte desta equipe, enche-me de alegria e orgulho.

A **Dra. Evelinda Trindade**, pelo incentivo e disponibilidade constantes.

A **Dra. Nana Miura**, pelos ensinamentos e acolhimento.

Ao **Doutor Luiz Benvenuti**, pela gentileza em ceder ilustração para tese.

A equipe de coordenação da Pós-graduação, em especial **Neusa Rodrigues, Juliana Lattari e Eva Oliveira**, e a todo pessoal da biblioteca e do segundo andar, pela gentileza e atenção.

Ao **Dr. José Wellington**, pela ajuda inestimável na análise estatística e pelas constantes palavras de apoio.

Aos professores e amigos **Eurivaldo de Almeida e Margarida de Matos Brito**, pelo apoio e incentivo nesta jornada.

A **Cristina Sylos**, pela amizade sincera.

Ao amigo **Ronald**, pela ajuda na tradução dos textos em inglês.

A **Eunides e Maria**, pelo carinho e cuidados com o Levi, oferecendo-me tempo para dedicar-me à tese.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta tese, meus sinceros agradecimentos.

Para realizar grandes conquistas, devemos não apenas agir, mas também sonhar, não apenas planejar, mas também acreditar

(Anatolie France)

## NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

Adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso. Parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, (Coordenadora) et al. 2. ed. Rev. Ampl. São Paulo: Sistema Integrado de Bibliotecas da USP, 2009. 96 p. (Cadernos de Estudos; 9).

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

***RESUMO***

Branco KC. Análise clínica evolutiva do uso do tacrolimus como droga imunossupressora em transplante cardíaco pediátrico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010. 94 f.

O Tacrolimus é uma potente droga imunossupressora introduzida no transplante cardíaco no início da década de 90. Pacientes com rejeição refratária ou intolerância à ciclosporina podem responder à terapia de resgate com o tacrolimus. Os objetivos deste estudo foram: avaliar a evolução clínica das crianças submetidas ao transplante cardíaco que necessitaram da conversão de ciclosporina para tacrolimus por rejeição refratária, tardia ou efeitos adversos de difícil controle; avaliar a incidência de rejeição após a conversão para o tacrolimus e comparar a sobrevida dos pacientes em uso de tacrolimus e ciclosporina. Realizou-se estudo coorte, observacional, prospectivo, em 28 crianças submetidas ao transplante cardíaco no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e que foram submetidas à conversão da ciclosporina ao tacrolimus, no período de julho de 1999 a dezembro de 2009. Avaliou-se a incidência de episódios de rejeição e a sobrevida após a conversão. Realizou-se, também, a comparação entre os pacientes em uso de tacrolimus e os pacientes que permaneceram em uso de ciclosporina submetidos ao transplante cardíaco no mesmo período. A idade média no momento do transplante foi de 5,3 anos, e no momento da conversão de 8,2 anos. As causas de conversão foram efeitos adversos em 50% dos pacientes, rejeição tardia em 32% e rejeição refratária em 18%. O tempo médio de conversão e seguimento foram 36 meses e 74 meses, respectivamente. Observou-se resolução completa dos episódios de rejeição refratária e melhora dos efeitos adversos em todos os pacientes. A taxa de incidência (x100) de episódios de rejeição antes da conversão foi de 7,98 e após a conversão foi de 2,11 ( $p=0,0001$ ). A taxa de episódios de infecção antes da conversão foi de 5,89 e após a conversão 4,18 ( $p=0,023$ ). Pela análise das complicações pré e pós-conversão ao tacrolimus, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa em relação a incidência de tumor, insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, litíase biliar, diabetes melito, anemia, alterações neurológicas, hirsutismo e hiperplasia gengival. Houve maior prevalência da doença vascular do enxerto após conversão para tacrolimus ( $p=0,004$ ). Ao se comparar os pacientes com tacrolimus e os com ciclosporina, identificou-se diminuição significativa na taxa de incidência de episódios de rejeição ( $p=0,001$ ), e na taxa de incidência de episódios de infecção ( $p=0,002$ ), nos pacientes em uso de tacrolimus. Os pacientes convertidos ao tacrolimus apresentaram menor incidência de complicações neurológicas, hirsutismo e hiperplasia gengival, porém maior prevalência de anemia. Em relação à sobrevida, observou-se uma mortalidade de 25% nos pacientes em uso de tacrolimus, após um período médio de conversão de sessenta meses. Três óbitos foram secundários à rejeição, dos quais apenas um, no primeiro ano de transplante. Evidenciou-se menor sobrevida nos pacientes em uso de ciclosporina. O estudo clínico das crianças submetidas ao transplante cardíaco e que necessitaram de conversão do esquema de imunossupressão permitiu concluir que o tacrolimus foi eficaz como terapia de resgate para rejeição refratária e constitui opção terapêutica como droga imunossupressora de manutenção na faixa etária pediátrica.

Descritores: Transplante do coração; Tacrolimus/efeitos adversos; Tacrolimus/uso terapêutico; Rejeição de transplante; Imunossupressores/efeitos adversos; Criança

## ***SUMMARY***

Branco KC. *Clinical outcome of tacrolimus as maintenance immunosuppressive drug in pediatric-heart transplantation* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010. 94 f.

Tacrolimus is a potent calcineurin inhibitor that was introduced in heart transplantation therapy in the early 1990s. Organ transplant recipients with refractory rejection or intolerance to conventional immunosuppressant may respond to rescue therapy with tacrolimus. The aim of this study was to evaluate the clinical outcome of children undergoing heart transplantation who required conversion from a cyclosporine to a tacrolimus-based immunosuppressive regimen due to refractory rejection, late rejection or cyclosporine intolerance. We performed a prospective observational cohort study in 28 children who underwent cardiac transplantation at the Heart Institute (InCor) University of São Paulo Medical School and who required conversion from July 1999 to December 2009. The clinical outcome of the patients was evaluated after tacrolimus conversion. We also compared the patients on tacrolimus to the patients who remained on cyclosporine, and who had undergone heart transplantation during the same period. The mean age at the time of transplantation was 5.3 years and 8.2 years at the time of conversion. The causes of conversion were adverse side effects in 50% of patients, late rejection in 32% and refractory rejection in 18%. The mean time from heart transplant to conversion was 36 months and the mean follow-up period was 74 months. We observed complete resolution of refractory rejection episodes and adverse side effects in all patients. The incidence rate (x100) of rejection episodes before and after conversion was 7.98 and 2.11, respectively ( $p = <0.0001$ ). The rate of infectious episodes before conversion was 5.89 and after conversion was 4.18 ( $p = 0.023$ ). There was no statistically significant difference in relation to tumor, renal failure requiring dialysis, systemic arterial hypertension, dyslipidemia, gallstones, diabetes mellitus, anemia, neurological complications, hirsutism and gingival hyperplasia after conversion. A significant incidence of cardiac allograft vasculopathy after conversion to tacrolimus was found ( $p = 0.004$ ). When comparing patients on tacrolimus to patients on cyclosporine, there was a significant decrease in the incidence of rejection ( $p = 0.001$ ), and infectious episodes ( $p = 0.002$ ) in patients using tacrolimus. Patients converted to tacrolimus when compared to patients on cyclosporine had lower neurological complications, hirsutism and gingival hyperplasia, but higher prevalence of anemia. There was a 25% mortality rate in patients using tacrolimus after a mean period of 60 months after conversion. Three deaths were secondary to rejection, and only one in the first year after transplant. Patients using tacrolimus showed greater survival rate when compared to patients taking cyclosporine. The clinical outcome of children undergoing heart transplantation and who required conversion of immunosuppressive regimen allowed us to conclude that tacrolimus is effective as rescue therapy for refractory rejection and is a therapeutic option in pediatric patients.

Keywords: Heart transplantation; Tacrolimus/side effects; Tacrolimus/therapeutic; Transplant rejection; Immunosuppressive drugs/side effects; Children

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Mecanismo de ação da ciclosporina e do tacrolimus IL-2= interleucina-2; FNcTA=fator nuclear da célula da célula T ativada.....	29
Figura 2 -	Distribuição dos 28 pacientes estudados em relação à causa de conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	54
Figura 3 -	Biópsia endomiocárdica evidenciando foco de infiltrado inflamatório linfocitário com agressão dos cardiomiócitos (seta), em caso de rejeição aguda celular de grau moderado (grau 2R). Coloração pela hematoxilina-eosina, B08/2124.....	57
Figura 4 -	Avaliação das curvas de sobrevida Kaplan-Meier dos pacientes convertidos ao tacrolimus e dos pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009).....	73
Figura 5 -	Avaliação das curvas de sobrevida Kaplan-Meier dos pacientes convertidos ao tacrolimus por rejeição e dos pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009).....	75

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Métodos para avaliação de rejeição na faixa etária pediátrica.....	35
Tabela 2 -	Avaliação das idades e período de evolução dos pacientes (julho 1999 a dezembro 2009).....	53
Tabela 3 -	Avaliação dos períodos pré e pós-conversão em meses (julho 1999 a dezembro 2009).....	54
Tabela 4 -	Motivo da conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)..	55
Tabela 5 -	Relação entre a variável, tempo de seguimento e motivo da conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	55
Tabela 6 -	Relação entre número de rejeições e o motivo da conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	56
Tabela 7 -	Avaliação dos episódios de rejeição pré e pós-conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	56
Tabela 8 -	Avaliação da taxa de incidência de episódios de rejeição antes e após a conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	57
Tabela 9 -	Avaliação dos episódios de infecção pré e pós-conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	58
Tabela 10 -	Avaliação da taxa de incidência dos episódios de infecção pré e pós-conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	58
Tabela 11 -	Distribuição dos pacientes segundo as complicações pré e pós-conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	59
Tabela 12 -	Relação entre a variável doença vascular do enxerto e o motivo de conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	60
Tabela 13 -	Relação entre a variável doença vascular do enxerto e tempo de isquemia nos pacientes submetidos à conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	60
Tabela 14 -	Dados demográficos e características basais dos 49 pacientes, 28 em uso de tacrolimus e 21 em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009).....	61
Tabela 15 -	Taxa de incidência de eventos de rejeição nos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28) comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (n=21) (julho 1999 a dezembro 2009).....	62
Tabela 16 -	Número de eventos de rejeição nos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28) comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (n=21) no primeiro ano após o transplante (julho 1999 a dezembro 2009).....	63
Tabela 17 -	Razão da taxa de incidência, bruta e ajustada para idade e tempo de isquemia, da incidência de eventos de rejeição nos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28) e nos pacientes em uso de ciclosporina (n=21) (julho 1999 a dezembro 2009) .....	63

Tabela 18 -	Distribuição do número de rejeições, segundo o tempo de isquemia, dos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28), dos pacientes em uso de ciclosporina (n=21) e do total de pacientes (n=49) (julho 1999 a dezembro 2009).....	64
Tabela 19 -	Taxa de incidência de eventos de infecção nos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28) comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (n=21) (julho 1999 a dezembro 2009).....	65
Tabela 20-	Comparação entre os pacientes convertidos ao tacrolimus e os pacientes em uso de ciclosporina em relação às complicações (julho 1999 a dezembro 2009).....	66
Tabela 21 -	Análise das causas de mortalidade nos pacientes convertidos ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	67
Tabela 22 -	Análise das variáveis (gênero, hipertensão arterial sistêmica, doença vascular do enxerto) dos pacientes convertidos ao tacrolimus que faleceram por rejeição (julho 1999 a dezembro 2009).....	68
Tabela 23 -	Análise das variáveis (idade no momento do transplante, tempo de isquemia e número de infecções) dos pacientes convertidos ao tacrolimus que faleceram por rejeição (julho 1999 a dezembro 2009)..	68
Tabela 24 -	Avaliação dos períodos entre o transplante e o óbito e o momento de conversão e óbito dos pacientes convertidos ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	69
Tabela 25 -	Relação entre o óbito e o motivo de conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009).....	69
Tabela 26 -	Causas e tempo de óbito dos 21 pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009).....	70
Tabela 27 -	Análise dos óbitos por rejeição no grupo dos pacientes convertidos ao tacrolimus comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009).....	71
Tabela 28 -	Análise dos óbitos por rejeição com menos de 1 ano após o transplante no grupo dos pacientes convertidos ao tacrolimus comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009).....	71
Tabela 29 -	Taxa de incidência de pacientes que faleceram no grupo dos convertidos ao tacrolimus comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009).....	71
Tabela 30 -	Taxa de incidência de eventos de óbitos no grupo da ciclosporina (n=19) e no grupo do tacrolimus (n=28) dos pacientes que sobreviveram mais de sete dias (julho 1999 a dezembro 2009).....	72
Tabela 31 -	Sobrevida de pacientes no grupo da ciclosporina (n=19) e no grupo do tacrolimus (n=28), excluindo-se os óbitos com menos de sete dias após o transplante (julho 1999 a dezembro 2009).....	72

Tabela 32 -	Taxa de incidência de eventos de óbitos no grupo da ciclosporina (n=19) e no grupo do tacrolimus convertido por rejeição (n=28) dos pacientes que sobreviveram mais de sete dias (julho 1999 a dezembro 2009).....	74
Tabela 33 -	Sobrevida de pacientes no grupo da ciclosporina (n=19) e no grupo do tacrolimus convertidos por rejeição (n=28), excluindo-se os óbitos com menos de sete dias após o transplante (julho 1999 a dezembro 2009).....	74

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Células Apresentadoras de Antígenos
ATGAM	Globulina Antitimocitária de Cavalo
HLA	Antígenos de Histocompatibilidade Humana
IC	Intervalo de Confiança
ISHLT	Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar
MEIA	Ensaio Imunoenzimático de Micropartículas
NF-AT	Fator Nuclear das Células T Ativadas
PHTS	Grupo de Estudo de Transplante Cardíaco Pediátrico
SBCTC	Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco
STCP	Sociedade de Transplante Cardíaco Pediátrico
TGF- $\beta$	Fator de Transformação do Crescimento

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>26</b>
2.1	Imunossupressão.....	27
2.1.1	Imunossupressão inicial-indução terapêutica.....	27
2.1.2	Imunossupressão de manutenção.....	27
2.1.2.1	Inibidores da calcineurina.....	28
2.1.2.2	Agentes antiproliferativos.....	32
2.1.2.3	Corticosteróides.....	32
2.2	Complicações.....	34
2.2.1	Rejeição.....	34
2.2.2	Infecção.....	35
2.3	Doença vascular do enxerto.....	36
2.3.1	Tumor.....	37
2.3.2	Nefrotoxicidade.....	37
2.3.3	Hipertensão arterial sistêmica.....	38
2.3.4	Dislipidemia.....	38
2.3.5	Diabetes Melito.....	39
2.4	Sobrevida.....	40
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>43</b>
4.1	Casuística.....	44
4.1.1	Local da pesquisa.....	44
4.2	Métodos.....	44
4.2.1	Critérios de inclusão e de exclusão para conversão da ciclosporina para o tacrolimus.....	45
4.2.2	Avaliação dos elementos clínicos.....	45
4.2.3	Imunossupressão.....	46
4.2.4	Diagnóstico e tratamento da rejeição.....	47
4.2.5	Complicações.....	48
4.2.6	Análise estatística.....	51
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
5.1	Avaliação dos pacientes convertidos ao tacrolimus.....	53

5.2	Comparação entre os pacientes que converteram para o tacrolimus e os que utilizaram ciclosporina.....	61
5.3	Análise das causas de mortalidade dos pacientes convertidos ao tacrolimus.....	67
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>76</b>
6.1	Conversão da ciclosporina em tacrolimus.....	77
6.1.1	Rejeição refratária e tardia.....	78
6.1.2	Efeitos adversos.....	79
6.1.3	Infecção.....	80
6.1.4	Sobrevida.....	81
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>82</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>84</b>

## ***I-INTRODUÇÃO***

## 1.1 Introdução

Nas últimas três décadas, avanços significativos na terapêutica das comorbidades e na sobrevida a longo prazo dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco tornaram este procedimento o tratamento de escolha para crianças portadoras de cardiopatias congênitas e cardiomiopatias refratárias à terapêutica convencional <sup>1-3</sup>.

Mais de oito mil transplantes cardíacos pediátricos foram registrados pela Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar, durante o período de 1982 e 2007, com uma taxa anual de 450 transplantes nos últimos três anos. Observa-se um aumento da sobrevida mediana de 9,9 anos no período de 1982 a 1989, para 12,4 anos no período de 1990 a 1994, decorrente, em parte, da diminuição da mortalidade imediata <sup>3</sup>.

Houve não só maior sobrevida dos pacientes, como também, o predomínio deles na classe funcional I, no seguimento de um, cinco e dez anos <sup>3</sup>.

Embora os dados mostrem resultados alentadores, ainda há fatores limitantes que comprometem o sucesso desta terapêutica, sendo a rejeição um dos mais importantes <sup>4</sup>.

A rejeição consiste na resposta imunológica do receptor aos diferentes antígenos de histocompatibilidade humana (HLA) do doador, a qual é mais intensa nas primeiras semanas a meses após o transplante. Inicia-se com a apresentação de antígenos do doador pelas células apresentadoras de antígenos (APC), usualmente células dendríticas, macrófagos e células B. Os aloantígenos na superfície das células apresentadoras de antígenos são reconhecidos pelo complexo receptor-célula T-CD3. Após este reconhecimento, ocorre um segundo sinal para a estimulação adequada das células T, realizado pelo complexo CD28-B7. Esta interação resulta na ativação da calcineurina, uma fosfatase presente no citoplasma das células T. A calcineurina desfosforila o fator de transcrição denominado fator nuclear das células T ativadas (NF-AT), permitindo sua entrada no núcleo da célula e ligação com áreas promotoras da interleucina 2 (IL-2) e outras citocinas. As interleucinas 2 secretadas ativam receptores da IL-2 na superfície da célula, e assim, estimulam a expansão clonal das células T e outras células do sistema imune, desencadeando um processo inflamatório, com possível dano ao enxerto <sup>5</sup>.

A rejeição pode ser classificada em hiperaguda, aguda humoral ou vascular, aguda celular e rejeição crônica. A rejeição hiperaguda ocorre nas primeiras 24 horas, logo após o fluxo sanguíneo ter sido restabelecido, e é causada por anticorpos pré-formados contra antígenos do grupo sanguíneo ABO, HLA ou antígenos endoteliais. É um evento raro, podendo apresentar quadro clínico grave, em decorrência da ligação dos anticorpos pré-formados aos antígenos endoteliais do enxerto, levando à ativação do complemento e necrose fibrinóide dos vasos. A rejeição aguda humoral ocorre dias a meses após o transplante, podendo ser tardia e é desencadeada, também, por anticorpos contra antígenos HLA endoteliais do doador. É um fenômeno bem menos comum que a rejeição aguda celular, porém, sua importância reside na gravidade do quadro clínico. A rejeição aguda celular é a mais importante e frequente, e pode se manifestar em qualquer época após o transplante, sobretudo nos primeiros seis meses. É um fenômeno mediado pelas células T, ocasionando infiltração de linfócitos e macrófagos e lise de miócitos <sup>5</sup>. Em 1990, a Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar definiu critérios para os resultados histológicos obtidos das biópsias endomiocárdicas <sup>6</sup>. Segundo estes critérios, a rejeição foi classificada em quatro graus de acordo com a intensidade do infiltrado inflamatório e a presença de dano aos miócitos. Em 2004, os critérios foram revistos e a nova classificação de rejeição consiste em três graus: leve (1R), moderada (2R), e grave (3R) <sup>7</sup>. A rejeição crônica acontece meses a anos após o transplante e seu mecanismo, embora ainda não seja totalmente compreendido, resulta provavelmente dos mecanismos celulares e humorais do alorreconhecimento. No transplante de coração é referida como doença vascular do enxerto e manifesta-se por aterosclerose difusa das camadas média e íntima das artérias coronárias <sup>5</sup>.

Kobashigawa et al. em 1993 <sup>8</sup> demonstraram que após um ano e meio de transplante menos de 40% dos pacientes permaneceram livres de rejeição. Após dez anos, Webber et al. <sup>9</sup> referem uma incidência semelhante de rejeição, confirmando a rejeição como uma complicação frequente na evolução do transplante cardíaco pediátrico.

Chin et al. em 2004 <sup>10</sup>, ao avaliarem 847 crianças do Grupo de Estudo de Transplante Cardíaco Pediátrico (PHTS), composto por centros americanos e canadenses, observaram associação entre número de rejeições e diminuição da sobrevida e o aparecimento de rejeições tardias com aumento da mortalidade.

A rejeição é responsável por aproximadamente 20% dos óbitos nos primeiros três

anos após o transplante, conforme o décimo segundo Registro Pediátrico Oficial da Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar (2009) <sup>3</sup>. Seu diagnóstico precoce e manuseio adequado são fundamentais para uma evolução clínica favorável.

Um dos principais desafios no transplante cardíaco consiste na busca de modelos ideais de imunossupressão. Embora muitos pesquisadores estejam empenhados no desenvolvimento de novas drogas, os esquemas de imunossupressão atuais, ainda, apresentam sérias limitações que incluem falta de especificidade, dificuldade na redução da frequência da doença vascular do enxerto, presença de toxicidade significativa, aumento do risco de infecções por agentes oportunistas e aparecimento de tumores <sup>11-12</sup>.

A introdução do esquema triplo de imunossupressão em 1981, representado pela associação de ciclosporina, azatioprina e corticóide, permitiu a redução da dose da ciclosporina e dos seus efeitos colaterais e possibilitou aumento da curva de sobrevida para mais de 85%. Entretanto, 10 a 15% dos pacientes podem apresentar episódios de rejeição persistente ou recorrente. Adicionalmente, alguns pacientes podem manifestar efeitos colaterais significativos relacionados à ciclosporina ou à combinação de ciclosporina e prednisona, como: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, distúrbios do metabolismo da glicose, obesidade, fácies cushingóide, insuficiência renal, hiperplasia gengival, hirsutismo e complicações neurológicas<sup>13</sup>.

Estudos referem que a hipertensão arterial sistêmica, obesidade e hipercolesterolemia podem causar disfunção do enxerto ao longo prazo e aumentar a probabilidade de aparecimento da doença vascular do enxerto <sup>14</sup>.

O papel do corticóide associado ao esquema de imunossupressão, principalmente em transplante de crianças, ainda não está bem esclarecido. A sua administração a longo prazo pode levar a efeitos adversos graves, como atraso no crescimento e maior risco de processos infecciosos <sup>15</sup>. Esquemas de imunossupressão com redução da dose do corticóide nos primeiros meses após o transplante têm sido utilizados, assim como, protocolos com esquemas duplos de imunossupressão, representados pela associação de um inibidor da calcineurina e agente antiproliferativo, com evoluções comparáveis aos esquemas triplos <sup>2,16</sup>.

O tacrolimus, macrolídeo derivado do fungo *Streptomyces tsukubaensis*, foi

descoberto por Ochiai et al. em 1987<sup>17</sup>. Seu efeito imunossupressor foi demonstrado *in vitro* pela supressão da resposta proliferativa em culturas mistas de linfócitos por meio da inibição da interleucina-2, após aloativação<sup>18</sup>. Apresenta mecanismo de ação via bloqueio da calcineurina, inibindo a transcrição da interleucina-2 e outras citocinas, além de aumentar a produção do fator de crescimento de transformação  $\beta$ <sup>5,19</sup>.

O tacrolimus é descrito como 100 vezes mais potente que a ciclosporina em inibir a secreção de citocinas ativadas *in vitro*<sup>20</sup>. Postula-se que a capacidade do tacrolimus em diminuir a liberação da interleucina-10 seja o principal mecanismo responsável por sua capacidade em reverter episódios de rejeição refratária<sup>21</sup>. Evidências crescentes obtidas de estudos *in vivo* e *in vitro*, sugerem que o tacrolimus e a ciclosporina apresentam diferentes efeitos em diversos fatores, incluindo a expressão do fator de transformação do crescimento (TGF- $\beta$ ), expressão da p-glicoproteína, formação de anticorpos antiendoteliais após o transplante e potencial de apoptose<sup>22</sup>.

A partir de 1989, o tacrolimus passou a ser utilizado clinicamente em transplante cardíaco, inicialmente, como terapia de resgate para pacientes portadores de rejeição refratária ou com intolerância à ciclosporina e, posteriormente, como droga imunossupressora primária<sup>22-29</sup>.

Os principais efeitos colaterais descritos com o uso do tacrolimus incluem anemia, insuficiência renal, hipercalcemia, hiperglicemia, diabetes melito, distúrbios gastrointestinais, complicações neurológicas, reações alérgicas, eosinofilia e tumores. A hipertensão arterial sistêmica e a hiperlipidemia são menos frequentes quando comparadas com o uso de ciclosporina. O hirsutismo e a hiperplasia gengival, que são efeitos colaterais associados ao uso crônico da ciclosporina, não têm sido observados nos pacientes em uso do tacrolimus<sup>30-32</sup>.

Embora o tacrolimus tenha sido utilizado como droga imunossupressora em transplantes de órgãos sólidos, há poucos estudos na literatura demonstrando sua eficácia em relação à rejeição aguda, mortalidade, prevenção de doença vascular do enxerto e efeitos colaterais em transplante cardíaco na faixa etária pediátrica, o que motivou o presente estudo.

## ***II-REVISÃO DA LITERATURA***

## **2.1 Imunossupressão**

De modo geral, os esquemas de imunossupressão são definidos como regimes de indução, manutenção e terapêutica de rejeição.

### **2.1.1 Imunossupressão inicial-indução terapêutica**

A indução terapêutica tem como objetivo promover uma resposta favorável do sistema imunológico levando à diminuição do risco de rejeição nos primeiros dias após o transplante. Em pacientes com insuficiência renal, o uso da indução pode postergar a introdução dos inibidores da calcineurina.

Dados obtidos de transplantes cardíacos e de outros órgãos sólidos mostram resultados favoráveis no uso da terapia de indução na faixa etária pediátrica <sup>33-37</sup>.

Conforme o décimo segundo registro oficial pediátrico da Sociedade de Transplante Cardíaco e Pulmonar (STCP) <sup>3</sup>, houve um aumento da utilização da terapia de indução nos últimos seis anos, com 37% dos pacientes recebendo esta terapêutica em 2001 e 60% em 2008. Entretanto, não se observou redução dos episódios de rejeição no primeiro ano após o transplante ou alteração da sobrevida.

### **2.1.2 Imunossupressão de manutenção**

Várias classes de drogas são descritas para a imunossupressão inicial e de manutenção, incluindo inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos e corticóides. O esquema clássico consiste na associação destas três classes de drogas, denominado esquema triplo de imunossupressão <sup>4</sup>. Estas medicações são ajustadas de acordo com a evolução clínica dos pacientes, presença de rejeição e morbidades relacionadas aos efeitos adversos das drogas.

### 2.1.2.1 Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina constituem-se nas principais drogas imunossupressoras em transplantes de órgãos sólidos. Introduzida no início de 1980, a ciclosporina possibilitou aumento da sobrevida e tem sido considerada a droga de base e fundamental na maioria dos protocolos de imunossupressão descritos na literatura <sup>29</sup>. Entretanto, a toxicidade associada a esta droga pode levar à insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, diabetes melito, alterações neurológicas, litíase biliar, hirsutismo e hiperplasia gengival <sup>5,38</sup>. Adicionalmente, 10 a 15% dos pacientes podem apresentar episódios de rejeição refratária ou persistente, apesar do uso do esquema triplo de imunossupressão, justificando a contínua busca por um esquema ideal de imunossupressão <sup>13,28</sup>.

O tacrolimus, macrolídeo produzido pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis* foi, inicialmente, utilizado em transplante cardíaco, em caráter experimental, em 1989 <sup>28</sup>. O tacrolimus e a ciclosporina apresentam mecanismo de ações semelhantes e atuam mediante bloqueio da calcineurina. Eles penetram na célula primariamente por difusão e se ligam a diferentes imunofilinas: a ciclosporina à ciclofilina e o tacrolimus à FKBP-12. O complexo droga-imunofilina se liga à calcineurina; uma fosfatase que desfosforila múltiplas moléculas, incluindo a NF-AT (fator nuclear das células T ativadas). O NF-AT desfosforilado se transloca para o núcleo, onde se une a sítios específicos do DNA, nas regiões promotoras de vários genes de citocinas, inibindo a transcrição da interleucina-2 e outras citocinas <sup>5</sup>.

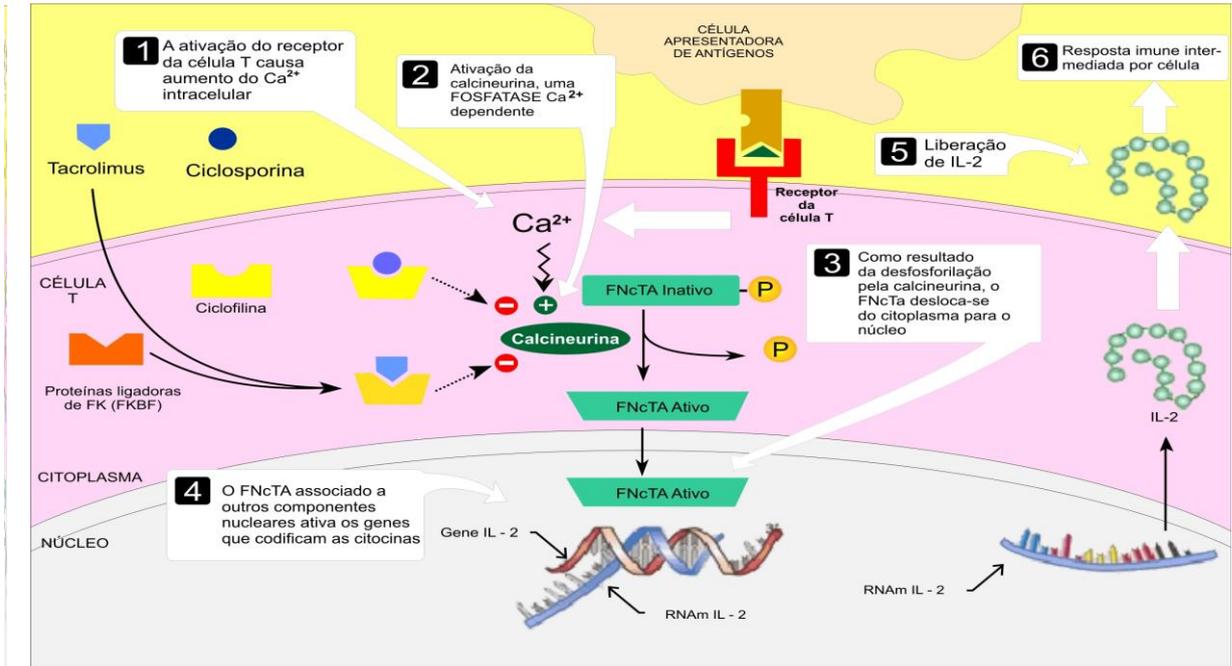


Figura 1 – Mecanismo de ação da ciclosporina e do tacrolimus IL-2= interleucina-2; FNcTA=fator nuclear da célula da célula T ativada

Estudos clínicos têm demonstrado a eficácia do tacrolimus como imunossupressão primária ou terapia de resgate para rejeição refratária ou persistente e menor toxicidade quando comparada com a ciclosporina<sup>28-29,39</sup>.

A maioria das publicações relacionadas à conversão de ciclosporina para tacrolimus referem-se à população adulta, e se restringem a pequenos estudos ou relatos de casos. Observa-se eficácia do tacrolimus na reversão da rejeição refratária. Em relação aos efeitos adversos, evidencia-se uma diferença no perfil entre as duas drogas, observando-se menor incidência de hipertensão arterial sistêmica e hirsutismo e ausência de hiperplasia gengival com o uso do tacrolimus<sup>13, 24-26,28,40-55</sup>.

Trindade et al. em 2006<sup>56</sup> realizaram uma estimativa da média ponderada segundo a quantidade de informação proporcionada por cada estudo. Concluíram que a conversão de ciclosporina para tacrolimus possibilitou o controle e resolução em uma média ponderada de 75% dos episódios de rejeição refratária à ciclosporina.

Em relação ao uso do tacrolimus como imunossupressão primária há maior número de estudos clínicos, incluindo estudos randomizados. Em 2009, Ye et. al.<sup>57</sup> publicaram metanálise avaliando sete estudos clínicos. A metanálise envolveu 885 pacientes, dos quais 505 foram randomizados para tacrolimus e 380 para ciclosporina, na forma de microemulsão. Foram dois estudos multicêntricos e cinco conduzidos em um centro único. Em cinco estudos os pacientes eram adultos e em dois estudos, adultos e crianças. Não houve diferença significativa na mortalidade em um ano. O tacrolimus levou à diminuição de 39% e 31% no número de pacientes apresentando rejeição aguda, em seis meses e um ano, respectivamente. O aparecimento de diabetes melito com necessidade de terapia com insulina foi significativamente maior nos pacientes que utilizaram tacrolimus. Houve, porém, menor número de pacientes em uso de tacrolimus que desenvolveram hipertensão arterial sistêmica. Os dois grupos apresentaram incidências semelhantes de tumores e insuficiência renal<sup>57</sup>.

Os principais estudos clínicos em crianças são descritos a seguir:

Armitage et al. em 1991<sup>58</sup>, realizaram estudo prospectivo de dezenove crianças com idade de 5 dias a 17 anos, submetidas ao transplante cardíaco e em uso de tacrolimus como imunossupressão primária. O tempo de seguimento médio foi de 304 dias, e observou-se uma redução significativa na incidência de rejeição aguda. Relataram ainda, o sucesso como terapia de resgate em quatro pacientes com rejeição refratária.

Armitage et al. em 1993<sup>59</sup>, descreveram a evolução de dez anos do transplante cardíaco, em uma população de 66 crianças com idade de 7 horas a 18 anos, sendo 26 em uso de tacrolimus como imunossupressão primária. Confirmaram a diminuição da incidência de rejeição e a maior possibilidade de retirada do corticóide na evolução clínica dos pacientes.

Swenson et al. em 1995<sup>14</sup>, avaliaram sete pacientes entre 8,9 e 20,5 anos de idade, que tinham sido submetidos ao transplante cardíaco com 1,1 a 16,3 anos e necessitaram de conversão para tacrolimus por rejeição persistente (quatro pacientes), efeitos adversos da associação ciclosporina e corticóide (três pacientes) ou ambos (um paciente). Todos os pacientes faziam uso crônico de corticóide. O tempo de seguimento variou de 15 a 41 meses. Observaram apenas dois episódios de rejeição que necessitaram terapia com corticóide por via endovenosa, sendo possível a retirada do corticóide como droga de manutenção em todos os sete pacientes. Não houve óbito neste período.

Walker et al. em 1998 <sup>60</sup>, desenvolveram estudo retrospectivo de 25 pacientes, com uma média de idade de 5,8 anos (um mês a 16,5 anos) e tempo de seguimento de 1,2 anos, submetidos a conversão da ciclosporina para tacrolimus por rejeição persistente (14 pacientes), efeitos adversos (oito pacientes) ou ambos (três pacientes). Observaram resolução dos episódios de rejeição aguda, redução da intensidade das rejeições posteriores e melhora dos efeitos adversos. Não houve óbito por rejeição.

Herzberg et al. em 1998 <sup>61</sup>, realizaram análise retrospectiva de 19 crianças submetidas ao transplante cardíaco, das quais nove em uso de ciclosporina e dez em uso de tacrolimus, com idade média de 10,2 anos e 7,7 anos, respectivamente, nos primeiros 12 meses após o transplante. Observaram uma redução significativa na incidência de rejeição moderada e importante, e diminuição dos efeitos adversos.

Pollock-Barziv et al. em 2005 <sup>32</sup>, desenvolveram estudo prospectivo randomizado em 26 crianças submetidas ao transplante cardíaco, sendo 14 em uso de tacrolimus e 12 em uso de ciclosporina, com idade média de 4,2 anos e 5,8 anos, e tempo de seguimento de 26 meses e 24 meses, respectivamente. Observaram que ambos os esquemas de imunossupressão foram eficazes e bem tolerados na população pediátrica. Embora a conversão de ciclosporina para tacrolimus tenha sido eficaz no tratamento da rejeição persistente, não houve diminuição da incidência de rejeição aguda.

Simmonds et al. em 2009 <sup>62</sup>, elaboraram análise retrospectiva de 100 crianças submetidas ao transplante cardíaco e em uso de tacrolimus como imunossupressão primária ou terapia de resgate, em relação aos efeitos adversos. Evidenciaram baixa taxa de complicações, atribuídas parcialmente à possibilidade de retirada precoce da corticoterapia e uso de estatinas.

Dados do décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP <sup>3</sup>, mostram que o tacrolimus vem substituindo progressivamente a ciclosporina em muitos protocolos de imunossupressão. De acordo com o registro, a proporção de pacientes que recebem ciclosporina está diminuindo, no total de 45% de pacientes em um ano e 28% em cinco anos.

### 2.1.2.2 Agentes antiproliferativos

A azatioprina atua mediante inibição da proliferação celular. O objetivo da sua administração é obter uma mielossupressão leve, mantendo o número total de leucócitos entre 4.000/ml e 12.000/ml<sup>4-5</sup>.

O micofenolato mofetil é um agente antiproliferativo que tem sido utilizado em substituição à azatioprina. O micofenolato é convertido a ácido micofenólico, o qual é um potente inibidor da proliferação das células B e T. Os distúrbios gastrointestinais são os principais efeitos adversos, sendo necessária, algumas vezes, suspensão da medicação. Observa-se menor taxa de rejeição e menor taxa de proliferação da íntima das artérias coronárias com associação de micofenolato e inibidor da calcineurina em relação ao uso da azatioprina com inibidor da calcineurina<sup>5</sup>.

Conforme o décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP<sup>3</sup>, 59% dos pacientes estão em uso de micofenolato mofetil e 20% de azatioprina após um ano de transplante.

### 2.1.2.3 Corticosteróides

Corticóides são imunossupressores não específicos e têm sido eficazes na prevenção da rejeição precoce. Entretanto, seu uso por tempo prolongado está associado a efeitos adversos, particularmente na faixa etária pediátrica, como: distúrbios do crescimento, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes melito e aumento da incidência de infecções<sup>16</sup>.

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que a retirada precoce ou a não utilização de corticóides não acarreta aumento da incidência de rejeição<sup>63-69</sup>. Estes estudos têm contribuído em fornecer embasamento clínico para que muitos programas de transplante cardíaco não utilizem ou retirem precocemente os corticóides dos esquemas de imunossupressão de manutenção.

Conforme o décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP <sup>3</sup>, menos de 60% dos pacientes estão recebendo corticóides após um ano de transplante e menos de 40% após cinco anos.

Os estudos clínicos mais recentes elaborados com esquema duplo de imunossupressão são:

Azeka et al. em 2000 <sup>70</sup> avaliaram vinte crianças com idade de 12 dias a 7 anos (média de 2,8 anos), com uma sobrevida de 90% e 78,2% em um e seis anos, respectivamente, com média de seguimento de 3,6 anos. Descreveram uma média de rejeição de 2,9 episódios por paciente e apenas um óbito por rejeição 40 dias após o transplante.

Leonard et al. em 2000 <sup>71</sup>, realizaram análise retrospectiva dos resultados de biópsias endomiocárdicas anuais de rotina, em 40 crianças menores de 13 anos, por um período de oito anos. Relataram ausência de rejeição em 67,7% das biópsias, rejeição grau 1A em 31,5% e 1B em 0,8%.

Leonard et al. em 2003 <sup>72</sup>, realizaram estudo retrospectivo de 77 crianças, com idade média de 3,7 anos e 4,5 anos de seguimento, com sobrevida de 88%, 85% e 70% em um, cinco e dez anos, respectivamente. Observaram um episódio de rejeição nos primeiros seis meses em 11 crianças (15,5%), com um óbito e um retransplante. Houve apenas um episódio de rejeição tardia.

Smith et al. em 2005 <sup>73</sup>, descreveram sobrevida de dez anos em crianças menores de 16 anos submetidas ao transplante cardíaco, em uso de esquema duplo de imunossupressão. Observaram uma sobrevida de 76% em um ano e 67% em dez e 15 anos. Apenas três óbitos foram secundários à rejeição aguda.

Singh et al. em 2010 <sup>16</sup>, realizaram estudo retrospectivo de 55 crianças de duas semanas a 22 anos, com uma média de seguimento de 19 meses. Identificaram uma taxa livre de rejeição de 92% em seis meses e 87% em um ano. A sobrevida após o transplante foi de 91% em seis meses, e 88% em 12 e 24 meses. Houve apenas um óbito por rejeição oito meses após o transplante.

## 2.2 Complicações

O transplante cardíaco pode resultar no desenvolvimento de uma resposta imunológica entre os antígenos leucocitários humanos do receptor e as células do doador. Desta forma, os pacientes submetidos ao transplante cardíaco, mesmo neonatos, precisam de terapia imunossupressora de manutenção. Contudo, a imunossupressão prolongada expõe o hospedeiro às complicações inerentes à imunossupressão não específica, como infecções e tumores, e aos efeitos adversos não imunológicos das drogas, como diabetes, insuficiência renal, dislipidemia, litíase biliar, entre outros. Apesar dos avanços na terapêutica imunossupressora, não houve redução na incidência da doença vascular do enxerto, descrita como uma das principais complicações tardias do transplante cardíaco <sup>52,74</sup>.

### 2.2.1 Rejeição

A rejeição é uma das maiores complicações do transplante cardíaco pediátrico, tendo sido relatada como a causa principal de óbito nos primeiros cinco anos após o transplante e um fator promotor do desenvolvimento da doença vascular do enxerto <sup>10,75</sup>. Seu diagnóstico precoce e manuseio adequado são fundamentais para uma evolução clínica favorável.

Na faixa pediátrica, o diagnóstico de rejeição é feito por meio de uma combinação de sinais e sintomas, métodos não invasivos <sup>2,67-68,76-79</sup> e biópsia endomiocárdica <sup>9,80-83</sup>.

Entre os métodos não invasivos, o ecocardiograma é o mais estudado e utilizado, principalmente em lactentes, pois a biópsia endomiocárdica apresenta limitações nesta faixa etária. Tais limitações incluem dificuldade de acesso venoso, necessidade de exames seriados e sedação e os riscos inerentes ao procedimento <sup>82</sup>.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia estabeleceu a 2ª Diretriz para Transplante Cardíaco, definindo os métodos para o diagnóstico de rejeição em crianças <sup>84</sup>.

Tabela 1 – Métodos para avaliação de rejeição na faixa etária pediátrica

<b>Métodos</b>
Sinais clínicos: alterações de comportamento, febre, anorexia, arritmias, insuficiência cardíaca.
ECG: percentagem de queda do somatório do complexo QRS em todas as derivações.
Ecocardiograma: aumento da espessura do septo e parede posterior, aumento das dimensões, aparecimento de derrame pericárdico, insuficiência de valvas atrioventriculares e disfunção ventricular.
Cintilografia Miocárdica com Gálio 67.
Dosagem de BNP.
Biópsia Endomiocárdica = 2R pelos critérios da ISHL
Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar (ISHLT) Fonte: 2ª Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco

Em relação à imunossupressão de manutenção, conforme dados do décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP <sup>3</sup>, os pacientes que receberam alta hospitalar em uso de ciclosporina apresentaram incidência de 45% de rejeição no primeiro ano, comparada com 27% para aqueles que receberam alta em uso de tacrolimus.

### **2.2.2 Infecção**

Os processos infecciosos constituem causa importante de morbidade e mortalidade nas crianças submetidas ao transplante cardíaco, sendo uma das principais causas de óbito no primeiro ano após o transplante.

Schowengerdt et al. 1997 <sup>85</sup>, avaliaram 332 pacientes submetidos ao transplante cardíaco registrados no banco de dados do Grupo de Estudos de Transplante Cardíaco Pediátrico (PHTS) – da Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar, e observaram 276 episódios de infecção na totalidade dos pacientes. Destas, 164 (60%) bacterianas, 51(18%) por citomegalovírus, 19 (7%) por fungos e sete (2%) por protozoários. As infecções bacterianas foram mais comuns em crianças menores de seis meses de idade no momento do transplante, compreendendo 73% de todas as infecções, quando comparadas com

49% em crianças maiores de seis meses. O pico de incidência de infecção bacteriana foi no primeiro mês após o transplante, com o risco atuarial de infecção bacteriana entre todos os pacientes alcançando 25% em dois meses. Os sítios mais comuns de infecção bacteriana foram pulmão e corrente sanguínea. Entre as infecções virais, o citomegalovírus foi responsável por 59% de todas as infecções virais, com maior risco ocorrendo nos dois primeiros meses após o transplante. Os fatores de risco para infecção precoce foram menor idade, ventilação mecânica na época do transplante, discordância entre sorologia para citomegalovírus do doador e receptor (doador positivo, receptor negativo) e maior tempo de isquemia. A taxa de mortalidade global foi de 5%, sendo as infecções fúngicas responsáveis pelo maior número de óbitos.

Conforme o décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP <sup>3</sup>, 50% dos pacientes necessitaram de internação no primeiro ano após transplante. As causas de internação foram 35% por processos infecciosos e 15% pela associação de infecção e rejeição. No décimo ano após o transplante, a hospitalização foi muito menos frequente, porém 36% dos pacientes ainda são admitidos por quadro infeccioso.

No que se refere à imunossupressão de manutenção, os estudos na faixa etária pediátrica não evidenciam diferenças significativas na taxa de infecção nos pacientes em uso de ciclosporina ou tacrolimus <sup>22,86-87</sup>.

### **2.3 Doença vascular do enxerto**

A doença vascular do enxerto é um importante fator limitante da evolução no longo prazo <sup>88</sup>. Sua etiologia é provavelmente multifatorial, sendo secundária a fatores imunológicos e não imunológicos. O diagnóstico pode ser feito por métodos não invasivos, como o ecocardiograma de estresse com dobutamina, por métodos invasivos como estudo angiográfico e ultrassonografia coronariana, ou ainda, por estudo histológico nos pacientes que evoluem ao óbito. <sup>89-94</sup>.

Conforme o décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP <sup>3</sup>, 66% dos pacientes estão livres da doença vascular do enxerto após dez anos de transplante. Potenciais

fatores de risco são idade avançada do paciente e maior número de rejeições, principalmente se associadas a distúrbio hemodinâmico.

### **2.3.1 Tumor**

O desenvolvimento de tumores representa uma complicação grave da imunossupressão <sup>95</sup>. Na faixa etária pediátrica, a grande maioria dos tumores é constituída de linfomas, também denominados de doença linfoproliferativa pós-transplante. Estes tumores apresentam predominantemente células da linhagem B e são desencadeados pelos vírus Epstein-Barr. Embora eles sejam responsivos à diminuição ou supressão temporária da imunossupressão, a mortalidade ainda é significativa, seja pela progressão da doença ou perda do enxerto. Conforme o décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP <sup>3</sup>, 8% dos pacientes evoluem com tumores em dez anos de evolução.

Apesar de alguns estudos em adultos sugerirem maior incidência de doença linfoproliferativa nos pacientes em uso de tacrolimus, os estudos em crianças não mostraram diferenças significativas <sup>96-98</sup>.

### **2.3.2 Insuficiência renal**

A nefrotoxicidade constitui um dos principais efeitos colaterais do uso crônico dos inibidores da calcineurina <sup>99-100</sup>.

O décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP <sup>3</sup> relata uma incidência de 11% de insuficiência renal grave, definida como necessidade de diálise, transplante ou nível sérico de creatinina maior que 2,5mg/dl, em dez anos de evolução. Não há, porém, relação com o tipo de inibidor da calcineurina em uso.

### 2.3.3 Hipertensão arterial sistêmica

Aproximadamente 69% dos pacientes apresentam hipertensão arterial sistêmica em oito anos de transplante, conforme o décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP<sup>3</sup>.

Roche et al. em 2008<sup>101</sup>, realizaram estudo retrospectivo de 51 crianças submetidas ao transplante cardíaco, avaliando o nível de pressão arterial sistêmica pela monitorização contínua 24 horas (MAPA). Observaram que os pacientes que desenvolviam hipertensão (49%) apresentavam nível sérico mais elevado de tacrolimus e estavam em uso de prednisona ou sirolimus.

### 2.3.4 Dislipidemia

A dislipidemia é uma complicação comum após o transplante cardíaco e está, provavelmente, associada ao uso dos inibidores da calcineurina e/ou corticóides<sup>102-103</sup>. Entretanto, o efeito específico de cada imunossupressor ou da associação de imunossupressores sobre as anormalidades no perfil lipídico ainda não está elucidado. O nível sérico de colesterol tem sido o principal marcador da hiperlipidemia nos pacientes com transplante, sendo um dos potenciais fatores no desenvolvimento da doença vascular do enxerto<sup>104-105</sup>.

Na faixa etária pediátrica, os estudos são controversos em relação à associação entre a dislipidemia e as drogas imunossupressoras.

Swenson et al. em 1995<sup>14</sup>, avaliaram sete pacientes que foram convertidos para tacrolimus e sugeriram uma possível associação entre hiperlipidemia e ciclosporina. No entanto, estes pacientes também estavam em uso do corticóide, o que poderia, segundo os autores, ter contribuído para o aparecimento desta complicação.

Penson et al. em 1999<sup>106</sup>, realizaram estudo retrospectivo de 23 pacientes submetidos ao transplante cardíaco com uma média de idade de 12,3 anos e compararam os

níveis séricos de lipídios pré e pós-transplante. Evidenciaram aumento significativo nos níveis de colesterol e LDL nos pacientes em uso de ciclosporina e prednisona, e um aumento apenas no HDL nos pacientes em uso de tacrolimus e prednisona.

Contudo, Chin et al. em 2000 <sup>107</sup>, não encontraram diferenças no perfil lipídico de pacientes em uso de ciclosporina ou tacrolimus, ou naqueles convertidos para tacrolimus.

Seipelt et al. em 2004 <sup>108</sup> realizaram um estudo retrospectivo, no qual avaliaram o perfil lipídico após um ano, em 50 crianças submetidas ao transplante cardíaco e em uso de ciclosporina, agente antiproliferativo e prednisona. Encontraram uma incidência elevada (36%) de hipercolesterolemia.

Law et al. em 2006 <sup>109</sup> avaliaram o perfil lipídico de 119 crianças submetidas ao transplante cardíaco de acordo com o esquema de imunossupressão utilizado. Evidenciaram maior incidência de hiperlipidemia em pacientes em uso de ciclosporina, principalmente se associada ao uso de prednisona.

### **2.3.5 Diabetes melito**

O diabetes melito é uma complicação do transplante cardíaco e está associada à imunossupressão <sup>110</sup>. Segundo o nono registro oficial pediátrico da Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar <sup>111</sup>, a prevalência em cinco anos é de 5,2%.

Dados da literatura sugerem que o desenvolvimento de diabetes pelo tacrolimus constitui-se alvo de vários estudos. Paolillo et al. 2001 <sup>112</sup> desenvolveram uma análise retrospectiva de 143 pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos (96 cardíacos, 21 coração-pulmão e 26 pulmonares), em uso de tacrolimus como droga imunossupressora de manutenção. Evidenciaram uma incidência de 17% de diabetes nos que sobreviveram após um ano, com média de seguimento de 49,9 meses.

Hathout et al. em 2003 <sup>113</sup>, elaboraram uma análise retrospectiva de 381 pacientes submetidos ao transplante cardíaco, avaliando a incidência, características e fatores de risco

para diabetes. Houve incidência de 1,8% com o esquema duplo de imunossupressão, composto de ciclosporina e azatioprina. O diabetes caracterizou-se por reversibilidade, ausência de diminuição da insulina ou distúrbio auto-imune. Entretanto, nos pacientes que converteram para o tacrolimus, a incidência foi de 8,8%, com uma taxa maior nos pacientes com idade maior no momento do transplante, níveis séricos mais elevados de tacrolimus e diferenças no HLA-DR.

Heisel et al. em 2003 <sup>114</sup>, realizaram uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de comparar a incidência de diabetes melito após transplante nos pacientes em uso de ciclosporina e tacrolimus como imunossupressão de manutenção. Foram avaliados 16 estudos clínicos prospectivos randomizados, observando-se uma incidência de 13,4% de diabetes melito após transplante de órgão sólido. Verificou-se maior incidência nos pacientes em uso de tacrolimus (16,6%) quando comparados aos pacientes em uso de ciclosporina (9,8%).

## 2.4 Sobrevida

A sobrevida do transplante cardíaco em crianças depende de uma série de fatores, entre estes, condições clínicas pré-operatórias, aspectos intra-operatórios e cuidados pós-transplante, com uma tendência à melhora da sobrevida nos últimos anos <sup>75,115</sup>.

Conforme o décimo segundo registro oficial pediátrico da SITCP <sup>3</sup>, a sobrevida é de 11 anos para as crianças submetidas ao transplante no período da adolescência e 18 anos para lactentes. O maior risco de óbito compreende os primeiros seis meses após o transplante.

Em relação à imunossupressão, os pacientes que receberam alta em uso de ciclosporina e permaneceram em uso desta medicação após um ano de transplante apresentaram uma sobrevida de 87% em cinco anos e 73% em nove anos, enquanto os pacientes em uso de tacrolimus na alta e em uso desta medicação com um ano de evolução após o transplante apresentaram sobrevida de 81% em cinco anos e 68% em nove anos. A sobrevida média foi de 69% para aqueles que receberam alta em uso de ciclosporina e 63% para o grupo do tacrolimus em nove anos de seguimento.

### ***III-OBJETIVOS***

Os objetivos deste estudo foram:

1. Avaliar a evolução clínica dos pacientes após a conversão para tacrolimus em relação à rejeição e aos efeitos adversos;
2. Avaliar a incidência de rejeição após a conversão para o tacrolimus;
3. Comparar a sobrevida dos pacientes em uso de tacrolimus e ciclosporina.

## ***IV-CASUÍSTICA E MÉTODOS***

## **4.1 Casuística**

### **4.1.1 Local da pesquisa**

Durante o período de outubro de 1992 a fevereiro de 2004, 49 crianças foram submetidas ao transplante cardíaco ortotópico no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram submetidos ao esquema duplo de imunossupressão, que consistiu no uso de inibidor de calcineurina (ciclosporina) e um agente antiproliferativo. Destes pacientes, 28 foram submetidos à conversão da ciclosporina para tacrolimus.

Realizou-se estudo coorte observacional prospectivo nos 28 pacientes convertidos ao tacrolimus, utilizado como droga imunossupressora de manutenção e terapia de resgate em decorrência de rejeição refratária, tardia e aos efeitos colaterais adversos de difícil controle com o uso da ciclosporina, durante o período compreendido entre julho de 1999 e dezembro de 2009.

Realizou-se, também, estudo comparativo entre os 28 pacientes submetidos à conversão ao tacrolimus e os 21 pacientes que permaneceram em uso de ciclosporina submetidos ao transplante no mesmo período.

Este estudo foi aprovado previamente pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob n° 605/06.

## **4.2 Métodos**

O estudo consistiu na avaliação clínica dos pacientes que necessitaram de conversão da ciclosporina para o tacrolimus como terapia de resgate.

#### **4.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão para conversão da ciclosporina para o tacrolimus**

Os critérios de inclusão adotados para a realização do estudo foram pacientes de 0 a 18 anos, submetidos ao transplante cardíaco, em uso de ciclosporina como droga imunossupressora de manutenção, que necessitaram de conversão deste esquema por:

a. Rejeição refratária definida como ausência de resposta clínica à terapia inicial ou presença de dois ou mais episódios consecutivos de rejeição evidenciados pela biópsia endomiocárdica <sup>24</sup>;

b. Rejeição tardia definida como a presença de um ou mais episódios de rejeição aguda após um ano de transplante <sup>9</sup>;

c. Efeitos adversos de difícil controle com a manutenção da ciclosporina como farmacodermia, convulsões, hipercalemia, litíase biliar e renal e dificuldade na manutenção do nível sérico adequado da ciclosporina.

Os critérios de exclusão utilizados foram:

a. Pacientes em ventilação mecânica;

b. Pacientes com diagnóstico de tumor.

#### **4.2.2 Avaliação dos elementos clínicos**

Os dados foram coletados de cada paciente no momento da introdução do tacrolimus e na data da última avaliação clínica, após um período mínimo de 24 meses de uso da medicação e foram comparados ao período anterior à conversão da droga. Comparou-se, também, este grupo de pacientes em uso de tacrolimus com o grupo de pacientes que permaneceu em uso de ciclosporina.

Os seguintes parâmetros foram analisados: idade, cor, sexo, grupo sanguíneo, peso

do receptor e do doador, tipo de cardiopatia pré-transplante, painel imunológico, etiologia da morte encefálica e tempo de isquemia, assim como o intervalo de tempo e o motivo da conversão do esquema de imunossupressão.

Avaliou-se os episódios de rejeição, infecção e as complicações antes e após a conversão ao tacrolimus.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados antes e após a conversão: nível sérico de uréia, creatinina, *clearance* de creatinina, glicemia de jejum, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, magnésio), hemograma completo, colesterol total e frações e triglicérides.

Os pacientes foram avaliados de acordo com o Protocolo Institucional de Transplante Cardíaco Pediátrico: semanalmente durante os três primeiros meses; a cada quinze dias nos três meses subsequentes; mensalmente até o primeiro ano após o transplante; e a cada um a dois meses após o primeiro ano e de acordo com a história clínica evolutiva de cada paciente.

#### **4.2.3 Imunossupressão**

O esquema de imunossupressão utilizado para profilaxia de rejeição no período perioperatório consistiu na administração imediata de ciclosporina, via endovenosa por infusão contínua, na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/hora, e de azatioprina na dose de 3 mg/kg/dia. A metilprednisolona foi administrada por um período de 48 horas, na dose de 125 a 500 mg a cada 12 horas conforme o peso da criança.

Utilizou-se a globulina antitimocitária de coelho ou de cavalo como profilaxia imediatamente após o transplante, ou no primeiro episódio de rejeição aguda.

A imunossupressão de manutenção consistiu no esquema duplo de imunossupressão, com o uso de uma droga inibidora de calcineurina e um agente antiproliferativo, sendo que a prednisona não fez parte do protocolo como droga de manutenção.

Converteu-se a ciclosporina para administração oral no pós-operatório, tão logo foi

possível, na dose de 10-15 mg/kg/dia, a qual foi controlada de acordo com o nível sérico por meio de radioimunoensaio. Manteve-se o nível sérico entre 300 e 400 mg/ml até o primeiro ano e após entre 150 e 200 mg/ml, conforme evolução quanto aos episódios de rejeição e avaliação dos efeitos colaterais da droga.

A dose de tacrolimus prescrita foi de 0,15 a 0,3 mg/kg/dia, por via oral, administrada a cada 12 horas. O nível sérico foi monitorizado pelo método de ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA) qualitativo, mantendo-se entre 5 e 10 mg/ml. Iniciou-se a medicação após doze horas da suspensão da ciclosporina.

#### **4.2.4 Diagnóstico e tratamento da rejeição**

O diagnóstico de rejeição aguda foi feito por meio de elementos do quadro clínico, eletrocardiograma e ecocardiograma com Doppler <sup>2,42-43,76-77</sup>, ou através da biópsia endomiocárdica <sup>81-83,116</sup>.

Os elementos valorizados do quadro clínico foram alteração de humor, inapetência, febre, arritmia e sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

No eletrocardiograma, a percentagem de queda do somatório do complexo QRS em todas as 12 derivações foi avaliada no momento pré-rejeição em relação ao momento da rejeição, para cada paciente, considerando-se significativa a diminuição de mais de 20% comparativamente ao eletrocardiograma anterior. Considerou-se, também, o aparecimento de arritmias.

No ecocardiograma com Doppler foram valorizados os seguintes parâmetros: aumento da espessura do septo e parede posterior, aumento das medidas das cavidades ventriculares esquerdas avaliadas pelo diâmetro diastólico e sistólico de ventrículo esquerdo, aparecimento de derrame pericárdico, insuficiência de valvas atrioventriculares e diminuição da função ventricular <sup>117-122</sup>.

Realizou-se a biópsia endomiocárdica diante da persistência dos sinais de rejeição

aguda após tratamento inicial com corticoterapia, por meio de punção da veia jugular interna direita nos pacientes. As peças foram coradas com hematoxilina e eosina para exame microscópico e os resultados foram graduados de acordo com critérios da “International Society for Heart and Lung Transplantation”<sup>6</sup> que foram revistos em 2004<sup>7</sup>.

O tipo de tratamento da rejeição aguda dependeu da magnitude do quadro clínico.

A corticoterapia foi o procedimento de escolha no tratamento inicial das rejeições. Administrou-se metilprednisolona por um período de quatro dias na dose de 20 a 25 mg/kg/dose a cada 12 horas. A prednisona foi administrada nos pacientes com reação adversa à metilprednisolona e/ou em casos de episódios de rejeição aguda recorrentes, de acordo com o quadro clínico e alterações hemodinâmicas.

Na presença de alterações hemodinâmicas ou persistência e piora do quadro clínico, empregou-se a globulina antitimocitária. Utilizou-se a globulina antitimocitária de coelho (Timoglobulina) na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia ou globulina antitimocitária de cavalo (ATGAM) na dose de 15mg/kg/dia por cinco a sete dias, monitorando-se o número total de linfócitos, CD3 e plaquetas.

O methotrexate foi utilizado nos pacientes que não melhoraram com a terapêutica após a globulina antitimocitária, na dose de 10mg/m<sup>2</sup>/semana, mantendo-se o número de leucócitos acima de 3.000/m<sup>2</sup>.

#### **4.2.5 Complicações**

As principais complicações diretamente relacionadas ao transplante e ao esquema de imunossupressão utilizado foram analisadas: função do enxerto, infecção, doença coronariana pós-transplante ou doença vascular do enxerto, tumor, insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes melito, litíase biliar, anemia, complicações neurológicas, hirsutismo e hiperplasia gengival.

### **a) Função do enxerto**

A função do enxerto foi avaliada pelo ecocardiograma bidimensional com Doppler. Mensuraram-se as cavidades cardíacas pelo modo M e avaliou-se a função ventricular através da fração de encurtamento.

### **b) Infecção**

A profilaxia dos processos infecciosos consistiu na utilização de isolamento respiratório e de contato nos primeiros três meses. Logo após o transplante, empregou-se antibioticoterapia até a retirada dos drenos e gamaglobulina hiperimune na dose de 400 mg/kg/dia em dias alternados, no total de cinco doses.

Neste estudo, analisaram-se os episódios de infecção considerados de risco para a vida da criança e que necessitaram de terapia antimicrobiana por via oral e/ou endovenosa, representadas principalmente por infecções bacterianas, virais, protozoários e fungos <sup>85</sup>.

### **c) Doença coronariana pós-transplante ou doença vascular do enxerto**

Avaliou-se a doença vascular do enxerto por meio da angiografia das artérias coronárias ou pelo estudo anatomopatológico. A cinecoronariografia foi realizada a partir do primeiro ano após o transplante <sup>94</sup>.

### **d) Tumor**

O tumor ou doença linfoproliferativa foi definido pelo estudo anatomopatológico dos pacientes <sup>104</sup>.

### **e) Insuficiência renal**

Avaliou-se a nefrotoxicidade das drogas imunossupressoras por meio do *clearance* de creatinina nos pacientes com mais de um ano de transplante e necessidade de diálise <sup>104,123-124</sup>.

### **f) Hipertensão arterial sistêmica**

Definiu-se a hipertensão arterial sistêmica segundo critérios da Task Force 1987 <sup>125</sup>, sendo realizado o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica quando os valores de pressão arterial sistólica e/ou diastólica foram maiores ou iguais ao percentil 95 para sexo, idade e altura.

### **g) Dislipidemia**

A dislipidemia foi considerada em relação à hipercolesterolemia em pacientes com mais de um ano de evolução <sup>104</sup>.

### **h) Diabetes melito**

Definiu-se o diagnóstico de diabetes melito pela presença de glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl ou maior ou igual a 200mg/dl duas horas após 75 g de glicose, ou na presença de sintomas clássicos <sup>110</sup>.

### **i) Litíase biliar**

Avaliou-se a presença da litíase biliar pelos sintomas e sinais clínicos de cálculos nas

vias biliares e pelo ultrassom de abdome em pacientes com mais de um ano de evolução.

#### **4.2.6 Análise estatística**

Distribuições de variáveis contínuas foram descritas pela média, desvio padrão, mediana e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Variáveis categóricas pela frequência relativa das categorias.

Proporções foram comparadas por meio do Teste do Qui-quadrado ou do Teste Exato de Fisher. Quando o valor esperado de pelo menos uma célula da tabela era inferior a cinco, usou-se o Teste Exato de Fisher. O Teste de McNemar foi utilizado para comparar proporções pareadas. Proporções foram consideradas significativamente diferentes quando o valor-p foi inferior a 5%.

Avaliou-se a normalidade de variáveis contínuas pelo Teste de Shapiro-Wilk. As distribuições de variáveis que eram significativamente diferentes de uma distribuição normal foram comparadas por meio de testes não paramétricos. Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon para duas amostras pareadas, Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon para duas amostras independentes e Teste de Kruskal-Wallis para três amostras independentes.

Incidência de eventos de rejeição, de infecção e óbitos foi estimada através de taxa de incidência, dividindo-se o número de eventos ocorridos num determinado período pela soma dos tempos de observação de todos os indivíduos. Taxas de incidências foram comparadas por meio da razão e da diferença da taxa de incidência e dos respectivos IC 95%. Taxas de incidência foram consideradas significativamente diferentes quando o valor-p foi menor que 5%.

O cálculo de amostra foi realizado para uma significância de 5% e poder de 80%. Estimou-se a probabilidade de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Comparou-se as curvas de sobrevida pelo Teste Log Rank.

## ***V-RESULTADOS***

### 5.1 Avaliação dos pacientes convertidos ao tacrolimus

Foram submetidos à conversão ao tacrolimus 28 pacientes. A idade média no momento da conversão foi de 8,2 anos, desvio padrão de 4,2 anos e mediana de 7,9 anos, com intervalo de confiança de 95% de 6,6 a 9,9 anos. No momento da última avaliação, a idade média foi de 14,3 anos, desvio padrão de 4,6 anos e mediana de 14,4 anos, com intervalo de confiança de 95% de 12,5 a 16,1 anos (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação das idades e período de evolução dos pacientes (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Idade (anos)</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>IC 95%</b>
No momento do transplante	28	5,3	4,1	3,8	3,7 - 6,9
No momento da conversão	28	8,2	4,2	7,9	6,6 - 9,9
No momento da última avaliação	28	14,3	4,6	14,4	12,5 - 16,1

O período médio antes da conversão ao tacrolimus foi de 36 meses, com desvio padrão de 38 meses e mediana de 16 meses com intervalo de confiança de 95%, que variou de 21 meses a 50 meses. O período médio de acompanhamento clínico evolutivo foi de 74 meses, com desvio padrão de 23 meses e mediana de 78 meses, com intervalo de confiança de 95%, o qual variou de 65 meses a 82 meses (Tabela 3).

Tabela 3 – Avaliação dos períodos pré e pós-conversão em meses (julho 1999 a dezembro 2009)

Variável (meses)	N	Média	Desvio padrão	Mediana	IC 95%
Período pré-conversão ao tacrolimus	28	36	38	16	21 - 50
Período pós-conversão ao tacrolimus	28	74	23	78	65 - 82

As causas de conversão ao tacrolimus foram rejeição refratária, 18%, rejeição tardia, 32%, e efeitos colaterais adversos à ciclosporina, 50% (Figura 2 e Tabela 4).

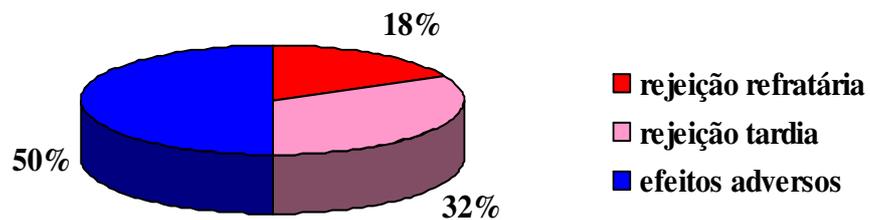


Figura 2 – Distribuição dos 28 pacientes estudados quanto à causa de conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Tabela 4 – Motivo da conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Motivo conversão</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
Rejeição refratária	5	18,0%
Rejeição tardia	9	32,0%
Efeitos adversos:	14	50,0%
Farmacodermia	5	35,7%
Convulsão	3	21,4%
Litíase biliar	3	21,4%
Hipercalemia	1	7,1%
Insuficiência renal	1	7,1%
Nível sérico irregular	1	7,1%

Dez pacientes foram submetidos à conversão ao tacrolimus com menos de um ano após o transplante (35,7%), sendo quatro por rejeição refratária (40%) e seis por efeitos adversos (60%). Dos 18 pacientes convertidos com mais de um ano após o transplante (64,3%), dez foram por rejeição (55,5%) e oito por efeitos adversos (44,4%).

Dos pacientes que converteram ao tacrolimus, houve melhora dos sintomas que motivaram a conversão em todos os pacientes.

Não se observou diferença significativa entre o tempo de seguimento e a causa de conversão dos pacientes convertidos ao tacrolimus (Tabela 5).

Tabela 5 – Relação entre a variável, tempo de seguimento e motivo da conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Motivo da conversão</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>p<sup>‡</sup></b>
Efeitos adversos	69,3	26,4	72,9	
Rejeição refratária	83,2	19,0	79,2	
Rejeição tardia	66,6	21,8	78,1	0,4690

<sup>‡</sup>Teste Exato de Fisher

Não houve diferença do número de rejeições entre as causas de conversão dos pacientes em uso de tacrolimus (Tabela 6).

Tabela 6 – Relação entre número de rejeições e o motivo da conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Motivo da conversão</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>p<sup>‡</sup></b>
Efeitos adversos	1,3	1,5	1	
Rejeição refratária	2,2	1,9	2	
Rejeição tardia	1,4	1,4	1	0,5530

<sup>‡</sup>Teste de Kruskal-Wallis

O número médio de episódios de rejeição antes da conversão ao tacrolimus foi de 2,9 com desvio padrão de 1,4 e mediana de 3 episódios de rejeição e intervalo de confiança de 95% de 2,3 a 3,4. Após a conversão ao tacrolimus, o número médio de rejeições foi de 1,8, com desvio padrão de 1,6, mediana de 1,5 e intervalo de confiança de 95%, o qual variou de 1,1 a 2,4 (Tabela 7 e Figura 3).

Tabela 7 – Avaliação dos episódios de rejeição pré e pós-conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Número de rejeições:</b>					
Pré-conversão ao tacrolimus	28	2,9	1,4	3	2,3 - 3,4
Pós-conversão ao tacrolimus	28	1,8	1,6	1,5	1,1 - 2,4

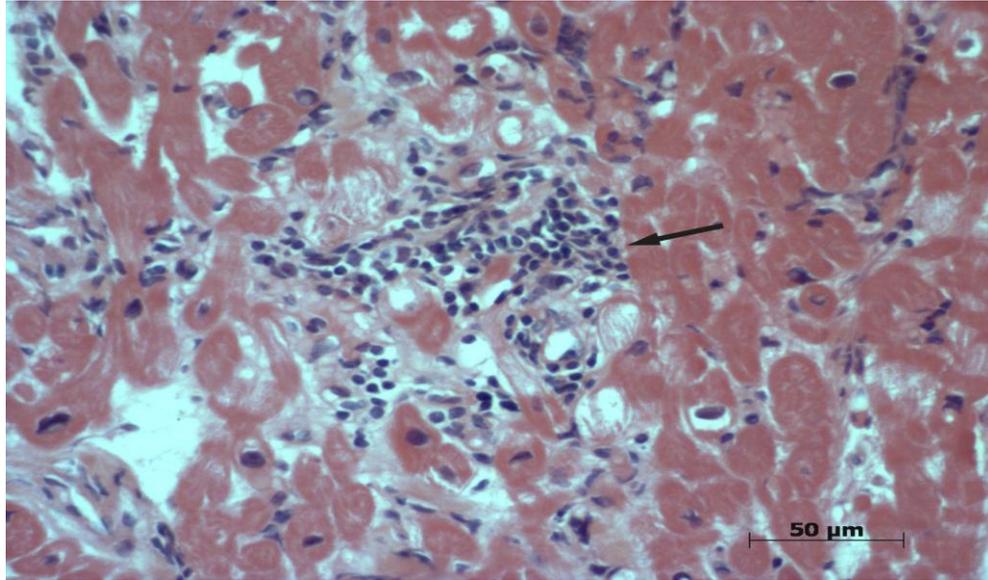


Figura 3 – Biópsia endomiocárdica evidenciando foco de infiltrado inflamatório linfocitário com agressão dos cardiomiócitos (seta), em caso de rejeição aguda celular de grau moderado (grau 2R). Coloração pela hematoxilina-eosina, B08/2124

A taxa de incidência (x100) de episódios de rejeição (eventos) antes e depois da conversão ao tacrolimus foi de 8,0 e 2,1, respectivamente, ( $p = 0,0001$ ) ( Tabela 8).

Tabela 8 – Avaliação da taxa de incidência de episódios de rejeição antes e após a conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Rejeição/ Período	Pessoa/tempo (meses)	Nº de eventos	TI (X100)	p <sup>ε</sup>	Razão de TI	Diferença de TI
Antes da conversão	1.001	80	8,0	<0,0001	3,8	5,9
Após a conversão	1.986	42	2,1		2,6 - 5,6	4,0 - 7,7

<sup>ε</sup>Testes dos Postos Sinalizados de Wilcoxon; TI = Taxa de incidência

Em relação à infecção, o número médio de episódios de infecção pré-conversão ao tacrolimus foi de 2,1 episódios, com desvio padrão de 1,9 e mediana de 1,5 com intervalo de

confiança de 95%, o qual variou de 1,4 a 2,8. Após a conversão ao tacrolimus, o número médio de episódios de infecção foi de 3,1 com desvio padrão de 4,8, mediana de 1,5 e intervalo de confiança de 95%, o qual variou de 1,3 a 5,0 (Tabela 9).

Tabela 9 – Avaliação dos episódios de infecção pré e pós-conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	IC 95%
Infecção:					
Pré-conversão ao tacrolimus	28	2,1	1,9	1,5	1,4 - 2,8
Pós-conversão ao tacrolimus	28	3,1	4,8	1,5	1,3 - 5,0

A taxa de incidência de episódios de infecção (eventos) antes e depois da conversão ao tacrolimus foi de 5,89 e 4,18, respectivamente ( $p=0,023$ ) (Tabela 10).

Tabela 10 – Avaliação da taxa de incidência dos episódios de infecção pré e pós-conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Infecção/ Período	Pessoa/tempo (meses)	Nº de eventos	TI (X100)	p <sup>ε</sup>	Razão de TI	Diferença de TI
Antes da conversão	1.001	59	5,9	0,0230	1,4	1,2
Após a conversão	1.986	83	4,2		1,0 - 2,0	0,1 - 3,5

<sup>ε</sup>Testes dos Postos Sinalizados de Wilcoxon; TI = Taxa de incidência

A análise das complicações pré e pós-conversão ao tacrolimus evidenciou que não houve diferença, estatisticamente significativa, em relação a incidência de tumor ( $p=0,500$ ), insuficiência renal com necessidade de diálise ( $p=1,000$ ), hipertensão arterial sistêmica

( $p=0,063$ ), dislipidemia ( $p=0,250$ ), litíase biliar ( $p=0,625$ ), diabetes melito ( $p=1,000$ ), anemia ( $p=0,687$ ), hirsutismo ( $p=0,500$ ) e hiperplasia gengival ( $p=0,500$ ). A doença vascular do enxerto foi significativamente maior após a conversão para tacrolimus ( $p=0,004$ ) (Tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição dos pacientes segundo as complicações pré e pós-conversão ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Complicação	Período		p <sup>¥</sup>
	Pré-conversão N (%)	Pós-conversão N (%)	
Doença vascular do enxerto			
Ausente	28 (100)	22 (78,6)	
Presente	0	6 (21,4)	0,0040
Tumor			
Ausente	28 (100)	26 (92,9)	
Presente	0	2 (7,1)	0,5000
Insuficiência renal			
Ausente	28 (100)	27 (96,4)	
Presente	0	1 (3,6)	1,0000
Hipertensão arterial sistêmica			
Ausente	24 (85,7)	19 (67,8)	
Presente	4 (14,3)	9 (32,2)	0,0630
Dislipidemia			
Ausente	24 (85,7)	27 (96,4)	
Presente	4 (14,3)	1 (3,6)	0,2500
Litíase biliar			
Ausente	25 (89,3)	27 (96,4)	
Presente	3 (10,7)	1 (3,6)	0,6250
Diabetes melito			
Ausente	28 (100)	27 (96,4)	
Presente	0	1 (3,6)	1,0000
Anemia			
Ausente	19 (67,8)	21 (75)	
Presente	9 (32,2)	7 (25)	0,6870
Hirsutismo			
Ausente	26 (92,8)	28 (100)	
Presente	2 (7,2)	0	0,5000
Hiperplasia gengival			
Ausente	26 (92,8)	28 (100)	
Presente	2 (7,2)	0	0,5000

¥Teste de McNemar

Não houve relação entre doença vascular do enxerto e hipertensão arterial sistêmica ( $p=0,40$ ), diabetes ( $p=0,32$ ), dislipidemia ( $p=1,00$ ) e o motivo de conversão (Tabela 12).

Tabela 12 – Relação entre a variável doença vascular do enxerto e o motivo de conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Motivo da conversão	Total	Doença coronária		p <sup>£</sup>
		Ausente (%)	Presente (%)	
Efeitos adversos	14	10 (71,4%)	4(28,6%)	
Rejeição refratária	5	2 (40,0%)	3(60,0%)	0,4160
Rejeição tardia	9	7 (77,8%)	9(32,2%)	

£Teste exato de Fisher

Não houve relação entre doença vascular do enxerto e idade e tempo de isquemia nos pacientes submetidos à conversão para tacrolimus (Tabela 13).

Tabela 13 – Relação entre a variável doença vascular do enxerto e idade e tempo de isquemia nos pacientes submetidos à conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Valor p <sup>£</sup>
Idade					
DVE presente	9	115	25	110	
DVE ausente	19	128	61	115	0,8240
Tempo de isquemia					
DVE presente	9	4,2	3,6	3,0	
DVE ausente	19	5,7	4,3	4,1	0,4310

£Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon

## 5.2 Comparação entre os pacientes que converteram para o tacrolimus e os que utilizaram ciclosporina

Os pacientes convertidos ao tacrolimus tinham idade maior em relação aos que utilizaram ciclosporina ( $p=0,007$ ), bem como peso e estatura maior ( $p=0,017$  e  $0,014$ , respectivamente) (Tabela 14).

O tempo de isquemia foi maior nos pacientes convertidos ao tacrolimus comparativamente aos que fizeram uso de ciclosporina ( $p= 0,019$ ) (Tabela 14).

Tabela 14 – Dados demográficos e características basais dos 49 pacientes, 28 em uso de tacrolimus e 21 em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009)

Características	Tacrolimus (N=28)	Ciclosporina (N=21)	P
<b>Receptores</b>			
Idade (anos) (média (IC))	5,3 (3,7-6,9)	3,1 (1,4-4,9)	0,0070 <sup>€</sup>
Peso (kg) (média (IC))	15,4 (12,0-18,8)	12,2 (7,2-17,3)	0,0170 <sup>€</sup>
Estatura (cm) (média ( IC))	100 (91,6-108,6)	83 (72,0-94,1)	0,0140 <sup>€</sup>
Masculino (n,%)	14 (50%)	9 (42,9%)	0,620 <sup>¥</sup>
Branco (n,%)	23 (82,1%)	16 (76,2%)	0,726 <sup>¶</sup>
Tipo sanguíneo (n,%)			
A	7 (25,0%)	13 (61,9%)	0,079 <sup>¶</sup>
B	4 (14,3%)	1 (4,8%)	
AB	4 (14,3%)	2 (9,5%)	
O	13 (46,6%)	5 (23,8%)	
Tipo de cardiopatia (n,%)			
Congênita	7 (25%)	6 (28,6%)	0,779 <sup>¥</sup>
Adquirida	21 (75%)	15 (71,4%)	
Painel imunológico (n,%)			
0	19 (67,9%)	14 (66,7%)	0,253 <sup>¶</sup>
1-10	9 (32,1%)	5 (23,8%)	
>11	0	2 (9,4%)	

<b>Doadores</b>			
Idade (média (IC))	12 (7-16)	6,5 (3,6-9,3)	0,0800 <sup>€</sup>
Peso (média (IC))	31 (23,8-38,4)	21,9 (14,3-29,5)	0,0940 <sup>€</sup>
Tempo de isquemia (média (IC))	124,1(104-144)	102,4 (72-132)	0,0190 <sup>€</sup>
Masculino (n,%)	16(57,1%)	17(81,0%)	0,079 <sup>¥</sup>
Branco (n,%)	26(92,9%)	18(85,7%)	0,639 <sup>¶</sup>
Tipo sanguíneo (n,%)			
A	1(3,6%)	3(14,3%)	0,301 <sup>¶</sup>
O	27(96,4%)	18(85,7%)	
Causa de morte encefálica (n,%)			
TCE	13(46,4%)	13(62%)	0,283 <sup>¥</sup>
Outros	15(53,6%)	8(38%)	

N=número de pacientes; IC= intervalo de confiança; TCE: traumatismo crânioencefálico  
<sup>€</sup>Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon <sup>¥</sup>Teste Qui-Quadrado <sup>¶</sup>Teste Exato de Fisher

A taxa de incidência de episódios de rejeição (x100) nos pacientes em uso de tacrolimus foi de 2,1 comparados com os pacientes que utilizaram ciclosporina de 4,0 (p=0,001) (Tabela 15).

Tabela 15 – Taxa de incidência de eventos de rejeição nos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28) comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (n=21) (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Rejeição</b>	<b>Pessoa/tempo (meses)</b>	<b>Nº de eventos</b>	<b>TI (X100)</b>	<b>P</b>	<b>Razão de TI</b>	<b>Diferença de TI</b>
Ciclosporina	1.256	50	4,0		1,9	1,9
Tacrolimus	1.986	42	2,1	0,0010	1,2 - 2,9	0,6 - 3,1

TI = Taxa de incidência

A taxa de incidência de rejeição nos pacientes em uso de tacrolimus no primeiro ano após transplante foi de 0,54 comparada com a taxa de incidência de episódios de rejeição em pacientes em uso de ciclosporina de 2,04 (p=0,0018), conforme tabela 16.

Tabela 16 – Número de eventos de rejeição nos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28) comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (n=21) no primeiro ano após o transplante (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Grupo rejeições (N)</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>p<sup>ε</sup></b>
Ciclosporina	2,0	1,9	1	
Tacrolimus	0,5	1,5	0	0,0018

<sup>ε</sup> Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon; n=número

A avaliação da relação entre incidência de rejeição, idade e tempo de isquemia dos pacientes em uso de ciclosporina (n=21) e dos pacientes em uso de tacrolimus (n=28), demonstrou que o ajuste para idade acarretou um aumento na razão da taxa de incidência de rejeição. A razão da taxa de incidência de eventos de rejeição foi 1,9 vezes (I.C. 95% de 1,2-2,8) maior no grupo da ciclosporina quando comparada ao grupo do tacrolimus (p=0,0030), aumentando para 2,3 quando ajustada para idade, mantendo-se estatisticamente significativo (p=0,0010). Não houve alteração em relação ao tempo de isquemia. (Tabela 17).

Tabela 17 – Razão da taxa de incidência, bruta e ajustada para idade e tempo de isquemia, da incidência de eventos de rejeição nos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28) e nos pacientes em uso de ciclosporina (n=21) (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Incidência</b>	<b>Razão de incidência<sup>¥</sup></b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>I.C 95%</b>	<b>p<sup>ε</sup></b>
Bruta	1,9	0,39	1,2 – 2,8	0,0030
Ajustada para idade	2,3	0,56	1,4 – 2,7	0,0010
Ajustada para TI	1,8	0,41	1,2 – 2,9	0,0050

<sup>ε</sup> Regressão de Poison

<sup>¥</sup> Tacrolimus foi a categoria de referência/TI=tempo de isquemia

A análise da relação entre o número de rejeições e o tempo de isquemia dos pacientes em uso de ciclosporina (n=21), tacrolimus (n=28) e na totalidade dos pacientes (n=49), não mostrou diferença estatisticamente significativa (Tabela 18).

Tabela 18 – Distribuição do número de rejeições, segundo o tempo de isquemia, dos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28), dos pacientes em uso de ciclosporina (n=21) e do total de pacientes (n=49) (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio</b>	<b>Mediana</b>	<b>p<sup>e</sup></b>
<b>Tempo de isquemia</b>			<b>padrão</b>		
<b>Ciclosporina</b>					
Tempo < 120 min	15	2,9	2,4	2	
Tempo 120-330 min	6	1	0,6	1	0,0607
<b>Tacrolimus</b>					
Tempo < 120 min	15	1,3	1,6	1	
Tempo 120-330 min	13	1,8	1,5	2	0,2634
<b>Ciclosporina + Tacrolimus</b>					
Tempo < 120 min	30	2,1	2,2	1,5	
Tempo 120-330 min	19	1,5	1,3	1,0	0,6217

<sup>e</sup> Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon; n=número

Nos pacientes em uso de tacrolimus, a taxa de incidência de episódios de infecção (x100) foi de 4,2 e a taxa de incidência dos pacientes que utilizaram ciclosporina, foi de 6,5 (p=0,002) (Tabela 19).

Tabela 19 – Taxa de incidência de eventos de infecção nos pacientes convertidos para tacrolimus (n=28) comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (n=21) (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Infecção</b>	<b>Pessoa/tempo (meses)</b>	<b>Nº de eventos</b>	<b>TI (X100)</b>	<b>p</b>	<b>Razão de TI</b>	<b>Diferença de TI</b>
Ciclosporina	1.256	82	6,5		1,6	2,3
Tacrolimus	1.986	83	4,2	0,0020	1,1 - 2,1	0,7 - 4,0

TI = Taxa de incidência

Os pacientes convertidos ao tacrolimus, quando comparados com aqueles em uso de ciclosporina apresentaram os seguintes dados: maior incidência de anemia ( $p=0,015$ ), menor hirsutismo ( $p<0,001$ ) e hiperplasia gengival ( $p=0,004$ ). Não houve diferença significativa entre os convertidos ao tacrolimus e os pacientes em uso de ciclosporina em relação à doença vascular do enxerto ( $p=0,35$ ), tumor ( $p=0,12$ ), insuficiência renal com necessidade de diálise ( $p=1,00$ ), hipertensão arterial sistêmica ( $p=0,15$ ), dislipidemia ( $p=0,56$ ), litíase biliar ( $p=1,00$ ) e diabetes melito ( $p=1,00$ ) (Tabela 20).

Tabela 20 – Comparação entre os pacientes convertidos ao tacrolimus e os pacientes em uso de ciclosporina em relação às complicações (julho 1999 a dezembro 2009)

Complicação	Grupos		p <sup>¥</sup>
	Ciclosporina N (%)	Tacrolimus N (%)	
Doença vascular do enxerto			
Ausente	14 (66,7)	22 (78,6)	0,3500
Presente	7 (33,3)	6 (21,4)	
Doença linfoproliferativa			
Ausente	16 (76,2)	26 (92,9)	0,1200
Presente	5 (23,8)	2 (7,1)	
Insuficiência renal			
Ausente	21 (100)	27 (96,4)	1,0000
Presente	0 (0)	1 (3,6)	
Hipertensão arterial sistêmica			
Ausente	10 (47,6)	19 (67,9)	0,1500
Presente	11 (52,4)	9 (32,1)	
Dislipidemia			
Ausente	19 (90,5)	27 (96,4)	0,5600
Presente	2 (9,5)	1 (3,6)	
Litíase biliar			
Ausente	20 (95,2)	27 (96,4)	1,0000
Presente	1 (4,8)	1 (3,6)	
Diabetes Melito			
Ausente	21 (100)	27 (96,4)	1,0000
Presente	0 (0)	1 (3,6)	
Anemia			
Ausente	21 (100)	21 (75)	0,0150
Presente	0 (0)	7 (25)	
Hirsutismo			
Ausente	11 (52,4)	28 (100)	<0,0010
Presente	10 (47,6)	0 (0)	
Hiperplasia gengival			
Ausente	15 (71,4)	28 (100)	0,0040
Presente	6 (28,6)	0 (0)	

¥ Teste McNemar

### 5.3 Análise das causas de mortalidade dos pacientes convertidos ao tacrolimus e dos pacientes que permaneceram em uso de ciclosporina

Dos 28 pacientes convertidos ao tacrolimus, sete evoluíram ao óbito, sendo três (42,9%) por rejeição (Tabela 21).

Dos pacientes que faleceram por rejeição, apenas um faleceu com menos de um ano após o transplante (Tabela 21).

Os óbitos por rejeição ocorreram com 11,8, 53,9 e 104,7 meses após o transplante. Dois pacientes faleceram por infecção com oito e 16 anos após o transplante. O óbito por tumor ocorreu 11,4 anos e por morte súbita 8,6 anos após o transplante.

Tabela 21 – Análise das causas de mortalidade nos pacientes convertidos ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Causa de mortalidade</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Rejeição	3	42,9
Choque séptico	2	28,6
Tumor	1	14,3
Morte súbita	1	14,3
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100</b>
Óbitos por rejeição		
Não	4	57,1
Sim	3	42,9
Óbitos por rejeição com menos de 1 ano após o transplante		
Não	6	85,7
Sim	1	14,3

Não houve diferença entre os pacientes convertidos ao tacrolimus que faleceram por rejeição e os que não faleceram por rejeição em relação ao gênero ( $p=0,629$ ), hipertensão arterial sistêmica ( $p=0,371$ ) e doença vascular do enxerto ( $p=0,629$ ) (Tabela 22).

Tabela 22 – Análise das variáveis (gênero, hipertensão arterial sistêmica, doença vascular do enxerto) dos pacientes convertidos ao tacrolimus que faleceram por rejeição (julho 1999 a dezembro 2009)

Variável	Total	Óbito por rejeição		p <sup>‡</sup>
		Sim	Não	
Gênero				
Masculino	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Feminino	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,6290
HAS				
Não	4	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
Sim	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,3710
Doença vascular do enxerto				
Não	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Sim	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0,6290

<sup>‡</sup>Teste Exato de Fisher; HAS = Hipertensão arterial sistêmica

Não houve diferença entre os pacientes convertidos ao tacrolimus que faleceram por rejeição e os que faleceram por outra causa em relação à idade no momento do transplante, tempo de isquemia e número de infecções (Tabela 23).

Tabela 23 – Análise das variáveis (idade no momento do transplante, tempo de isquemia e número de infecções) dos pacientes convertidos ao tacrolimus que faleceram por rejeição (julho 1999 a dezembro 2009)

Variável (causa do óbito)	N	Média	Desvio padrão	Mediana	p <sup>‡</sup>
Idade no momento do transplante					
Não rejeição	4	3,1	2,1	2,7	
Rejeição	3	5,2	2,3	5,4	0,1570
Tempo de isquemia					
Não rejeição	4	109	40	115	
Rejeição	3	136	25	145	0,2110
Número de infecções					
Não rejeição	4	9,5	9,7	7	
Rejeição	3	2,0	1,7	1	0,1940

<sup>‡</sup>Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon

O período entre o transplante e a evolução ao óbito dos pacientes convertidos ao tacrolimus foi em média de 103 meses, com desvio padrão de 60 meses, mediana de 105 meses e intervalo de confiança de 95% entre 48 meses e 158 meses (Tabela 24).

O período entre o momento de conversão e a evolução ao óbito dos pacientes convertidos ao tacrolimus foi em média de 60 meses, com desvio padrão de 40 meses, mediana de 42 [meses](#), com intervalo de confiança de 95%, o qual variou de 23 meses a 98 meses (Tabela 24).

Tabela 24 – Avaliação dos períodos entre o transplante e o óbito e o momento de conversão e óbito dos pacientes convertidos ao tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Variável (meses)	N	Média	Desvio padrão	Mediana	IC 95%
Período entre o transplante e óbito	28	103	60	105	48 - 158
Período pós-conversão tacrolimus	28	60	40	42	23 - 98

Comparando-se o número de pacientes que faleceram por rejeição e o motivo de conversão ao tacrolimus, não houve diferença significativa (Tabela 25).

Tabela 25 – Relação entre o óbito e o motivo de conversão para tacrolimus (julho 1999 a dezembro 2009)

Motivo da conversão	Total	Óbito por rejeição		p <sup>‡</sup>
		Não N (%)	Sim N (%)	
Efeitos adversos	14	10 (47,6)	4 (57,1)	
Rejeição tardia	9	7 (33,3)	2 (28,6)	1,0000
Rejeição refratária	5	4 (19,1)	1 (14,3)	

<sup>‡</sup>Teste de Kruskal-Wallis

Dos 21 pacientes em uso de ciclosporina, 15 faleceram, dos quais, cinco em virtude de rejeição (Tabela 26).

Tabela 26 – Causas e tempo de óbito dos 21 pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009)

Variável	Média	Desvio padrão	Mediana	IC 95%
<b>Causa da morte</b>				
Morte súbita	5	-	-	-
Rejeição	5	-	-	-
Falência múltiplos órgãos	1	-	-	-
Falência primária enxerto	1	-	-	-
Pneumonia	1	-	-	-
Toxoplasmose	1	-	-	-
Tumor	1	-	-	-
Tempo decorrido entre transplante e óbito (meses)	20,3	27,1	1,3	6,5 - 34
<b>Óbitos por rejeição (%)</b>				
Não	10 (66,7%)			
Sim	5 (33,3%)			
<b>Óbitos por rejeição com menos de um ano após o transplante (%)</b>				
Não	0			
Sim	5 (100%)			

Todos os óbitos por rejeição ocorreram com menos de um ano após o transplante, sendo que quatro destes óbitos ocorreram com menos de 30 dias. Observou-se ainda três óbitos com menos de 30 dias após o transplante, decorrentes de falência de múltiplos órgãos, falência primária do enxerto e infecção por toxoplasmose. Quatro óbitos ocorreram antes da disponibilidade de tacrolimus como droga imunossupressora, sendo um por rejeição, um por tumor, um por pneumonia e um por falência do enxerto. Os outros cinco óbitos ocorreram por morte súbita.

Comparando-se o número total de óbitos por rejeição e o número de óbitos por rejeição com menos de um ano após o transplante entre os pacientes do grupo ciclosporina e tacrolimus, não houve diferença estatisticamente significativa (Tabelas 27 e 28 )

Tabela 27 – Análise dos óbitos por rejeição no grupo dos pacientes convertidos ao tacrolimus comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Óbitos</b>	<b>Tacrolimus</b>	<b>Ciclosporina</b>	<b>Total</b>	<b>p<sup>ε</sup></b>
Rejeição	3	5	8	
Não rejeição	4	10	14	0,5100
Risco	0,43	0,33	0,36	

<sup>ε</sup>Teste Exato de Fisher

Tabela 28 – Análise dos óbitos por rejeição com menos de 1 ano após o transplante no grupo dos pacientes convertidos ao tacrolimus comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Óbitos por rejeição</b>	<b>Tacrolimus</b>	<b>Ciclosporina</b>	<b>Total</b>	<b>p<sup>ε</sup></b>
Menos de 1 ano	1	5	6	
Mais de 1 ano	2	0	2	0,1071
Risco	0,33	1	0,75	

<sup>ε</sup>Teste Exato de Fisher

A taxa de incidência de pacientes que faleceram no grupo dos convertidos ao tacrolimus comparados com os pacientes em uso de ciclosporina foi estatisticamente significativa ( $p=0,003$ ) (Tabela 29).

Tabela 29 – Taxa de incidência de pacientes que faleceram no grupo dos convertidos ao tacrolimus comparados com os pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Grupo</b>	<b>Pessoa/tempo (mês)</b>	<b>Nº de eventos</b>	<b>TI (X100)</b>	<b>p</b>	<b>Razão de TI</b>	<b>Diferença de TI</b>
Ciclosporina	1.256	15	1,2		3,4	0,8
Tacrolimus	1.986	7	0,3	0,0030	1,3 - 9,8	0,2 - 1,5

TI = Taxa de incidência

A curva de sobrevida Kaplan-Meier nos pacientes em uso de tacrolimus apresentou sobrevida de um ano em 96,4% e de cinco anos em 85,7%.

Na análise da sobrevida dos pacientes convertidos ao tacrolimus, quando comparados com os pacientes em uso de ciclosporina, excluindo-se os primeiros sete dias após transplante,

houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 30).

Tabela 30 – Taxa de incidência de eventos de óbitos no grupo da ciclosporina (n=19) e no grupo do tacrolimus (n=28) dos pacientes que sobreviveram mais de 7 dias (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Grupo</b>	<b>Pessoa/tempo (meses)</b>	<b>Nº de eventos</b>	<b>TI (X100)</b>	<b>p</b>	<b>Razão de TI</b>	<b>Diferença de TI</b>
Ciclosporina	672	13	1,9		8,4	1,7
Tacrolimus	2.607	6	0,2	<0,0001	3,0 - 27,0	0,6 - 2,8

TI = Taxa de incidência

A curva de sobrevida, excluindo-se os primeiros sete dias mostra sobrevida de um mês, um ano e cinco anos, de 73,6%, 63%, 42% nos pacientes em uso de ciclosporina e de 100%, 96% e 85,5%, nos pacientes em uso de tacrolimus, respectivamente (Tabela 31).

Tabela 31 – Sobrevida de pacientes no grupo da ciclosporina (n=19) e no grupo do tacrolimus (n=28), excluindo-se os óbitos com menos de 7 dias após o transplante (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Tempo (meses)</b>	<b>Óbitos</b>	<b>Sobrevida pontual</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Ciclosporina</b>				
1	5	0,7368	0,1010	0,4789
12	2	0,6316	0,1107	0,3790
60	4	0,4211	0,1133	0,2037
120	2	0,3158	0,1066	0,1291
180	0	0,3158	0,1066	0,1291
<b>Tacrolimus</b>				
1	0	1,000	-	-
12	1	0,9643	0,0351	0,7724 - 0,9949
60	1	0,9286	0,0487	0,7435 - 0,9816
120	3	0,7200	0,1139	0,4299 - 0,8800
180	1	0,6000	0,1450	0,2751 - 0,8170

A curva de sobrevivência Kaplan-Meier dos pacientes convertidos ao tacrolimus comparada com a curva de sobrevivência dos pacientes em uso de ciclosporina mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) (Figura 4).

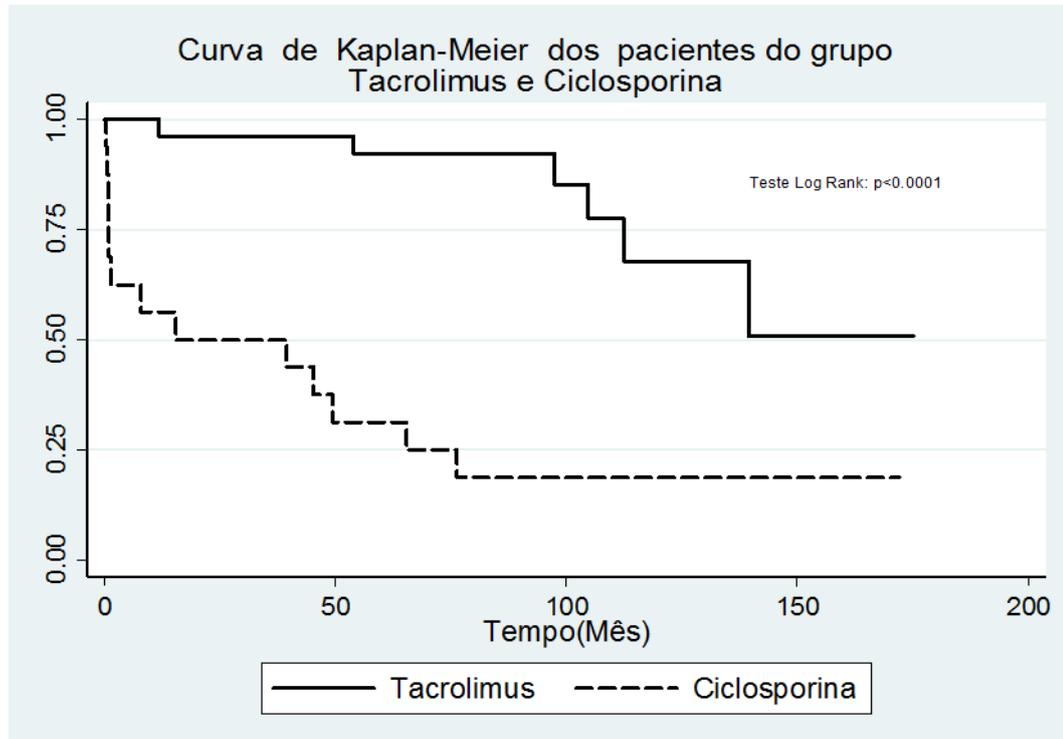


Figura 4 – Avaliação das curvas de sobrevivência Kaplan-Meier dos pacientes convertidos ao tacrolimus e dos pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009)

A análise da curva de sobrevivência Kaplan-meier dos pacientes que converteram ao tacrolimus por rejeição, excluindo-se os que foram convertidos por efeitos adversos, em relação à curva de sobrevivência dos pacientes que fizeram uso de ciclosporina, mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0002$ ) (Tabela 32 e 33) e figura 5.

Tabela 32 – Taxa de incidência de eventos de óbitos no grupo da ciclosporina (n=19) e no grupo do tacrolimus convertido por rejeição (n=28) dos pacientes que sobreviveram mais de 7 dias (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Grupo</b>	<b>Pessoa/ tempo (meses)</b>	<b>Nº de eventos</b>	<b>TI (X100)</b>	<b>p</b>	<b>Razão de TI</b>	<b>Diferença de TI</b>
Ciclosporina	672	13	1,9		9,8	1,7
Tacrolimus	1.528	3	0,2	<0,0001	2,7 - 53,9	0,7 - 2,8

TI = Taxa de incidência

Tabela 33 – Sobrevida de pacientes no grupo da ciclosporina (n=19) e no grupo do tacrolimus convertidos por rejeição (n=28), excluindo-se os óbitos com menos de 7 dias após o transplante (julho 1999 a dezembro 2009)

<b>Tempo (meses)</b>	<b>Óbitos</b>	<b>Sobrevida pontual</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Ciclosporina</b>				
1	5	0,7368	0,1010	0,4789 - 0,8810
12	2	0,6316	0,1107	0,3790 - 0,8044
60	4	0,4211	0,1133	0,2037 - 0,6249
120	2	0,3158	0,1066	0,1291 - 0,5225
180	0	0,3158	0,1060	0,1291 - 0,5225
<b>Tacrolimus</b>				
1	0	1,0000	-	-
12	0	1,0000	-	-
60	1	0,9286	0,0688	0,5908 - 0,9896
120	2	0,7075	0,1470	0,3253 - 0,8989
180	0	-	-	-

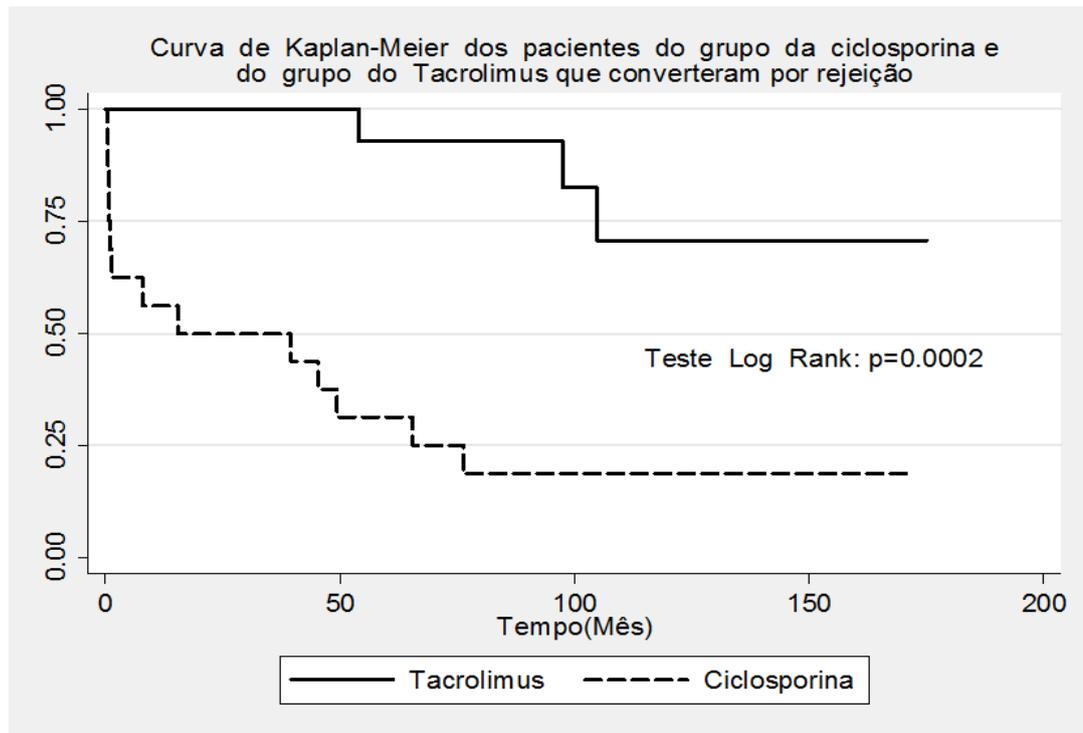


Figura 5 – Avaliação das curvas de sobrevida Kaplan-Meier dos pacientes convertidos ao tacrolimus por rejeição e dos pacientes em uso de ciclosporina (julho 1999 a dezembro 2009)

## ***VI-DISCUSSÃO***

## 6.1 Conversão da ciclosporina em tacrolimus

Embora a introdução da ciclosporina tenha melhorado de maneira significativa a sobrevida após o transplante cardíaco, alguns pacientes podem apresentar episódios de rejeição refratária e/ou efeitos adversos de difícil controle. Entre estes, insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes melito, complicações neurológicas, litíase biliar e farmacodermia <sup>13</sup>.

A rejeição constitui-se, ainda, em grande desafio após o transplante. A rejeição refratária tem sido descrita em 10 a 15% dos transplantes cardíacos <sup>13</sup> e a rejeição tardia ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes na faixa etária pediátrica<sup>9</sup>. A elevada morbidade e mortalidade, em decorrência desta complicação, tem sido motivo de pesquisas com a finalidade de melhorar a abordagem clínica destes pacientes.

A conversão de ciclosporina para tacrolimus tem sido uma opção terapêutica eficaz e bem tolerada em pacientes submetidos ao transplante cardíaco, principalmente, na população adulta <sup>26,60</sup>. Ambas as drogas (ciclosporina e tacrolimus) apresentam mecanismos de ação semelhantes, embora a estrutura molecular e os sítios de ligação citoplasmáticos sejam diferentes, podendo explicar a maior potência do tacrolimus e sua capacidade de reversão da rejeição refratária <sup>13</sup>.

Em relação aos efeitos adversos, alguns trabalhos têm demonstrado perfil mais favorável com o uso de tacrolimus, com menor incidência de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, e ausência de hirsutismo e hiperplasia gengival. A hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia são fatores implicados na gênese da doença vascular do enxerto <sup>14</sup> e a presença de hirsutismo e hiperplasia gengival são causas de transtornos psicológicos aos pacientes <sup>30-32</sup>. Este estudo corrobora com os resultados observados na literatura, principalmente, em relação à menor prevalência de hirsutismo e hiperplasia gengival.

Na população de 49 crianças submetidas ao transplante cardíaco no período de outubro de 1992 a fevereiro de 2004, e em uso de esquema duplo de imunossupressão com ciclosporina e um agente antiproliferativo, 28 necessitaram de conversão para tacrolimus. Destas, 18% por episódios de rejeição refratária, 32% por rejeição tardia e 50% por efeitos

adversos à ciclosporina, revelando uma boa tolerância e reversibilidade do motivo inicial de conversão em todos os pacientes.

### **6.1.1 Rejeição refratária e tardia**

No nosso estudo, houve resolução dos episódios de rejeição nos cinco pacientes que apresentaram quadro de rejeição refratária. Oito (28,5%) dos 28 pacientes permaneceram livres de rejeição durante todo o seguimento. Tal percentagem é maior que a descrita por Mentzer et al. em 1998<sup>58</sup>, que evidenciaram 19% de pacientes sem novos episódios de rejeição após a conversão ao tacrolimus e inferior à descrita por De Bonis et al. em 2001<sup>13</sup>, com 70% dos pacientes livres de novos episódios de rejeição. A percentagem obtida no presente estudo pode ser atribuída ao uso concomitante de medicações adjuvantes no protocolo da instituição, como azatioprina, a qual foi suspensa antes da conversão no estudo realizado por Mentzer et al. em 1998<sup>58</sup>. Por outro lado, a maior taxa livre de rejeição demonstrada por De Bonis et al. em 2001<sup>13</sup>, pode ser secundária a um menor tempo de seguimento de 27 meses quando comparada com a de 74 meses neste estudo. A incidência de rejeição por 100 pacientes/dia diminuiu significativamente após a conversão nos pacientes estudados. Esta redução aconteceu tanto em pacientes que converteram precocemente, com menos de um ano de transplante, quanto aos que converteram mais tardiamente, assim como, em pacientes submetidos à conversão por efeitos adversos da ciclosporina. Ao se comparar os pacientes em uso de tacrolimus com o controle histórico em uso de ciclosporina, evidenciou-se também, uma diminuição significativa na taxa de incidência de rejeição por 100 pacientes/dia. De acordo com dados da literatura, a incidência de rejeição é maior nos primeiros seis meses após o transplante, e diminui posteriormente. Como todos os pacientes foram, inicialmente, tratados com ciclosporina e somente após um período de tempo iniciaram o uso do tacrolimus, a diminuição da incidência de rejeição poderia ser atribuída à redução natural dos episódios de rejeição ao longo do tempo. No entanto, é pouco provável que a tendência natural de diminuição dos episódios de rejeição seja a única explicação para os resultados observados nas situações de rejeição refratária e persistente.

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa em relação à idade e ao tempo de isquemia entre o grupo de pacientes em uso de ciclosporina e tacrolimus. Tal

diferença poderia atuar como fator confundidor em relação ao número de rejeições, visto a associação bem estabelecida entre idade e perfil de rejeição e entre tempo de isquemia e rejeição crônica. Quando analisamos a idade em relação a incidência de rejeição, observamos que a idade aumentou a razão de incidência de rejeição, ou seja, se as crianças no grupo tacrolimus tivessem menor idade teriam um número ainda menor de episódios de rejeição. Observando-se que as crianças convertidas ao tacrolimus por rejeição apresentaram idade maior do que as que permaneceram no grupo da ciclosporina, este estudo corrobora a maior potência do tacrolimus na diminuição do número de rejeições demonstrada em literatura. Em relação ao tempo de isquemia, não observamos relação com o número de rejeições.

### **6.1.2 Efeitos adversos**

A análise das complicações pré e pós-conversão não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao aparecimento de tumores, insuficiência renal dialítica, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, litíase biliar, anemia e alterações neurológicas.

Entretanto, houve melhora do efeito adverso que motivou a mudança da imunossupressão em todos os 14 pacientes. Dados de literatura evidenciam uma diminuição da hipertensão arterial sistêmica e da hiperlipidemia após a conversão ao tacrolimus, não encontrados no presente estudo. A utilização do esquema duplo de imunossupressão em nossos pacientes (inibidor de calcineurina e agente antiproliferativo) e o papel bem estabelecido do corticóide na gênese destes distúrbios podem ser os fatores responsáveis por estes resultados. Houve aparecimento de doença vascular do enxerto de forma significativa no período pós-conversão nos pacientes convertidos ao tacrolimus. Dados de literatura demonstram associação entre idade e tempo de isquemia e aparecimento de doença vascular do enxerto. Como os pacientes do grupo tacrolimus apresentaram maior idade e maior tempo de isquemia em relação ao grupo da ciclosporina, realizamos análise destas variáveis em relação ao aparecimento de doença vascular do enxerto, no entanto não houve associação no presente estudo. Quando comparamos a incidência de doença vascular do enxerto entre os dois grupos (ciclosporina e tacrolimus), não observamos diferença estatisticamente significativa. Esta maior prevalência poderia ser então, uma consequência apenas do período

maior de seguimento dos pacientes. Dent et al. em 2000<sup>92</sup> observaram elevada prevalência de doença vascular do enxerto em crianças submetidas ao transplante cardíaco, após cinco anos de transplante, sem nenhum fator de risco associado ao desenvolvimento da doença, exceto o tempo de transplante.

Ao se comparar os pacientes convertidos ao tacrolimus com o controle histórico de 21 pacientes em uso de ciclosporina, novamente não se observou diferença significativa em relação à doença vascular do enxerto, aparecimento de tumores, insuficiência renal dialítica, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, litíase biliar e diabetes melito. Este dado corrobora com o fato da prevalência da doença vascular do enxerto estar mais relacionada ao período de evolução do transplante e, provavelmente, não com o inibidor de calcineurina utilizado. Não detectamos complicações neurológicas, hirsutismo e hiperplasia gengival. Entretanto, observou-se maior número de pacientes com anemia. Dobrolet et al. em 2001<sup>126</sup> descreveram uma incidência de aproximadamente 30% de anemia em 106 pacientes submetidos ao transplante cardíaco em uso de tacrolimus como droga imunossupressora de manutenção, sugerindo uma possível associação causal com esta droga.

### **6.1.3 Infecção**

A taxa de incidência de infecção por 100 pacientes/dia mostrou diferença estatisticamente significativa quando foram comparados os períodos antes e após a conversão, bem como entre os pacientes que permaneceram em uso de ciclosporina e os que foram submetidos à conversão ao tacrolimus. Observou-se uma menor taxa de incidência de infecção no período posterior à conversão ao tacrolimus e nos pacientes convertidos ao tacrolimus, quando comparados com os que permaneceram em uso de ciclosporina.

Dados de literatura demonstram uma incidência semelhante de infecção entre os pacientes em uso de ciclosporina e tacrolimus, não se observando aumento dos quadros infecciosos nos pacientes com tacrolimus, apesar do maior efeito imunossupressor atribuído a esta medicação. Contudo, Groetzner et al. em 2002<sup>127</sup> demonstraram tendência à maior incidência de infecção nos pacientes em uso de ciclosporina. Tal dado foi, também, encontrado no presente estudo. Uma das possíveis explicações pelo aumento das infecções

pode estar associada ao aumento da terapia imunossupressora para tratamento dos episódios de rejeição aguda em pacientes em uso de ciclosporina.

#### **6.1.4 Sobrevida**

Em relação à mortalidade, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na curva de sobrevida dos pacientes em uso de ciclosporina e tacrolimus. Ocorreram 15 óbitos no grupo de pacientes em uso de ciclosporina, sendo sete com menos de 30 dias de transplante, quatro dos quais por rejeição. Nos oito pacientes com óbito após 30 dias de transplante, um óbito aconteceu por rejeição refratária, um por tumor e um por infecção. Quando analisamos, entretanto, os óbitos por rejeição aguda e os óbitos por rejeição com menos de um ano após o transplante, não observamos diferença estatisticamente significativa. Outros fatores que podem ter contribuído para a mortalidade dos pacientes em uso de ciclosporina, foram a menor idade, maior número de pacientes com painel diferente de zero bem como a maior eficácia no controle da rejeição nos pacientes em uso do tacrolimus.

Observou-se sete óbitos nos pacientes em uso de tacrolimus. Destes, três (42,9%) por rejeição, após um período médio de 60 meses após a conversão. Dos três óbitos por rejeição, dois tinham diagnóstico de doença vascular do enxerto. Nenhum óbito ocorreu nos primeiros 30 dias após o transplante. Evidenciou-se apenas um óbito antes do primeiro ano. Os óbitos por rejeição ocorreram com 11,8, 53,9 e 104,7 meses após o transplante.

A partir deste estudo preliminar pretende-se prosseguir o acompanhamento destes pacientes avaliando a evolução clínica visando melhora do controle da rejeição, da sobrevida e da qualidade de vida desta população.

## ***VII-CONCLUSÃO***

A avaliação da evolução dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco na faixa etária pediátrica e em uso de tacrolimus como droga imunossupressora, utilizada como terapia de resgate para tratamento de rejeição refratária, tardia ou intolerância a ciclosporina permitiu concluir que:

1 - Houve resolução do quadro de rejeição ou dos efeitos adversos após a conversão para tacrolimus;

2 - Houve diminuição na taxa de incidência de rejeição ao se comparar o tratamento com tacrolimus e o com ciclosporina.

3 - Os pacientes em uso de tacrolimus apresentaram maior sobrevida quando comparados com os pacientes em uso de ciclosporina.

## ***VIII-REFERÊNCIAS***

1. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Doroshow RW, Jacobson JG, Martin RD, Allard MW, et al. Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med.* 1986; 315:949-51.
2. Azeka E, Marcial MB, Jatene M, Auler JOC, Ramires JAF. Eight-year experience of pediatric heart transplantation. Clinical outcome using non-invasive methods for the evolution of acute rejection. *Pediatr Transplant.* 2002; 6:208-13.
3. Kirk R, Edwards LB, Aurora P, Taylor DO, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twelfth official pediatric heart transplantation report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(10):993-1006.
4. Ameduri RK, Canter CE. Current practice in immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Prog Pediatr Cardiol.* 2009;26(1):31-7.
5. Lindenfeld J, Miller GG, Shokar SF, Zoty R, Lowers BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient part II: immunosuppressive drugs. *Circulation.* 2004;110:3858-65.
6. Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Lung Transplant.* 1990;9:587-93.
7. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1710-20.
8. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK, et al. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The transplant cardiologists research database group. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(3):355-66.
9. Webber SA, Naftel DC, Parker J, Mulla N, Balfour I, Kirklin JK, et al. Late rejection episodes more than 1 year after pediatric heart transplantation: risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(8):869-75.
10. Chin C, Naftel DC, Singh TP, Blume ED, Luikart H, Bernstein D, et al. Risk factors for recurrent rejection in pediatric heart transplantation: a multicenter experience. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(2):178-85.
11. Reddy SC, Laughlin K, Webber SA. Immunosuppression in pediatric heart transplantation: 2003 and beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2003;5(5):417-28.
12. Azeka E. Transplante cardíaco em crianças – análise clínica evolutiva [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.
13. De Bonis M, Reynolds L, Barros J, Madden BP. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(5):690-5.
14. Swenson JM, Fricker FJ, Armitage JM. Immunosuppression switch in pediatric heart transplant recipients: cyclosporine to FK 506. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(1):1183-8.

15. Au J, Gregory JW, Colquhoun IW, Scott CD, Hilton CJ, Hunter S, et al. Paediatric cardiac transplantation with steroid-sparing maintenance immunosuppression. *Arch Dis Child*. 1992; 67(10):1262-6.
16. Singh TP, Faber C, Blume ED, Worley S, Almond CS, Smoot LB, et al. Safety and early outcomes using a corticosteroid-avoidance immunosuppression protocol in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(5):517-22.
17. Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, Suzuki T, Asano T, Uematsu T, et al. Effect of a newimmunosuppressive agent, FK506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc*. 1987;19:1284-6.
18. Zeevi A, Duquesnay R, Eiras G, Rabinowich H, Todo S, Makowka L, et al. Immunosuppressive effect of FK 506 on in vitro lymphocyte alloactivation: synergism with cyclosporine a. *Transplant Proc*. 1987;19:40-4.
19. Khanna A, Cairns V, Hosenpud JD. Tacrolimus induces increased expression of transforming growth factor-beta 1 in mammalian lymphoid as well as non lymphoid cells. *Transplantation*. 1999;67:614-19.
20. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, et al. FK 506, a novel immunosuppression isolated from a streptomyces: immunosuppressive effect of fk 506 in vitro. *J Antibiotics*. 1987;40(9):1256-60.
21. Jiang H, Wynn C, Pan F, Ebbs A, Erickson LM, Kobayashi M. Tacrolimus and cyclosporine differ in their capacity to overcome ongoing allograft rejection as a result of their diferencial abilities to inhibit interleukin-10 production. *Transplantation* 2002;15:1808-17.
22. Reichenspurner H. Overview of tacrolimus-based immunosuppression after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:119-30.
23. Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, Hori S, Asano T, Isono K. Studies of the induction and maintenance of long-term graft acceptance by treatment with FK506 in heterotopic cardiac allotransplantation in rats. *Transplantation*. 1987;44(6):734-8
24. Pham SM, Kormos RL, Haltler BG, Kawai A, Tsamandas AC, Demetris AJ, et al. A prospective trial of tacrolimus ( FK506) in clinical heart transplantation: intermediate term results. *J Thorac Cardio Surg*. 1996;111:764-72.
25. Pham SM, Kormos RR, Kawai A, Murali S, Hatler BG, Demetris AJ, et al. Tacrolimus (FK506) in clinical cardiac transplantation: a five-year experience. *Transplant Proc*. 1996;28(2):1002-4.
26. Yamani MH, Starling RC, Pelegrin D, Platt L, Majercik M, Hobbs RE, et al. Efficacy of tacrolimus in patients with steroid-resistant cardiac allograft cellular rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:337-42.
27. Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, Pham SM, Mentzer Jr RM, Gass AL. Suggested guideline for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*.

2001;20:734-8.

28. Cantin B, Kwok BWK, Shiba N, Valentine HA, Hunt AS, Chan MCY. Post-operative conversion from cyclosporine to tacrolimus in heart transplantation: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22:723-30.

29. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:43-9.

30. Fung J, Alessiani M, Abuelmagd K, Todo S, Shapiro R, Tzakis A, et al. Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplant Proc*. 1991;23:3105-8.

31. Asante-Korang A, Boyle GJ, Webber SA, Miller SA, Fricker FJ. Experience of FK 506 immunosuppression in heart transplantation: a study of long-term adverse effects. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:415-22.

32. Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, Mccrindle BW, Nalli N, West LJ. Randomized clinical trial of tacrolimus- vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(2):190-4.

33. Boucek RJ, Naftel D, Boucek MM, Chinnock R, Morrow RW, Pahl E, et al. Induction immunotherapy in pediatric heart transplant recipients: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(5):460-9.

34. Di Filippo S, Boissonnat P, Sassolas F, Robin J, Ninet J, Champsaur G, et al. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy in pediatric heart transplantation. *Transplantation*. 2003;75:354-8.

35. Parisi F, Danesi H, Squitieri C, Di Chiara L, Rava L, Di Donato RM. Thymoglobuline use in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:591-3.

36. Chin C, Pittson S, Luikart H, Bernstein D, Robbins R, Reitz B, et al. Induction therapy for pediatric and adult heart transplantation: comparison between OKT3 and daclizumab. *Transplantation*. 2005;80:477-81.

37. Di Filippo S. Anti-il-2 receptor antibody vs. polyclonal anti-lymphocyte antibody as induction therapy in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9:373-80.

38. Pietra BA, Boucek MM. Immunosuppression for pediatric cardiac transplantation in the modern era. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000;11(2):115-29.

39. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients- a large european trial. *Am J Transplant*. 2006;6:1387-97.

40. Armitage JM, Kormos RL, Fung J, Starzl TE. The clinical trial of FK506 as primary and rescue immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23(6):3054-7.

41. Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP, Hardesty RL, Fricker FJ, Stuart RS, et al. A clinical trial of FK506 as primary and rescue immunosuppression in cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(1):1149-52.
42. Starzl TE, Fung J, Todo S, Tzakis AG. Notes on FK506. *Transplant Proc.* 1991;23(4):2178-9.
43. Armitage JM, Kormos RL, Morita S, Fung J, Marrone GC, Hardesty RL, et al. Clinical trial of immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1992;45:205-11.
44. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schulze C, Mair H, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus: a superior agent to OKT3 for treating cases of persistent rejection after intrathoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16:795-800.
45. Meiser BM, Uberfuhr P, Schulze C, Fuchs A, Mair H, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus (FK506) proves superior to OKT3 for treating episodes of persistent rejection following intrathoracic transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29:605-6.
46. Ko WJ, Chou NK, Chen YS, Hsu RB, Wang SS, Chu SH. Clinical trial of fk506 in heart transplant patients in taiwan: report of 7 cases with immunosuppression switch from cyclosporine to FK506. *Transplant Proc.* 1998;30(7):3339-41.
47. Mentzer Jr RM, Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The U.S. multicenter FK506 study group. *Transplantation.* 1998;65(1):109-13.
48. Marcus N, Khaghani A, Burke M, Yacoub M, Banner N. Medium-term outcome of immunosuppression following rejection or graft dysfunction in heart transplant patients. *Transplant Proc.* 1998;30(4):1134-5.
49. Onsager DR, Canver CC, Jahania S, Welter D, Michalski M, Hoffman AM, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:448-55.
50. Reichart B, Meiser B, Vigano M, Rinaldi M, Yacoub M, Banner NR, et al. European multicenter tacrolimus heart pilot study: three year follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:249-50.
51. Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Mosquera L, Tabuyo T, De La Fuente L, Bouzas B, et al. Replacement of cyclosporine by tacrolimus for immunosuppression in heart transplant patients: safety and efficacy. *Transplant Proc* 2002;34:113-114.
52. Keog A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplantation.* 2004;23:202-6.
53. Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarec I, Landwehr P, Muller M, Jung S, et al. Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation.* 2004;78:591-8.

54. White M, Haddad H, Leblanc M, Gianneti N, Pflugfelder P, Davies R, et al. Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus-based immunoprophylaxis improves cholesterol profiles in heart transplant recipients with treated but persistent dyslipidemia: the canadian multicentre randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:798-809.
55. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, Alwarshetty MM, Ramirez MR, Prendergast TW, et al. Randomized trial of tacrolimus monotherapy: tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (The TICTAC trial). *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:992-7.
56. Trindade E. Incorporação e avaliação de novas tecnologias no sistema de serviços de saúde brasileiro: estudo de caso na área de cardiologia [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.
57. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:58-66.
58. Armitage JM, Fricker F, Delnido P, Cipriani L, Starzl TE. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23(6):3058-60.
59. Armitage JM, Fricker F, Delnido P, Starzl TE, Hardesty RL, Griffith BP. A decade (1982-1992) of pediatric cardiac transplantation and the impact of FK 506 immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:464-73.
60. Walker RE, McCrindle BW, Colis JG, West LJ. Clinical outcomes associated with conversion to tacrolimus-based immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transpl Proc*. 1998;30:116-7.
61. Herzberg GZ, Rossi AF, Courtney M, Lansman SL, Gelb BD, Parness IA, et al. Usefulness of tacrolimus versus cyclosporine after pediatric heart transplantation. *Am J Cardiol*. 1998;82:541-3.
62. Simmonds J, Dewar C, Dawkins H, Burch M, Fenton M. Tacrolimus in pediatric heart transplantation: ameliorated side effects in the steroid free statin era. *Clin Transplant*. 2009;23(3):415-9.
63. Renlud D, O'Connell J, Gilbert E, Watson F, Bristow M. Feasibility of discontinuation of corticosteroid maintenance therapy in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1987;6:71-8.
64. Esmore DS, Spratt PM, Keogh AM, Chang VP. Cyclosporine and azathioprine immunosuppression without maintenance steroids: a prospective randomized trial. *J Heart Transplant*. 1989;8:194-9.
65. Lee KF, Pierce JD, Hess ML, Hastillo AK, Wechsler AS, Guerraty AJ. Cardiac transplantation with corticosteroid-free immunosuppression: longterm results. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:211-7.
66. Ferrazzi P, Fiocchi R, Gamba A, Mamprin F, Senni M, Glauber M, et al. Pediatric heart

transplantation without chronic maintenance steroids. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:241-245.

67. Chinnock RE, Baum MF, Larsen RL, Bailey LL. Rejection management and long-term surveillance of the pediatric heart transplant recipient: the Loma Linda Experience. *J. Heart Lung Transplant.* 1993;12:255-64.

68. Chinnock RE, Johnston J, Baum M, Janner D, Robie S, Larsen RL. Signs and symptoms of graft rejection in the infant heart transplant recipient [abstract]. *Cardiol Young.* 1993;3:59.

69. Canter C, Moorhead S, Saffitz JE, Huddleston CB, Spray TL. Steroid withdrawal in the pediatric heart transplant recipient initially treated with triple immunosuppression. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13:74-80.

70. Azeka E, Marcial MB, Jatene M, Camargo PR, Auler JOC, Atik E, et al. Transplante cardíaco no neonato e na infância. Resultados a médio prazo. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74:197-202.

71. Leonard HC, O'Sullivan JJ, Dark JH. Long-term follow-up of pediatric cardiac transplant recipients on a steroid-free regimen: the role of endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:469-72.

72. Leonard HC, Hornung T, Parry G, Dark JH. Pediatric cardiac transplant: results using a steroid-free maintenance regimen. *Pediatr Transplantation.* 2003;7:59-63.

73. Smith RR, Wray J, Khaghani A, Yacoub M. Ten year survival after paediatric heart transplantation: a single centre experience. *Eur J Cardiothoracic Surgery.* 2005;27(9):790-4.

74. Russo LM, Webber SA. Pediatric heart transplantation: immunosuppression and its complications. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:104-9.

75. Zuppan CW, Wells LM, Kerstetter JC, Johnston JK, Bailey LL, Chinnock RE. Cause of death in pediatric and infant heart transplant recipients: review of a twenty-year, single-institution cohort. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):579-84.

76. Johnston J, Mathis C. Determination of rejection using noninvasive parameters after cardiac transplantation in very early infancy. *Cardiovasc. Nurs.* 1988;3:13-8.

77. Fullerton DA, Campbell DN, Jones SD, Jagers J, Brown JM, Wollmering MM, et al. Heart transplantation in children and young adults: early and intermediate-term results. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:804-12.

78. Harada K, Reller MD, Shiota T, Marcella CP, Sahn J. Echocardiographic indexes of rejection in pediatric cardiac transplant recipients managed without maintenance steroid immunosuppression. *Am J Cardiol.* 1997;79:693-6.

79. Neuberger S, Vicent RN, Doelling N, Sullivan K, Honeycutt S, Kantor KR, et al. Comparison of quantitative echocardiography with endomyocardial biopsy to define myocardial rejection in pediatric patients after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1997;79:447-50.

80. Wagner K, Oliver MC, Boyle GJ, Miller SA, Law YM, Pigula F, et al. Endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant recipients: a useful exercise? (analysis of 1,169 biopsies). *Pediatr Transplant*. 2000;4(3):186-92.
81. Kuhn MA, Deming DD, Cephus CE, Mulla NF, Chinnock RE, Razzouk AJ, et al. Moderate acute rejection detected during annual catheterization in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:276-80.
82. Law YM. Pathophysiology and diagnosis of allograft rejection in pediatric heart transplantation. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:66-71.
83. Dixon V, Macauley C, Burch M, Sebire NJ. Unsuspected rejection episodes on routine surveillance endomyocardial biopsy post-heart transplant in paediatric patients. *Pediatric Transplant*. 2007;11:286-90.
84. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AJ, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2009;94(1 supl.1):e16-e73.
85. Schowengerdt KO, Naftel DC, Seib PM, Pearce FB, Addonizio LJ, Kirklin JK, et al. Pediatric heart transplant study group. infection after pediatric heart transplantation: results of a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:1207-16.
86. Reichart B, Meiser B, Vigano M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, et al. European multicenter tacrolimus (FK506) heart pilot: one year results-european tacrolimus multicenter heart study group. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:1775-8.
87. Taylor DO, Barr M, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer Jr RM, Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and ciclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:336-45.
88. Pahl E, Fricker FJ, Armitage J, Griffith BP, Taylor S, Uretsky BF, et al. Coronary arteriosclerosis in pediatric heart transplant survivors: limitation of long-term survival. *J Pediatr*. 1990;116:177-83.
89. Gajarski RJ, Kearney DL, Price JK, Denfield SW. Update on pediatric heart transplantation long-term complications. *Pediatric Cardiology*. 1997;24(4):260-8.
90. Kuhn MA, Jutzy KR, Deming DD, Cephus CE, Chinnock RE, Johnston J, et al. The medium-term findings in coronary arteries by intravascular ultrasound in infants and children after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:250-4.
91. Pahl E. Transplant coronary artery disease in children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000;11:137-43.
92. Dent CL, Canter CE, Hirsch R, Balzer DT. Transplant coronary artery disease in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:240-8.
93. Pahl E, Naftel DC, Kuhn MA, Shaddy RE, Morrow WR, Canter CE, et al. The impact and

outcome of transplant coronary artery disease in a pediatric population: a 9-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(6):645-51.

94. Azeka E. Doença coronariana após transplante cardíaco pediátrico. [Livre Docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

95. Webber SA, Green M. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: advances in diagnosis, prevention and management in children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000;11:145-57.

96. Gao SZ, Chaparro SV, Perlroth M, Montoya JG, Miller JL, DiMiceli S, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:505-14.

97. Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, Olesnevich P, Blume ED, Adonizzio L, et al. Lymphoproliferative disorders after paediatric heart transplantation: a multi-institutional study. *Lancet*. 2006;367:233-9.

98. Mendoza F, Kunitake H, Laks H, Odim J. Post-transplant lymphoproliferative disorder following pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10:60-6.

99. Pradhan M, Leonard MB, Bridges ND, Jabs KL. Decline in renal function following thoracic organ transplantation in children. *Am J Transplant*. 2002;2:652-7.

100. English RF, Pophal SA, Bacanu SA, Fricker J, Boyle GJ, Ellis D, et al. Long-term comparison of tacrolimus- and cyclosporine-induced nephrotoxicity in pediatric heart-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2002;2(8):769-73.

101. Roche SL, Kaufmann J, Dipchand AI, Kantor PF. Hypertension after pediatric heart transplantation is primarily associated with immunosuppressive regimen. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:501-7.

102. Uzark K, Crowley D, Callow L, Bove E. Hypercholesterolemia after cardiac transplantation in children. *Am J Cardiol*. 1990;66:1385-7.

103. Singh TP, Naftel DC, Webber S, Dupuis J, Chin C, Spicer R, et al. Hyperlipidemia in children after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(10):1199-1205.

104. Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S, Renlund DG. Task force 5: complications. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1993;22:41-54.

105. Shi C, Lee WS, Russell ME, Zhang D, Fletcher Jr DL, Newell JB, et al. Hypercholesterolemia exacerbates transplant arteriosclerosis via increased neointimal smooth muscle cell accumulation. *Circulation*. 1997;96:2722-8.

106. Penson MG, Winter WE, Fricker FJ, Harker K, Kahler DA, Kubilis PS, et al. Tacrolimus-based triple-drug immunosuppression minimizes serum lipid elevations in pediatric cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:707-13.

107. Chin C, Roshental D, Bernstein D. Lipoprotein abnormalities are highly prevalent in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2000;4(3):193-9.

108. Seipelt IM, Crawford SE, Rodgers S, Backer C, Mavroudis C, Seipelt RG, et al. Hypercholesterolemia is common after pediatric heart transplantation: initial experience with pravastatin. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(3):317-22.
109. Law YM, Yim R, Agatista P, Boyle GJ, Miller SA, Lawrence K, et al. Lipid profiles in pediatric thoracic transplant recipients are determined by their immunosuppressive regimens. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:276-82.
110. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Transplantation*. 2003;27:75(10 Suppl):S3-S24.
111. Boucek MM, Waltz DA, Edwards LB, Taylor DO, Keck BM, Trulock EP, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: ninth official pediatric heart transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(8):893-903.
112. Paolillo JA, Boyle GJ, Law YM, Miller SA, Lawrence K, Wagner K, et al. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric thoracic organ recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2001;71(12):252-6.
113. Hathout EH, Chinnock RE, Johnston JK, Fitts JA, Razzouk J, Mace JW, et al. Pediatric post-transplant diabetes: data from a large cohort of pediatric heart-transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2003;3:994-8.
114. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4:583-95.
115. Frazier EA, Naftel DC, Canter CE, Boucek MM, Kirklin JK, Morrow WR. Death after cardiac transplantation in children: who dies, when, and why [abstract]. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:69-70.
116. Webber SA. The current state of, and future prospects for, cardiac transplantation in children. *Cardiol Young*. 2003;13:64-83.
117. Tantengco MV, Dodd D, Frist WH, Boucek MM, Boucek RJ. Echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in children: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:203-10.
118. Boucek MM, Mathis CM, Boucek RJ, Hodgkin DD, Kanakriyeh MS, McCormack J, et al. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13:66-73.
119. Boucek MM, Mathis CM, Kanakriyeh MS, Hodgkin DD, Boucek RJ, Bailey LL. Serial echocardiographic evaluation of cardiac graft rejection after infant heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:824-31.
120. Rosenthal D, Chin C, Nishimura K. Identifying cardiac transplant rejection in children:

diagnostic utility of echocardiography , right heart catheterization and endomyocardial biopsy data. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:323-9.

121. Pauliks LB, Chan KC, Lorts A, Elias ER, Cayre RO, Valdes-Cruz LM. Non-invasive detection of acute allograft rejection in children by tissue doppler imaging: myocardial velocities and myocardial acceleration during isovolumic contraction. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(5):703-6.

122. Leonard Jr GT, Fricker FJ, Pruett D, Harker K, Williams B, Schowengerdt K. Increased myocardial performance index correlates with biopsy-proven rejection in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:61-6.

123. Heillron DC, Holiday MA, Al Dahwi A, Kogan BA. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:5-11.

124. Bennet WM, Demattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy: The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidn Int* 1996;50:1089-100.

125. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program working group on hypertension control in children and adolescents. *Pediatrics.* 1996;98(4 pt 1):649-58.

126. Dobrolet NC, Webbber SA, Blatt J, Michaels M, Kiaffas M, Kurland G, et al. Hematologic abnormalities in children and young adults receiving tacrolimus-based immunosuppression following cardiothoracic transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001;5:125-31.

127. Groetzner J, Meiser B, Schirmer J, Schenk S, Muller M, Reisch F, et al. Tacrolimus/mycophenolate mofetil vs cyclosporine/mycophenolate mofetil: Impact on infections following cardiac transplantation [abstract]. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:120.