

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

ANDRESSA RODRIGUES DE SOUZA

Comparação do esquema de imunossupressão utilizando o mTOR associado ao inibidor de calcineurina com o inibidor de calcineurina isolado na rejeição crônica do enxerto pós-transplante de pulmão

São Carlos - SP

2019

ANDRESSA RODRIGUES DE SOUZA

Comparação do esquema de imunossupressão utilizando o mTOR associado ao inibidor de calcineurina com o inibidor de calcineurina isolado na rejeição crônica do enxerto pós-transplante de pulmão

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de São Carlos sob o eixo temático Cuidado e Trabalho em Saúde e Enfermagem para obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a. Dra. Regimar Carla Machado

São Carlos - SP

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

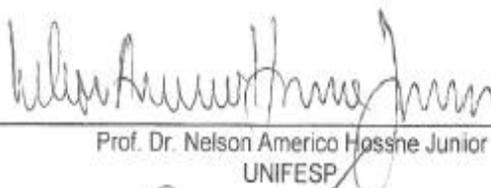
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Andressa Rodrigues de Souza, realizada em 24/04/2019:



Prof. Dr. Regimar Carla Machado
UFSCar



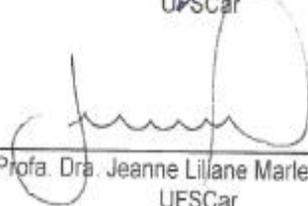
Prof. Dr. Nelson Americo Hossne Junior
UNIFESP



Prof. Dr. Wallace de Souza Pimentel
UNIFESP



Prof. Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues
UFSCar



Profa. Dra. Jeanne Liliane Marlene Michel
UFSCar

Dedico este trabalho à minha família que me deu o suporte necessário para realizar este estudo e a Deus que está sempre à frente de tudo em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A minha formação acadêmica não poderia ter sido concretizada sem a ajuda da minha amada família, que, além de extenso carinho e amor, me proporcionam todo o suporte necessário para meu crescimento profissional e como ser humano. Por essa razão, gostaria de dedicar e reconhecer a vocês, minha imensa gratidão e sempre amor.

A Deus dedico o meu agradecimento maior, porque tem sido tudo em minha vida. Um agradecimento especial a minha querida orientadora Regimar, que durante anos me acompanha e me orienta, me guiando e me ensinando sempre com tanta dedicação.

A todos vocês, meu muito obrigada.

Foi o tempo que dedicastes à tua rosa que a fez tão importante.

(Antoine de Saint-Exupéry)

RESUMO

O crescimento do número de transplantes de pulmão tem sido constante no mundo todo, e, com isso, os resultados apresentados têm sido progressivamente melhores, tanto em curto e em longo prazo. Apesar desta realidade, alguns problemas de difícil solução limitam estes programas, como a rejeição crônica do enxerto e as complicações secundárias à imunossupressão de longa duração. As estratégias imunossupressoras utilizadas no transplante de pulmão baseiam-se em esquemas triplos, compostos de um inibidor de calcineurina, um antimetabólico e corticosteroides. Um quarto grupo de imunossupressores constitui-se de inibidores da proliferação celular, em particular, os inibidores de mTOR. Nesse sentido, esta revisão se propôs a comparar o esquema de imunossupressão baseado em inibidor de mTOR associado a inibidor de calcineurina em dose reduzida com o inibidor de calcineurina isolado na rejeição crônica do enxerto pós-transplante de pulmão. Para tanto, aplicou-se o desenho metodológico de revisão sistemática da literatura, por meio de buscas em bases eletrônicas da saúde (MEDLINE, *Wef of Science*, Scopus, *Cochrane Central*, EMBASE e LILACS) e em recursos manuais secundários. Seis artigos científicos compuseram o *corpus* de análise para a síntese qualitativa dos resultados, os quais se referiam a três estudos nominados SHITRIT, NOCTET e 4EVERLUNG. Os desfechos principais apontaram para a segurança da terapêutica de substituição do tratamento imunossupressor baseado em inibidor de calcineurina pelo tratamento baseado em inibidor de mTOR, com baixo índice de mortalidade dos pacientes, assim como da manutenção da eficácia em controlar eventos de rejeição crônica do enxerto. Destacou-se de forma unânime, a relevância dos dados que apontaram melhora na função renal dos pacientes quando submetidos à terapêutica com inibidor mTOR em relação a inibidores de calcineurina. Os estudos apresentam alto índice de confiabilidade pela manifestação de baixo risco de viés na maioria dos itens avaliados para a condução assertiva de um ensaio clínico randomizado, além de apresentarem importante força de recomendação para a tomada de decisão clínica. Nesse sentido, esta revisão sistemática orienta para um ponderamento na utilização de inibidores mTOR, considerando o maior risco de mortalidade do paciente no primeiro ano de tratamento associado a essa terapêutica. Para pacientes que apresentem disfunção renal associada ao uso isolado de inibidores de calcineurina, esta revisão “recomenda” a troca de regime terapêutico para a inserção de inibidores mTOR aos inibidores de calcineurina em dose reduzida, considerando o risco iminente de mortalidade dos pacientes transplantados de pulmão sob insuficiência renal.

Palavras-chave: Transplante de pulmão. Rejeição crônica do enxerto. Imunossupressores.

ABSTRACT

The growth of lung transplantation has been constant throughout the world, and with this, the results presented have been progressively better, both in the short and long term. Despite this reality, some problems of difficult solution limit these programs, such as chronic graft rejection and complications secondary to long-term immunosuppression. The immunosuppressive strategies used in lung transplantation are based on triple schemes, composed of a calcineurin inhibitor, an antimetabolic agent and corticosteroids. A fourth group of immunosuppressants consists of inhibitors of cell proliferation, in particular, mTOR inhibitors. In this sense, this review aimed to compare the immunosuppressive regimen based on a calcineurin inhibitor-associated mTOR inhibitor at reduced dose with the calcineurin inhibitor alone in the chronic rejection of the posttransplant lung graft. In order to do so, we applied the methodological design of systematic review of the literature, through searches in electronic health databases (MEDLINE, Web of Science, Scopus, Cochrane Central, EMBASE and LILACS) and in secondary manual resources. Six scientific articles composed the corpus of analysis for the qualitative synthesis of the results, which referred to three studies named SHITRIT, NOCTET and 4EVERLUNG. The main outcomes were the safety of substitution therapy for calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy by the treatment of mTOR inhibitor with low patient mortality as well as maintaining efficacy in controlling events of chronic graft rejection. The relevance of the data that indicated an improvement in the renal function of the patients when submitted to the therapy with inhibitor mTOR in relation to calcineurin inhibitors was unanimously highlighted. The studies present a high reliability index due to the manifestation of low risk of bias in most of the items evaluated for the assertive conduction of a randomized clinical trial, in addition to presenting an important recommendation force for clinical decision making. In this sense, this systematic review guides a weighting in the use of mTOR inhibitors, considering the greater risk of mortality in the first year of treatment associated with this therapy. For patients with renal dysfunction associated with the isolated use of calcineurin inhibitors, this review "recommends" a change in the therapeutic regimen for the insertion of mTOR inhibitors into calcineurin inhibitors at a reduced dose, considering the imminent risk of mortality of lung transplant patients under renal insufficiency.

Keywords: Lung transplantation. Chronic graft rejection. Immunosuppressants.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Agentes imunossupressores utilizados em transplante de pulmão-----	22
Tabela 2 - Acrograma PICO para a revisão sistemática-----	33
Tabela 3 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática-----	47
Tabela 4 - Qualidade da evidência segundo a recomendação GRADE-----	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Drogas imunossupressoras e seus sítios de ação-----	23
Figura 2 - Processo de revisão sistemática da literatura-----	31
Figura 3 - Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliar risco de viés dos estudos-----	39
Figura 4 - Fluxograma de seleção dos estudos, conforme recomendação PRISMA-----	43
Figura 5 - Risco de viés dos estudos incluídos para cada domínio avaliado-----	63
Figura 6 - Representação gráfica do risco de viés dos estudos incluídos em cada domínio avaliado-----	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Sistema de classificação dos níveis de evidências-----	30
Quadro 2 - Principais dados extraídos do estudo 1-----	48
Quadro 3 - Principais dados extraídos do estudo 2-----	50
Quadro 4 - Principais dados extraídos do estudo 3-----	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABTO** – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
- AZA** – Azatioprina
- CLAD** – Chronic Allograft Lung Dysfunction
- CrCl** – Clearance de creatinina
- CONSORT** – Consolidated Standards of Reporting Trials
- CsA** – Ciclosporina A
- DeCS** – Descritores em Ciências da Saúde
- DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- ECCR** - Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados
- ECR** - Ensaios Clínicos Randomizados
- EVL** – Everolimo
- GFR** – Taxa de filtração glomerular
- GRADE** – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- HLA** - Human Leucocyte Antigen
- CNI** - Inibidor da calcineurina
- IL-2** – Interleucina-2
- IVIG** - Immune globulin (intravenous)
- LILACS** - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- MBE** – Medicina Baseada em Evidência
- MEDLINE** - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
- MeSH** - Medical Subject Headings
- MHC** - Major Histocompatibility Complex
- MMF** – Micofenolato Mofetil
- mTOR**- Mammalian Target of Rapamycin
- PBE** – Prática Baseada em Evidências
- PRISMA** - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses
- QV** – Qualidade de Vida
- ReBEC** - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
- RevMan** – Review Manager
- RS** – Revisão Sistemática

SF-36 – Medical Outcomes Study 36

SBO – Síndrome de Bronquiolite Obliterante

SRL – Sirolimo

SUS – Sistema Único de Saúde

TAC – Tacrolimo

TCAR - Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

VEF1 – Volume Expiratório Forçado do Primeiro Segundo

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	17
2- OBJETIVO.....	27
3- EMBASAMENTO TEÓRICO.....	29
4- MÉTODO.....	33
4.1. Desenho do Estudo.....	33
4.2. Delineamento metodológico.....	33
4.2.1. Estrutura da Pergunta de Pesquisa.....	33
4.2.2. Estratégias de Busca.....	34
4.2.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	34
4.2.4. Seleção dos estudos.....	35
4.2.5. Extração e análise estatística dos dados.....	36
4.2.6. Medidas de desfechos dos estudos.....	37
4.3. Avaliação do nível de viés dos estudos.....	38
4.4. Avaliação da qualidade das evidências dos estudos.....	38
5- RESULTADOS.....	42
6- DISCUSSÃO.....	68
7- CONCLUSÃO.....	78
8- REFERÊNCIAS.....	80
9- ANEXOS.....	89

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Declara-se que neste estudo não há conflitos de interesse de ordem financeira, comercial, política, acadêmica ou pessoal referente aos fármacos citados.

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

O transplante pulmonar consiste em opção de tratamento para pacientes selecionados com doença pulmonar avançada. Desde a sua introdução no Brasil, em 1989, vem progressivamente conquistando espaço no manejo terapêutico de pneumopatias terminais, com índices crescentes de sobrevida a longo prazo (JATENE; PEGO-FERNANDES; DE MEDEIROS, 2009).

O crescimento do número de transplantes de pulmão tem sido constante no nível internacional durante os últimos 30 anos, em que mais de 50.000 transplantes foram realizados em 241 centros mundiais, incluindo três centros brasileiros (THABUT; MAL, 2017). Entretanto, no Brasil como um todo, entre 2009 a março de 2019, a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) registrou 811 transplantes de pulmão realizados nos dados do Registro Brasileiro de Transplantes da ABTO e do Sistema Nacional de Transplantes (ABTO, 2019).

No Brasil, foram realizados 148 transplantes de pulmão entre o ano de 2018 a março de 2019, porém a distribuição geográfica dos centros transplantadores iniciou-se e continua concentrada no sudeste e no sul do país (ABTO, 2019). Como em outras jurisdições, a correlação entre o volume de cirurgias e a mortalidade perioperatória justifica a concentração em poucos grandes centros que apresentam maior qualificação técnica.

A avaliação do candidato a transplante é uma tarefa multidisciplinar que envolve, além da pneumologia, a cirurgia torácica, infectologia, enfermagem, nutrição, fisioterapia, psicologia e serviço social. Ao encaminhar o paciente para a avaliação inicial, cabe ao pneumologista orientar o paciente de que o transplante pode ser uma possível opção de tratamento, devendo ser minuciosamente verificada e ponderada pela equipe de transplante de pulmão, considerando-se os riscos e os benefícios desse procedimento (CAMARGO et al., 2015).

No estado de São Paulo, o tempo médio de espera em lista é de aproximadamente 23 meses. A alocação do órgão respeita critérios de compatibilidade sanguínea ABO e peso entre o doador e o receptor. Pela legislação brasileira, não existem critérios de priorização na lista de espera para transplante pulmonar, sendo a única indicação a falência aguda do enxerto nos primeiros 30 dias após o transplante (SÃO PAULO, 2015).

Os critérios estabelecidos ao candidato a transplante de pulmão referem-se à limitação funcional, ao tratamento medicamentoso não efetivo ou indisponível, a expectativa de vida sem o transplante menor do que dois anos, a condição ambulatorial preservada ou recuperável pela reabilitação, o estado nutricional satisfatório (peso entre 70 a 130% do previsto para a sua idade), a condição psicossocial adequada, ter menos de 60 anos de idade para transplante pulmonar bilateral, ter menos de 65 anos de idade para transplante pulmonar unilateral (JATENE; PEGO-FERNANDES; DE MEDEIROS, 2009).

Entre as doenças com indicações mais frequentes para o transplante pulmonar destacam-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar, fibrose cística e hipertensão pulmonar. Estas doenças de base são responsáveis por, aproximadamente, 85% das indicações desta cirurgia no mundo. Os 15% restantes consistem de uma variedade de doenças pulmonares avançadas como sarcoidose, bronquiectasias, linfangioliomomatose, histiocitose das células de Langerhan's, silicose (BRASIL, 2016a).

Os transplantes de pulmão podem ser unilaterais ou bilaterais, sendo essa última modalidade obrigatória nos casos de doenças supurativas, e a pacientes com hipertensão pulmonar, pelo maior risco de desenvolvimento de disfunção primária do enxerto. Pacientes que apresentam disfunção ventricular direita e/ou esquerda grave são candidatos a transplante coração-pulmão. Neste primeiro trimestre de 2019, assim como no último de 2018, foram realizados os primeiros transplantes cardiopulmonares no Brasil, desenvolvidos no Hospital Israelita Albert Einstein no Estado de São Paulo, abrindo a possibilidade de transplante duplo envolvendo pulmão e outro órgão sólido aqui no país (ABTO, 2019). Para todos os tipos de transplante citados, utilizam-se doadores falecidos, em morte encefálica. Em casos excepcionais, para receptores crianças, realiza-se o transplante lobar inter vivos, no qual é utilizado um lobo pulmonar de dois doadores (CAMARGO et al., 2015).

Os resultados apresentados para o transplante pulmonar têm sido progressivamente melhores, tanto em curto e em longo prazo (YUSEN et al., 2014). Apesar desta realidade, alguns problemas de difícil solução limitam estes programas, como a escassez de pulmões viáveis para transplantar, a disfunção primária do enxerto, a disfunção crônica do enxerto e as complicações secundárias à imunossupressão de longa duração.

Os casos de disfunção precoce grave do enxerto e deiscência da anastomose brônquica, intratáveis conservadoramente, caracterizam indicações dramáticas de re-transplante e que encontram como principal obstáculo a indisponibilidade de um novo doador,

com a brevidade exigida. Em todas as séries, neste grupo de pacientes, o retransplante se acompanha de elevada mortalidade. Desse modo, se pondera a indicação do retransplante nos pacientes com perda tardia do enxerto, frequentemente associada à bronquiolite obliterante, uma complicação de etiologia multifatorial em geral associada à rejeição crônica, e que representa a causa de morte mais frequente na evolução tardia dos transplantados de pulmão (CAMARGO, 2014).

A rejeição do enxerto consiste em uma preocupação clínica de extrema importância a pacientes submetidos ao transplante de pulmão. Embora os novos esquemas imunossupressores tenham reduzido substancialmente a incidência de rejeição, em torno de 40% dos receptores irão apresentar episódio de rejeição aguda no primeiro ano após o implante e 50% apresentarão rejeição crônica, independentemente de fatores de risco específicos, ao longo de 5 anos pós-transplante (BRASIL, 2016a).

Na publicação do Registro Internacional *da International Society of Heart and Lung Transplantation* em outubro de 2014 (YUSEN et al., 2014), entre 47.647 transplantes pulmonares estudados, a mortalidade não ajustada foi significativamente superior no estrato do receptor de transplante unilateral, em comparação com o transplantado bilateral. Entre as maiores causas específicas de mortalidade e morbidade durante o seguimento entre o primeiro mês e o décimo ano de transplante de pulmão, estão a disfunção primária do enxerto, com 24% a 11% de mortalidade, respectivamente, e a bronquiolite obliterante devida à rejeição crônica, com 0,1% a 33%. Além disso, ao longo do primeiro e quinto ano de seguimento dos sobreviventes, as causas mais frequentes de morbidade são de 59% a 88% por hipertensão, 27% a 70% por hiperlipidemia, 19% a 46% por disfunção/insuficiência renal, 19% a 29% por diabetes, 8% a 28% por síndrome de bronquiolite obliterante, bem como 3% a 8% por vasculopatia coronariana.

A rejeição de enxerto pulmonar pode ser classificada em rejeição celular aguda, rejeição mediada por anticorpos (humoral) ou rejeição crônica (BRASIL, 2016a). A rejeição celular aguda é mediada por linfócitos T que reconhecem o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) ou antígenos leucocitários humanos (HLA) e apresenta fatores predisponentes no paciente transplantado tais como incompatibilidade HLA, fatores genéticos, regimes de imunossupressão, idade do receptor e deficiência de vitamina D.

A rejeição humoral (bem menos comum que a rejeição celular) é mediada por anticorpos do receptor, direcionados contra o HLA do doador. Esses anticorpos podem estar

presentes no receptor antes do transplante ou se desenvolverem ao longo do tempo. A rejeição hiperguda é uma forma de rejeição humoral, que ocorre nas primeiras 24h após o transplante de pulmão em pacientes que tenham anticorpos anti-HLA pré-existentes. Resulta na falência do enxerto nas primeiras 24h após o implante, devido à presença de anticorpos pré-formados na circulação do receptor, geralmente contra as moléculas HLA de classe I ou contra o sistema ABO. Esta rejeição é um processo que leva à isquemia e necrose difusa do enxerto, quase sempre fatal (GIRNITA; WEBBER; ZEEVI, 2008).

A rejeição crônica caracteriza-se por manifestação patológica de tecido fibroso denso afetando principalmente as pequenas vias aéreas. A rejeição crônica do transplante pulmonar frequentemente manifesta-se como síndrome de bronquiolite obliterante (SBO). Funcionalmente, é definida por uma queda progressiva no volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1) maior que 20% em relação ao melhor valor obtido pelo paciente após o transplante, na ausência de causas potencialmente reversíveis como infecções, rejeição aguda celular ou estenoses de anastomose brônquica (TODD et al., 2014).

O termo disfunção crônica do enxerto pulmonar (CLAD – *Chronic Allograft Lung Dysfunction*) vem substituindo o uso de rejeição crônica ou síndrome de bronquiolite obliterante para definir a perda de função crônica do enxerto pulmonar (VERLEDEN et al., 2014). Tal disfunção pode ser documentada por avaliação de volumes pulmonares à espirometria, perda de capacidade de troca gasosa ou de capacidade de exercício.

A apresentação clínica da CLAD pode variar desde a detecção de perda funcional pulmonar assintomática em paciente ambulatorial a insuficiência respiratória progressiva iniciada após uma infecção viral respiratória ou episódio de rejeição aguda celular grave. A prevenção e o adequado manejo dos fatores de risco imunológicos e não imunológicos constitui a principal estratégia para prevenção de morbimortalidade na rejeição crônica do enxerto pulmonar, uma vez que na maioria dos casos, uma vez instalada, a deterioração funcional é progressiva a despeito de medidas clínicas, sendo o re-transplante a principal alternativa de tratamento nos casos mais graves (WOODROW et al., 2010).

O objetivo principal da terapia de imunossupressão refere-se à modulação seletiva da resposta imunológica do receptor para prevenir a rejeição e aumentar a sobrevida do enxerto e dos pacientes e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada aos agentes imunossupressores, principalmente em relação às complicações infecciosas e neoplásicas, permitindo o bom funcionamento do órgão transplantado (MCDERMOTT; GIRGIS, 2018).

As estratégias imunossupressoras utilizadas no transplante de pulmão têm sido resultado de experiências com os transplantes de outros órgãos sólidos, fato justificado pela escassez na literatura referente ao consenso sobre o melhor esquema imunossupressor após o transplante de pulmão (MCDERMOTT; GIRGIS, 2018).

Embora o objetivo dos esquemas imunossupressores remeter a prevenir ou tratar a rejeição do enxerto, minimizando os efeitos adversos e a toxicidade dos medicamentos utilizados, principalmente, infecções, disfunções e malignidades, a frequência de efeitos adversos aos fármacos é elevada após o transplante (BRASIL 2016a).

Os protocolos de tratamento imunossupressor em transplante pulmonar podem ser divididos em quatro categorias de tempo e evolução clínica, como a indução, a manutenção, o tratamento de rejeição (celular aguda e humoral) e o resgate (ou tratamento da rejeição crônica ou refratária). Os agentes imunossupressores utilizados nestes protocolos terapêuticos para transplantados de pulmão são apresentados na tabela 1. A maioria destes esquemas consiste da combinação de dois ou mais medicamentos usados concomitantemente (BRASIL, 2016a).

O tratamento de indução é administrado por um curto período de tempo (no período perioperatório), utilizando-se um potente agente imunossupressor, imediatamente após o término da cirurgia, a fim de reduzir a intensidade da resposta imune inicial, dos linfócitos T ao órgão transplantado, agindo na depleção, na interrupção da ativação e proliferação dos linfócitos T, por serem as primeiras células mediadoras da rejeição. As células T, após reconhecerem os antígenos no pulmão transplantado, iniciam um processo que resulta na secreção de interleucina-2 (IL-2), importante fator de crescimento e proliferação das células T. A interrupção da atividade das interleucinas-2 suprime a proliferação dos linfócitos T (SCHEFFERT; RAZA, 2014). Os agentes de indução podem ser classificados em grupos como os agentes monoclonais (Basiliximabe e Muromonab-CD3) e os agentes policlonais (Imunoglobulina Antitimócito e Imunoglobulina Antilinfócito).

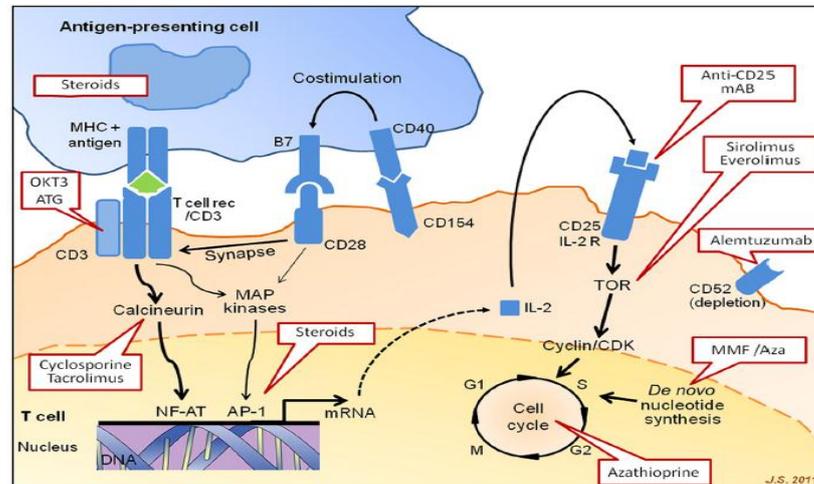
Tabela 1. Agentes imunossupressores utilizados em transplante de pulmão.

Agente imunossupressor	Classe	Fase terapêutica
Basiliximab (Simulect®)	Anticorpo monoclonal anti-CD25	Indução
Imunoglobulina antitímócito (Thymoglobulin®)	Anticorpo policlonal	Indução, Tratamento de rejeição, e Tratamento de resgate
Alemtuzumab (Campath®)	Anticorpo monoclonal anti-CD52	Indução, Tratamento de rejeição, e Tratamento de resgate
Corticoides: Prednisona, Prednisolona, Metilprednisolona, Dexametasona	Inibidores da produção de citocinas inflamatórias	Indução, Tratamento de rejeição, e de Manutenção
Tacrolimus (Prograf®, Envarsus XR®, Astagraf®)	Inibidor de calcineurina	Manutenção
Ciclosporina (Neoral®, Gengraf®, Sandimmune®)	Inibidor de calcineurina	Manutenção
Micofenolato Mofetil (Cellcept®) Micofenolato de sódio (Myfortic®)	Inibidores de ciclo celular/ antimetabólico	Manutenção
Azatioprina (Imuran®)	Inibidor de ciclo celular/ antimetabólico	Manutenção
Sirolimus (Rapamune®)	Inibidor do sinal de proliferação/inibidor mTOR	Manutenção
Everolimus (Zortress®)	Inibidor do sinal de proliferação/inibidor mTOR	Manutenção
Belatacept (Nulojix®)	Bloqueador de co-estimulador CD28	Manutenção

Fonte: Adaptada de Mcdermott e Girgis (2018).

Os receptores de transplante de pulmão recebem o tratamento imunossupressor de manutenção a fim de prevenir a rejeição aguda, crônica e a perda do aloenxerto pulmonar. Na grande maioria dos pacientes submetidos ao transplante pulmonar, o tratamento imunossupressor de manutenção baseia-se em esquemas triplos, compostos de um inibidor de calcineurina (Ciclosporina ou Tacrolimo), um antimetabólico (Azatioprina, Micofenolato Mofetil ou Micofenolato Sódico) e corticosteroides (Metilprednisolona ou Prednisona). Um quarto grupo de imunossupressores constitui-se de inibidores da proliferação celular, em particular, os inibidores do mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) Sirolimus e Everolimus (CHRISTIE et al., 2008). A figura 1 ilustra os sítios de ação destes imunossupressores nas células T e nas células apresentadoras de antígeno.

Figura 1. Drogas imunossupressoras e seus sítios de ação.



Fonte: Mcdermott e Girgis (2018).

A plasmaferese e a imunoglobulina intravenosa (IVIG) também podem, eventualmente, ser utilizadas na remoção do anticorpo da circulação no tratamento da rejeição mediada por anticorpos, demonstrando melhora clínica em outros transplantes de órgãos sólidos, com rejeição humoral, bem como nos receptores de transplante de pulmão com capilarite pulmonar (ROBINSON et al., 1997).

A rejeição crônica ou disfunção crônica do enxerto pulmonar, por ser a responsável pela mortalidade após o primeiro ano do transplante (BRASIL, 2016b), e diretamente relacionada à piora da qualidade de vida e pela causa de internações hospitalares, caracteriza-se como o principal problema a ser solucionado. Todavia, poucas estratégias têm se mostrado eficazes em ao menos estabilizar a perda funcional progressiva, uma vez que o paciente preencha os critérios funcionais para o diagnóstico.

Contudo, não se recomenda excesso de imunossupressão após o primeiro ano do transplante pulmonar, porque não existem evidências conclusivas de benefícios sobre o curso clínico e, sobretudo, na mortalidade dos pacientes com disfunção crônica do enxerto instalada. Existe, entretanto, consenso internacional em considerar a troca de imunossupressores durante o primeiro ano após o transplante pulmonar, sobretudo a conversão de Ciclosporina para Tacrolimus, com evidências significativas de estabilização funcional e diminuição da mortalidade (MCDERMOTT; GIRGIS, 2018).

Os transplantes de pulmão figuram entre as trinta terapias mais dispendiosas acessíveis universalmente a toda população brasileira, reembolsadas pelo Sistema Único de Saúde do

Brasil, o SUS. Segundo dados da portaria nº 510, de 27 de novembro de 2010, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), os valores financeiros atribuídos aos transplantes de pulmão unilateral e bilateral na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde – SUS envolvem os gastos com serviço profissional e serviço hospitalar, chegando a um custo unitário de R\$ 44.485,10 para transplante unilateral e de R\$ 64.434,66 para transplante bilateral. Frente à responsabilidade fiscal no uso dos recursos públicos e à crítica autolimitação, devido à escassa disponibilidade de órgãos, os transplantes se tornam ainda mais “preciosos”, justificando esforços e a busca de novas estratégias para proteger, melhorar e aumentar a sua sobrevida (BRASIL, 2016b).

A perda de órgãos e pacientes transplantados devido às falhas acima mencionadas e episódios ou processos de rejeição aguda ou crônica que propiciam o desenvolvimento da síndrome de bronquiolite obliterante, mesmo em uso contínuo de Ciclosporina levaram à intensa pesquisa farmacológica visando encontrar alternativas eficazes e efetivas.

De acordo com as Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos aprovados pelo Ministério da Saúde (2002), e com a Consulta Pública nº7 de 24 de julho de 2008, a terapia de imunossupressão pós-transplante deve combinar classes terapêuticas, como o uso de um corticosteroide; um inibidor de calcineurina (ICN), Ciclosporina A (CsA) ou Tacrolimus (TAC); um agente antimetabólico, Azatioprina (AZA) ou Micofenolato Mofetil (MMF); e o grupo dos inibidores da proliferação celular, em particular, os inibidores do mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) Sirolimus (SRL) e Everolimus (EVL). Mais frequentemente, estes dois últimos citados, são utilizados em adição ou como substitutos dos CNI ou dos antimetabólicos.

Diferentemente a outros transplantes de órgãos sólidos, ainda é pequena e pouco conclusiva a experiência de protocolos de imunossupressão de manutenção nos transplantes de pulmão com a retirada dos corticosteroides (BRASIL, 2016b). A introdução de inibidores de mTOR tem sido determinada por aspectos positivos identificados em conduções clínicas de pacientes submetidos a outros transplantes de órgãos sólidos, como no transplante cardíaco, sobretudo pela combinação sinérgica da imunossupressão baseada em inibidor de mTOR com inibidor de calcineurina (CNI) em dose reduzida, uma vez que regimes baseados em mTOR podem aumentar o risco de rejeição celular aguda quando a terapia com CNI é retirada (JENNINGS et al., 2018). Além disso, o declínio mais lento na função pulmonar entre os

pacientes que receberam inibidores de mTOR pós-transplante de pulmão levou a hipótese de benefícios potenciais do medicamento para pacientes com SOB (ROMAN et al., 2011).

Nesta perspectiva, este estudo avaliou a melhor eficácia imunossupressora na comparação do uso de inibidor mTOR associado a inibidor de calcineurina em dose reduzida com o uso de inibidor de calcineurina isolado na rejeição crônica do enxerto em pacientes submetidos a tratamento de manutenção pós-transplante pulmonar. Esta avaliação subsidia o processo de tomada de decisões sobre o esquema imunossupressor que represente melhor alternativa para o transplante de pulmão no sistema de saúde, contribuindo para aumentar a eficiência e racionalizar os gastos do SUS, especialmente no que se refere às inúmeras incorporações de alternativas terapêuticas que surgem no mercado.

OBJETIVO

2- OBJETIVO

Comparar o esquema de imunossupressão baseado em inibidor de mTOR associado a inibidor de calcineurina em dose reduzida com o inibidor de calcineurina isolado na rejeição crônica do enxerto pós-transplante de pulmão.

EMBASAMENTO TEÓRICO

3- EMBASAMENTO TEÓRICO

3.1. Prática Baseada em Evidências

A Prática Baseada em Evidências (PBE) tem sido descrita como processo e produto (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011), em que o seu início na medicina, foi marcado com o movimento denominado Medicina Baseada em Evidências (MBE), pelo médico e epidemiologista britânico Archie Cochrane, na década de 1970 (JENNINGS; LOAN, 2001). Tal movimento surgiu com a finalidade de alcançar maior eficiência e efetividade na aplicação de recursos do sistema de saúde do Reino Unido, preconizando decisões sustentadas por pesquisas, principalmente ensaios clínicos randomizados, que norteassem diretrizes para a prática clínica e a contenção de gastos. Como resultado, em 1993 foi criada a fundação da Colaboração Cochrane (GALVÃO; SAWADA; ROSSI, 2002).

No que requer uma série de atividades para busca, análise crítica, síntese, interpretação e avaliação de evidências científicas. Todavia, a descrição de produto se deve à transferência da melhor evidência para uma prática inovadora e transformadora que agregue melhoria à clínica e favoreça os pacientes. Assim, os resultados de pesquisas como pilares e propósitos da PBE, favorecem a aplicação da melhor evidência científica disponível frente a uma questão clínica específica (GALVÃO; SAWADA, 2005).

Ressalta-se a importância da equipe de transplante apreciar o elo entre a evidência científica e a prática clínica, uma vez que esse método científico e sistemático constitui-se em uma ferramenta para prover o cuidado seguro e de qualidade na assistência à saúde (GALVÃO; INGERSOLL; SAWADA; ROSSI, 2002).

A PBE remete ao questionamento do que constitui a “melhor evidência”, sendo que esse conceito está intimamente relacionado à qualidade da pesquisa (CLOSS; CHEATER, 1999). Para a avaliação das evidências são identificadas diferentes classificações as quais propõem uma hierarquia segundo o delineamento do estudo.

Na busca de um sistema que considere a produção do conhecimento científico em pesquisas desenvolvidas na abordagem quantitativa e qualitativa destaca-se a classificação proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2011), uma vez que a mesma vem sendo amplamente difundida e utilizada na área da saúde de modo eficiente e eficaz com o objetivo

de buscar evidências científicas no produto das revisões sistemáticas. Tal classificação é dividida em sete níveis hierárquicos como dispostos no quadro 1.

Quadro 1. Sistema de classificação dos níveis de evidências.

Nível de Evidência	Tipo de Estudo
I	Evidência proveniente de revisões sistemáticas ou meta-análise de todos ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC)
II	Evidência derivada de ensaio clínico randomizado controlado (ECRC) bem delineado
III	Evidência obtida de ensaio clínico controlado (ECRC) bem delineado sem randomização (quase experimentos)
IV	Evidência proveniente de estudo caso-controle ou estudo de coorte bem delineado
V	Estudo proveniente de revisão sistemática de estudos qualitativos e descritivos
VI	Evidência derivada de um único estudo descritivo ou qualitativo
VII	Evidência oriunda da opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas

Fonte: Melnyk e Fineout-Overholt (2011).

3.2. Revisão Sistemática da Literatura

A revisão sistemática (RS) consiste em técnica científica objetiva, eficiente e reprodutível, que permite a tradução das melhores evidências científicas nas políticas, práticas e decisões no contexto da saúde, envolvendo a eficácia de uma intervenção para a resolução de um problema (GALVÃO; SAWADA, 2005). Recurso que aplica estratégias para limitar vieses, avaliando e sintetizando criticamente todos os estudos relevantes que respondem a uma pergunta clínica específica, além de promover a atualização dos profissionais de saúde, por meio da síntese de amplo corpo de conhecimento científico.

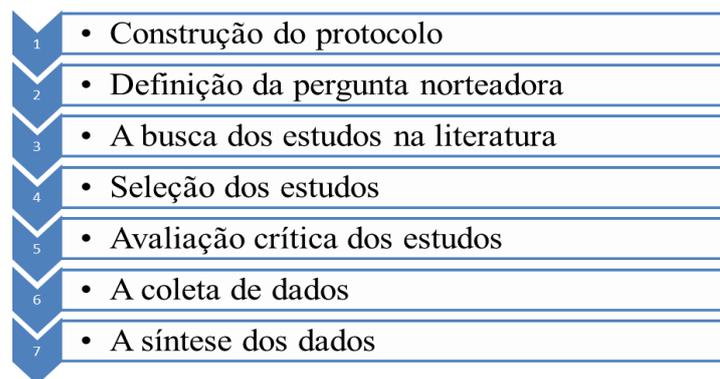
Os Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) constituem o padrão ouro para a realização de revisões sistemáticas em intervenções. Esses estudos experimentais são de grande relevância por serem conduzidos com rigor metodológico. Os participantes do estudo (grupo experimental e grupo controle) são escolhidos por um processo aleatório de decisão, caracterizando a randomização, a fim de certificar que os grupos se mantenham equilibrados. Após a aleatorização, os grupos são acompanhados por determinado período e analisados por

desfechos de interesse delimitados pelo protocolo da revisão. Caso ocorram diferenças entre os grupos, experimental e controle, ao final do estudo, são essas atribuídas ao tratamento experimental (ESCOSTEGUY, 1999).

A revisão sistemática difere da revisão tradicional, uma vez que busca superar possíveis vieses em todas as etapas, seguindo um método rigoroso de busca e seleção de pesquisas; avaliação da relevância e validade das pesquisas encontradas; coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos das pesquisas (CILISKA; CULLUM; MARKS, 2001).

O processo de elaboração de uma revisão sistemática divide-se em sete fases (GALVÃO; SAWADA, 2005), como mostra figura 2 abaixo:

Figura 2. Processo de revisão sistemática da literatura.



Fonte: elaborada pela autora.

MÉTODO

4- MÉTODO

4.1. Desenho do Estudo

Tratou-se de revisão sistemática da literatura, tendo seguidas as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* (HIGGINS; GREEN, 2011).

4.2. Delineamento metodológico

4.2.1. Estrutura da Pergunta de Pesquisa

A questão norteadora deste estudo consistiu em: "Qual a eficácia terapêutica da imunossupressão baseada em inibidor de mTOR associado a inibidor de calcineurina em relação à imunossupressão baseada em inibidor de calcineurina isolado na rejeição crônica do enxerto em pacientes transplantados de pulmão?"

Para tanto, utilizou-se a estratégia PICO (*P-População; I-Intervenção; C-Comparação; O-Outcome/Desfechos*), como demonstrado na tabela 2.

Tabela 2. Acrograma PICO para a revisão sistemática.

População	Pacientes submetidos a transplante de pulmão unilateral ou bilateral com rejeição crônica do enxerto.
Intervenção	Imunossupressão baseada em inibidor mTOR (Sirolimus ou Everolimus) associado a inibidor de calcineurina (Tacrolimus ou Ciclosporina) em dose reduzida
Comparação	Imunossupressão baseada em inibidor de calcineurina isolado
Outcomes (desfechos)	Primários: Aumento da sobrevida tardia (mais de 1 ano pós-transplante) do paciente; redução da incidência da síndrome da bronquiolite obliterante (SBO). Secundários: Estabilização de perda de função pulmonar na SBO instalada; redução do número de neoplasias, infecções microbianas (bactérias, vírus e fungos) e disfunções renais associadas à rejeição crônica; melhora da qualidade de vida.

Fonte: elaborada pela autora

4.2.2. Estratégias de Busca

Os estudos foram identificados em bases de dados eletrônicas da área da saúde: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*-MEDLINE via Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials-CENTRAL, *Excerpta Medica*-EMBASE, *Web of Science*, *Scopus* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde-LILACS. Ensaio Clínico não publicados ou em andamento foram acessados nas bases de dados *World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform*-CLINICAL TRIALS e Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (ReBEC) que são bases específicas para registro dos protocolos dos estudos que serão conduzidos. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências bibliográficas dos estudos selecionados e nas bases *Grey Literature Report* e Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações.

Inicialmente, foram selecionados descritores dos vocabulários controlados de cada base de dados, tais como: (MeSH terms - PubMed, Emtree thesaurus - EMBASE, e DeCS- Descritores em Ciências da Saúde-LILACS) assim como descritores não controlados (palavras-chave) nas bases CENTRAL, *Web of Science*, *Scopus*, CLINICAL TRIALS, REBEC, *Grey Literature Report* e Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações (ANEXO 1). Posteriormente, todos os descritores controlados e não controlados foram combinados entre si, dentro de cada conjunto de termos, por meio de ferramentas de buscas avançadas nas respectivas bases de dados, utilizando-se os conectores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”.

Os protocolos de busca dos estudos nas diferentes bases de dados adotadas estão descritos em quadros específicos (ANEXO 2). A estratégia de busca avançada foi conduzida em novembro de 2018 nas respectivas bases de dados eletrônicas, com atualização dessa estratégia em março de 2019.

4.2.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados estudos com ECCRs, sem restrição de idiomas, sem limite temporal de publicação, com pacientes adultos de ambos os sexos, recebendo terapêutica farmacológica imunossupressora baseada em inibidor mTOR e em CNI na prevenção ou resgate da rejeição crônica do enxerto (disfunção crônica do enxerto ou síndrome da bronquiolite obliterante) pós-transplante pulmonar.

Foram excluídos estudos de revisão da literatura; protocolos de estudo e artigos que não abordassem a temática; estudos constando pacientes com transplante múltiplo; estudos que avaliaram somente retransplante; aqueles com associação de outros imunossupressores e/ou que não abordassem as medidas de desfecho de interesse desta revisão, tais como o índice de sobrevida do paciente, a incidência da SBO, a avaliação de perda de função pulmonar na SBO instalada, o número de infecções microbianas, as neoplasias secundárias, as disfunções renais e a qualidade de vida do paciente.

4.2.4. Seleção dos estudos

Inicialmente foi realizada uma pré-seleção dos artigos encontrados nas bases de dados por duas revisoras (ARS e TAGMS), de maneira independente, por meio de leitura minuciosa dos títulos e resumos das referências localizadas, e no caso de dúvidas em relação ao conteúdo dos trabalhos, os mesmos foram separados para posterior leitura na íntegra, sempre tendo como norte a pergunta de pesquisa, bem como os critérios de inclusão e de exclusão adotados. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou um terceiro revisor (RCM) foi solicitado para emitir seu parecer. A leitura dos estudos foi guiada por um roteiro que leva em consideração os critérios de inclusão (ANEXO 3).

Os artigos pré-selecionados foram obtidos pelo acesso às revistas eletrônicas disponíveis no portal de periódicos CAPES, sendo de livre acesso e gratuito para os usuários de instituições conveniadas. Para os artigos não disponibilizados na íntegra nas bases de dados, realizou-se o contato direto com os autores via correio eletrônico (e-mail).

Com a finalidade de garantir a sistematização da busca qualificada em termos de organização e manejo de todas as referências recuperadas das bases de dados, acessou-se a ferramenta bibliográfica do *Mendeley* (<https://www.mendeley.com>). Posteriormente, realizou-se a leitura minuciosa dos títulos e dos resumos desses (considerando a pergunta norteadora da pesquisa bem como os critérios de inclusão e exclusão) e foram pré-selecionadas as publicações concernentes a este estudo. Após sobreposição das bases de dados e posterior exclusão dos artigos duplicados, os estudos foram obtidos. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra desses artigos para compor a amostra final dessa revisão sistemática e que seguiram para a fase de leitura exaustiva.

Criou-se um banco de dados no programa *Microsoft Word* para armazenar os dados encontrados nos estudos incluídos nesta revisão. A categorização foi realizada após a extração das informações contidas em cada estudo.

A revisão seguiu as diretrizes do “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” – PRISMA, como guia para a revisão sistemática, com o objetivo de nortear os autores no delineamento de revisões sistemáticas e metanálise (ANEXO 4) (MOHER et al., 2009).

4.2.5. Extração e análise estatística dos dados

Para a extração dos dados utilizou-se como guia o instrumento de Ursi (2005), o qual foi adaptado pela autora desta revisão (ANEXO 5), compreendendo informações distribuídas em quatro domínios: I) identificação do estudo: título, revista, fator de impacto do periódico, ano de publicação, volume, número, autores, país do estudo, idioma, instituição sede do estudo; II) objetivo e características metodológicas: questão de pesquisa, objetivo, hipóteses testadas, desenho do estudo, características da amostra – cálculo amostral, método de randomização, mascaramento, descrição do grupo experimental e grupo controle, descrição do protocolo da intervenção se existir, descrição das perdas, instrumentos para coleta de dados e medidas avaliadas, análises estatísticas e ajustes; III) resultados/desfechos primários e secundários; e IV) conclusões e significância clínico-epidemiológica.

Para sua utilização, o instrumento foi submetido a um teste piloto pelo revisor principal e realizou-se a extração de dados de alguns estudos selecionados, a fim de se verificarem itens a serem aperfeiçoados ou modificados.

Na realização das análises estatísticas, combinou-se os estudos primários utilizando o *software Review Manager (RevMan) 5.1.0*, elaborado pela *Cochrane Collaboration*. Como medida do efeito utilizou-se a diferença de médias ponderadas para os desfechos contínuos e risco relativo para dados dicotômicos. Para ambos, adotou-se o intervalo de confiança de 95%. A premissa de presença de heterogeneidade entre os estudos foi utilizada para aplicação do modelo de efeito aleatório, considerando haver heterogeneidade estatística quando o valor p do teste qui-quadrado foi inferior a 0,10 e I^2 superior a 40%. A unidade de análise considerada para estimar o efeito do tratamento foi o paciente.

4.2.6. Medidas de desfechos dos estudos

Para a avaliação da eficácia dos imunossupressores na rejeição crônica do enxerto pulmonar utilizou-se as medidas de desfechos de sobrevida tardia do paciente, incidência de SBO, estabilização da perda de função pulmonar na SBO instalada, número de neoplasias, infecções microbianas (bactérias, vírus e fungos), disfunções renais e qualidade de vida.

Para a avaliação dos desfechos de sobrevida tardia do paciente, incidência de SBO e número de neoplasias e de infecções microbianas foram acessados os dados epidemiológicos disponibilizados pelos estudos selecionados, de modo a contabilizar aumento ou redução destas variáveis após a intervenção aplicada.

Para a avaliação de perda de função pulmonar na SBO instalada, habitualmente são utilizados exames de imagem tais como radiografia e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax. Na radiografia é possível detectar a presença de espessamento peribrônquico, hiperinsuflação pulmonar, atelectasia, opacidade alveolar, pulmão pequeno/hiperlucente e hipertransparência localizada. A TCAR de tórax detecta possível perfusão em mosaico, espessamento peribrônquico, bronquiectasias, atelectasias e aprisionamento aéreo. Adicionalmente, exames complementares podem ser úteis, como oximetria transcutânea, gasometria arterial, ecocardiograma (utilizado para avaliar indiretamente a pressão arterial pulmonar), cintilografia pulmonar perfusional e espirometria (JATENE; PEGO-FERNANDES; DE MEDEIROS, 2009; SANCHEZ, 2005). Dessa forma, para a avaliação da estabilização destes padrões respiratórios, os resultados dos estudos selecionados foram analisados em termos de presença ou ausência de alterações significativas nos referidos exames de função pulmonar.

O aparecimento de disfunções renais (insuficiência renal aguda ou crônica) no paciente transplantado de pulmão deve-se principalmente ao uso de inibidores da calcineurina (Ciclosporina ou Tacrolimo), que induzem nefrotoxicidade aguda (vasoconstrição da arteríola aferente do nefrón) e crônica (nefroesclerose). Este processo envolve tanto fatores imunes como não-imunes. Fatores imunes incluem reconhecimento pelas células T e B de antígenos do doador, infecção pelo citomegalovírus e ativação de células endoteliais seguida por proliferação de células lisas vasculares (CASTIGLIA, 2005). Tais complicações, quando identificadas nos estudos analisados nesta revisão, apontam piores desfechos clínicos pós-transplante de pulmão.

Qualidade de vida (QV) refere-se à autoestima e ao bem-estar pessoal e inclui uma série de aspectos, como a capacidade funcional, o nível socioeconômico, o estado emocional, a interação social, a atividade intelectual, o autocuidado, o suporte familiar, o próprio estado de saúde, os valores culturais, éticos e a religiosidade, o estilo de vida, a satisfação com o emprego e com atividades diárias e o ambiente em que se vive (AGUIAR et al., 2011). Algumas escalas validadas de QV são habitualmente empregadas para mensuração de aspectos da qualidade de vida de pacientes que realizaram o transplante pulmonar, tais como a escala SF-36 (ANEXO 6).

4.3. Avaliação do nível de viés dos estudos

O viés consiste em erro sistemático que compromete a veracidade dos resultados de um estudo. O risco de viés foi avaliado de acordo com os critérios do *Cochrane Handbook* (HIGGINS; GREEN, 2011). Para cada artigo incluído na revisão atribuiu-se os conceitos baixo, incerto ou alto risco de viés para os seguintes domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento dos participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfechos, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo, outras fontes de viés, conforme figura 3.

4.4. Avaliação da qualidade das evidências dos estudos

O instrumento CONSORT 2010 (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (ANEXO 7) foi utilizado para avaliar os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão. Essa ferramenta foi desenvolvida com o propósito de avaliar a qualidade de um ensaio clínico, para tanto conta com um *checklist* que inclui: título, autores, introdução, objetivos, desenho do estudo, participantes, cegamento, intervenção, desfechos, conclusões, financiamentos (SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2010).

Figura 3. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliar risco de viés dos estudos.

Domain	Description	Review authors' judgement
Sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Was the allocation sequence adequately generated?
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Was allocation adequately concealed?
Blinding of participants, personnel and outcome assessor's Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Were incomplete outcome data adequately addressed?
Selective outcome reporting.	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
Other sources of bias.	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?

Fonte: Higgins e Green (2011).

Para avaliar a qualidade das evidências e a força das recomendações de cada estudo utilizou-se a ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment. Development*

and Evaluation) (BRASIL, 2014; GUYATT et al., 2008). Tal ferramenta classifica as evidências de acordo com cinco domínios (ANEXO 8):

a) Limitações metodológicas (risco de viés) – implica limitação metodológica e presença de viés, como ausência de sigilo de alocação, ausência ou perda do mascaramento, grande perda de acompanhamento e estudos interrompidos precocemente em decorrência de resultados positivos ou negativos.

b) Inconsistência – expressa heterogeneidade ou variabilidade inexplicada entre os estudos. Ensaio clínico com o objetivo de responder a uma mesma questão de pesquisa podem apresentar diferenças clínicas e metodológicas em sua execução.

c) Evidências indiretas – situações em que participantes, intervenções ou desfechos avaliados nos estudos são diferentes daqueles considerados na questão de pesquisa da revisão sistemática ou situações em que não há comparações diretas entre as intervenções.

d) Imprecisão – o critério para julgar a precisão das estimativas é o tamanho do IC 95%. A presença de pequeno número de pacientes ou eventos nos estudos incluídos gera grandes intervalos de confiança ao redor da estimativa de efeito e, conseqüentemente, incerteza nos resultados.

e) Viés de publicação – consiste na seleção de estudos a serem publicados, isto é, escolher publicar ou não um estudo dependendo de seus resultados. Em geral, estudos que apresentam diferenças significativas em suas análises têm maior probabilidade de ser publicados que estudos que não demonstram diferenças significativas.

A análise dos cinco critérios acima foi feita para cada desfecho primário e as razões para rebaixamento da qualidade da evidência foram apresentadas em detalhes. Evidências baseadas em estudos randomizados são classificadas inicialmente como sendo de alta qualidade, mas podem ter diminuição de sua qualidade em um, dois e até três níveis de acordo com a avaliação dos domínios acima; assim, ao final, a qualidade do corpo da evidência para cada desfecho pode ser classificada como sendo de alta, moderada, baixa ou muito baixa qualidade (BRASIL, 2014).

RESULTADOS

5- RESULTADOS

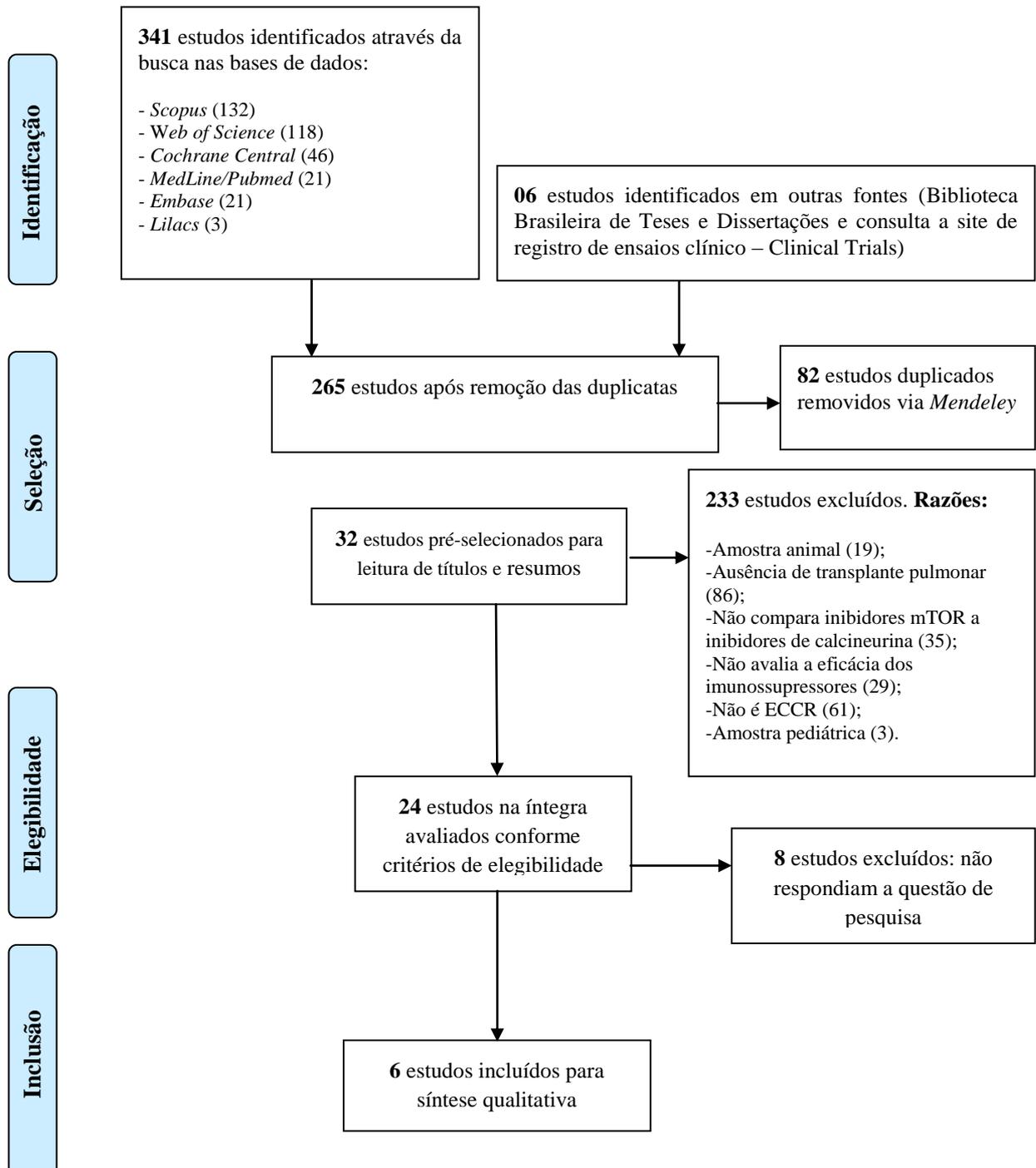
5.1. Resultados da busca

A figura 4 demonstra que inicialmente 341 estudos foram identificados em seis bases de dados eletrônicas: Scopus (132 estudos); *Web of Science* (118 estudos); CENTRAL/*Cochrane Library* (46 estudos); MEDLINE/PubMed (21 estudos); Embase (21 estudos) e LILACS (3 estudos). Após buscas secundárias manuais, seis estudos foram inseridos por meio de consultas a sites de registro de ensaios clínicos – *Clinical Trials* (04 estudos) e ReBEC (zero); além de consulta à Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações (02 estudos) e à base de dados *Grey Literature Report* (zero), concentrando 347 estudos totais para análise de seleção. Após utilizar o gerenciador *Mendeley* e a sobreposição das bases de dados excluiu-se 82 estudos duplicados, obtendo 265 estudos.

Posteriormente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos considerando a pergunta norteadora da pesquisa, bem como os critérios de inclusão e exclusão, sendo excluídos 233 estudos por diversas razões: ausência de abordagem em transplante pulmonar (86 estudos); não lidavam com o desenho metodológico de ECCR (61 estudos); não comparavam inibidores mTOR a inibidores de calcineurina (35 estudos); não avaliavam a eficácia dos imunossupressores (29 estudos); amostra animal (19 estudos) e amostra pediátrica (3 estudos).

Com a leitura minuciosa dos resumos dos 32 estudos restantes, oito foram excluídos por abordarem outros tipos de transplantes que não o pulmonar (transplante de coração, ou rins, ou fígado). Assim, procedeu-se à leitura na íntegra dos 24 estudos restantes ao considerar novamente os critérios de inclusão e exclusão, assim, seis estudos compuseram o *corpus* de análise para a síntese qualitativa, os quais versão sobre ECCR concluídos e publicados em periódicos.

Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos, conforme recomendação PRISMA.



Fonte: Adaptada de Moher et al. (2009).

5.2. Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática

Dentre os seis artigos selecionados para a extração de dados, 1 refere-se a um estudo piloto (desenvolvido em Israel), primeiro a comparar a eficácia terapêutica de inibidores mTOR em relação a inibidores de calcineurina em transplantados de pulmão, sob o desenho metodológico de ECCR (SHITRIT et al., 2005). Quatro artigos referem-se a um mesmo estudo (GULLESTAD et al., 2010a; GULLESTAD et al., 2010b; ARORA et al., 2012; GULLESTAD et al., 2016), nominado estudo NOCTET - *Nordic Certican Trial in Heart and Lung Transplantation*, de caráter multicêntrico e envolvendo múltiplos países escandinavos (Noruega, Dinamarca e Suécia), porém com publicações ressaltando variados enfoques e períodos de seguimento (12 meses, 24 meses e 5 anos). Um artigo de caráter multicêntrico refere-se ao estudo nominado 4EVERLUNG - *Everolimus in Combination with Specific Standard Immunosuppressive Regimen Lung Transplant Recipients* (GOTTLIEB et al., 2019), envolvendo oito centros da Alemanha.

A síntese das principais características dos três estudos (com 6 publicações) incluídos na análise qualitativa é apresentada na tabela 3, em ordem cronológica de ocorrência (SHITRIT et al., 2005; GULLESTAD et al., 2010a; GULLESTAD et al., 2010b; ARORA et al., 2012; GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019).

Os estudos foram heterogêneos em termos de tamanho amostral, que variou de 16 a 130 pacientes transplantados de pulmão, contudo apresentaram homogeneidade em termos de perfil etário na faixa de 50 a 60 anos e predominância do sexo masculino. Além disso, os tratamentos imunossupressores ofertados aos grupos intervenção e controle foram similares nos três estudos, com uso padrão de um inibidor mTOR (Everolimus ou Sirolimus) associado a inibidor de calcineurina (Ciclosporina ou Tacrolimus) em doses menores que as convencionais no grupo intervenção e uso isolado de inibidores de calcineurina em doses convencionais no grupo controle.

De maneira também equivalente, todos os estudos associaram ao regime terapêutico, tanto do grupo intervenção como do grupo controle, a administração de imunossupressores antimetabólicos (MMF ou Azatioprina) e corticoide (Prednisona).

Os desfechos de interesse foram similares no que diz respeito à segurança da terapêutica de substituição do tratamento imunossupressor, baseado em inibidor de calcineurina pelo tratamento baseado em inibidor de mTOR, por meio de dados equivalentes

de mortalidade dos pacientes em ambos os tratamentos (baixo índice de mortalidade), assim como da manutenção da eficácia em controlar eventos de rejeição aguda ou crônica do enxerto com essa substituição.

A disfunção renal dos pacientes submetidos convencionalmente ao esquema imunossupressor baseado em CNI isolado (grupo controle) foi diminuída ou até recuperada pela inclusão do esquema imunossupressor baseado em inibidor de mTOR associado a CNI em dose reduzida (grupo intervenção) em todos os estudos desta revisão.

Tal dado foi evidenciado pela avaliação do *clearance* de creatinina (CrCl) no estudo de SHITRIT em que o CrCl melhorou significativamente no grupo intervenção ($p=0,05$), com média de melhora de 10.1 ± 7.1 mL/min (de 32.5 para 42.6 ml/min). Por outro lado, todos os pacientes do grupo controle mostraram declínio na função renal ($p= 0,02$) com piora de 7.9 ± 2.2 mL/min (de 40.3 para 32.2 ml/min). Entre os grupos houve uma diferença significativa ($p<0.0001$).

No estudo NOCTET, após 12 meses do transplante pulmonar o grupo intervenção apresentou taxa de filtração glomerular (GFR) maior (46.2 ± 13.3 ml/min) que o grupo controle (41.8 ± 16.3 ml/min) e também maior em relação ao seu GFR *baseline* (diferença de +2,3 ml/min). O grupo controle apresentou decaimento da GFR em 12 meses ($-1,3$ ml/min – $p=0,110$). E aos 24 meses pós-transplante, o grupo intervenção continuou apresentando GFR maior (52.5 ± 16.4 ml/min) que o grupo controle (46.8 ± 15.2 ml/min) e também maior em relação ao seu GFR *baseline* (diferença de +2,5 ml/min). O grupo controle apresentou ainda maior decaimento da GFR em 24 meses ($-3,5$ ml/min – $p=0,01$), porém com perda desse benefício renal no último acompanhamento ≥ 5 anos ($p=0,916$).

Da mesma forma, no estudo 4EVERLUNG a GFR após 12 meses de acompanhamento foi significativamente maior no grupo intervenção (64.5 ml/min por 1.73 m²) em relação ao grupo controle (54.6 ml/min per 1.73 m²), com diferença de 9,9 ml/min ($p<0,001$). Adicionalmente, no grupo controle houve uma gradual redução da GFR ao longo do estudo, porém de maneira contrária, a GFR do grupo intervenção aumentou significativamente na primeira semana de acompanhamento, com pico máximo em 1 mês do estudo ($p=0.006$), tendo se mantido maior que o grupo controle por todo o período dos 12 meses.

Em termos de manifestação de eventos adversos, em ambos os grupos experimentais foi possível identificar variados tipos de eventos adversos, os quais quantitativamente favorecem a interpretação qualitativa de maior risco para SBO, infecções virais e neoplasias

de pele (carcinomas) no grupo controle *versus* grupo intervenção, e de maneira contrária, maior risco para infecções bacterianas e pneumonia no grupo intervenção *versus* grupo controle.

Considerando o impacto sofrido e os efeitos do tratamento cirúrgico em várias dimensões, a qualidade de vida dos pacientes foi avaliada somente no estudo 4EVERLUNG (GOTTLIEB et al., 2019) por meio da escala SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey - SF36*). Tal escala trata-se de um instrumento multidimensional formado por 36 itens e 11 questões (ANEXO 6), englobados em oito escalas, componentes ou domínios, que inclui: capacidade funcional, aspecto físico, dor física, estado geral de saúde, vitalidade, aspecto social, aspecto emocional e saúde mental, em que cada componente ou domínio é avaliado separadamente. Apresenta um escore final de 0 a 100, na qual 0 corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 o melhor estado de saúde (BEBER et al., 2017). Sendo assim, o estudo 4EVERLUNG identificou quantitativamente que a qualidade de vida foi maior no grupo controle que no grupo intervenção, sobretudo no componente mental da escala ($p=0,032$).

As condições clínicas associadas ao transplante pulmonar variaram desde índice de massa corpórea (IMC) referente a sobrepeso a maiores casos de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) na amostra estudada. História prévia de Diabetes Mellitus e tabagismo também eram presentes.

Os quadros 2, 3 e 4 apresentam detalhadamente os dados extraídos dos três estudos, os quais foram analisados quanti e qualitativamente, sendo classificado como número 1 o estudo piloto israelense (SHITRIT et al., 2005), como número 2 os estudos NOCTET (GULLESTAD et al., 2010a; GULLESTAD et al., 2010b; ARORA et al., 2012; GULLESTAD et al., 2016) e número 3 o estudo 4EVERLUNG (GOTTLIEB et al., 2019).

Tabela 3. Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo (País)	Autor/ Ano	Objetivo	Amostra(n)/ Média de idade	Período de seguimento total e pós-randomização	Grupos experimentais/ participantes (n)	Desfechos principais da comparação entre os grupos
SHITRIT (Israel)	Shitrit D. et. al./2005	Avaliar o efeito da combinação de Sirolimus com doses reduzidas de CNI em receptores de transplante pulmonar acometidos por disfunção renal.	16 (58,4 anos)	Entre 1993 a 2004 (18 meses)	Grupo intervenção (8): Sirolimus + Ciclosporina (dose reduzida em 57% da convencional) ou Tacrolimus (dose reduzida em 44% da convencional) + MMF ou Azatioprina + Prednisona.	-Função do enxerto preservada (ausência de rejeição crônica) em ambos os grupos experimentais (NS).
	Gullestad L. et. al./2010a			Entre 2005 a 2009 (12 meses)		-Melhora significativa da função renal (<i>clearance</i> de creatinina) no grupo intervenção ($p<0.0001$).
NOCTET (Noruega)	Gullestad L. et. al./2010b			Entre 2005 a 2009 (24 meses)	Grupo intervenção (18): Everolimus + Ciclosporina (dose reduzida em até 46% da convencional) ou Tacrolimus (dose reduzida em até 49% da convencional) + MMF + Corticoide.	-Preservação da eficácia e segurança imunossupressora em ambos os grupos experimentais, com índice baixo de rejeição crônica (NS).
	Arora S. et al./2012	Determinar o efeito do Everolimus em relação ao CNI acerca da função renal e função do enxerto em pacientes transplantados de coração e de pulmão.	38 (55,6 anos)	Entre 2005 a 2009 (24 meses)	Grupo controle (20): Ciclosporina ou Tacrolimus (doses convencionais) + MMF + Corticoide.	-Menor incidência de SBO (entre 24 meses e 5 anos), porém com maior número de casos de Pneumonia no grupo intervenção (NS).
	Gullestad L. et. al./2016			Entre 2005 a 2015 (média de 5 anos)		-Melhora significativa da função renal (taxa de filtração glomerular) no grupo intervenção até 24 meses ($p=0.01$), porém com perda do benefício sobre o grupo controle após 5 anos (NS).
4EVERLUNG (Alemanha)	Gottlieb et al./2019	Demonstrar que Everolimus com baixa exposição à CNI em regime de imunossupressão quádruplo é superior a um regime triplo padrão de CNI em termos de função renal em pacientes com insuficiência renal pós-transplante de pulmão.	130 (57 anos)	Entre 2012 a 2017 (12 meses)	Grupo intervenção (67): Everolimus + Ciclosporina ou Tacrolimus (dose reduzida em até 50% da convencional) + MMF ou Azatioprina + Prednisona. Grupo controle (63): Ciclosporina ou Tacrolimus (doses convencionais) + MMF ou Azatioprina + Prednisona.	-Preservação da eficácia e segurança imunossupressora em ambos os grupos experimentais, com índice baixo de rejeição crônica (NS). -Menor índice de CLAD no grupo intervenção, porém com maior número de casos com infecções bacterianas e hospitalização prolongada (NS). -Melhora significativa da função renal (taxa estimada de filtração glomerular) no grupo intervenção ($p<0,001$).

Nota: CNI = inibidores de calcineurina; MMF = micofenolato mofetil; SBO = síndrome da bronquiolite obliterante; CLAD = disfunção crônica do enxerto; NS = não significativo.

Quadro 2. Principais dados extraídos do estudo 1.

Nº estudo: 1	
Autores	Shitrit D. et al.
Título	Use of sirolimus and low-dose calcineurin inhibitor in lung transplant recipients with renal impairment: Results of a controlled pilot study
Periódico	Kidney International
Ano/País de origem	2005/ Israel
Objetivo	Avaliar o efeito da combinação de Sirolimus com doses reduzidas de inibidores de calcineurina em receptores de transplante pulmonar acometidos por disfunção renal.
Método/ Intervenção	<p>Tipo de estudo: ECCR</p> <p>Local do estudo: um único centro (<i>Rabin Medical Center</i>) de Israel.</p> <p>Protocolo clínico: sem registro.</p>
	<p>Amostra (quantidade inicial e final e características):</p> <p>-Quantidade inicial: 85 pacientes transplantados de pulmão, com seleção para randomização de apenas 16 pacientes que apresentaram disfunção renal (classificada por meio de clearance de creatinina menor que 50 ml/min em 24 horas), sendo 8 pacientes do grupo intervenção e 8 pacientes do grupo controle.</p> <p>-Quantidade final: a mesma da inicial.</p> <p>Duração total do estudo: entre os anos de 1993 a 2004, com média de acompanhamento total de 51,5 meses para o grupo intervenção (início de Sirolimus na disfunção renal confirmada após 31 meses do transplante pulmonar) e de 61 meses para o grupo controle, e acompanhamento por 18 meses pós-randomização.</p>
	<u>Condução do ECCR</u>

	<p>Controle: Ciclosporina com 200 a 250 ng/ml ou Tacrolimus com dose de 8 to 12 ng/ml (doses convencionais) + MMF ou Azatioprina (doses não referidas) + Prednisona com 12 ± 3.1 mg.</p> <p>Intervenção: Sirolimus com dose inicial de 2 mg e ajustada para 4 a 8 ng/ml + Ciclosporina com nível de 80 a 120 ng/ml (dose reduzida em 57% do convencional) ou Tacrolimus com 4 a 8 ng/ml (dose reduzida em 44% do convencional) + MMF ou Azatioprina (doses não referidas) + Prednisona com 11 ± 1.6 mg.</p> <p>Geração de sequência: razão de 1:1/ Não refere geração de sequência.</p> <p>Sigilo de sequência de alocação: não refere.</p> <p>Cegamento/Mascaramento: não refere.</p> <p>Análise estatística utilizada: Variáveis contínuas foram identificadas como média \pm desvio padrão. O coeficiente de correlação de Pearson (r) e sua significância (p) foram calculados para cada variável entre os grupos intervenção e controle. O teste <i>t</i> pareado foi usado para analisar diferenças nas variáveis contínuas antes e depois do tratamento. Valores de <i>P</i> menores ou iguais a 0,05 foram considerado estatisticamente significativos.</p>
Resultados	<p>Dados sociodemográficos dos participantes (média e odds ratio de idade, sexo, condição clínica)</p> <p style="text-align: center;">Idade média (<i>odds ratio</i>)</p> <p>Grupo intervenção = 60.5 ± 6 Grupo controle = 56.3 ± 15</p> <p style="text-align: center;">Sexo feminino média (%)</p> <p>Grupo intervenção = 2 (25%) Grupo controle = 1 (12,5%)</p> <p style="text-align: center;">Condições clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de rejeições agudas do enxerto prévias ao estudo: <p>Grupo intervenção = 10 Grupo controle = 9</p>

	<p>Desfechos:</p> <p style="text-align: center;">Perdas dos sujeitos de pesquisa</p> <p>Não houve notificação de perda dos sujeitos.</p> <p style="text-align: center;">Mortalidade</p> <p>Não houve mortalidade.</p> <p style="text-align: center;">Eventos adversos</p> <p>Grupo intervenção: maiores índices de pneumonia (6 casos em relação a 4 casos no grupo controle).</p> <p style="text-align: center;">Rejeição do enxerto</p> <p>Houve apenas 3 episódios de rejeição aguda do enxerto (2 episódios no grupo intervenção e 1 episódio no grupo controle) e nenhum episódio de rejeição crônica em ambos os grupos.</p> <p style="text-align: center;">Função renal</p> <p>No final do seguimento, o CrCl melhorou significativamente em 7 pacientes do grupo intervenção ($p=0,05$), com média de melhora de 10.1 ± 7.1 mL/min (de 32.5 para 42.6 ml/min). Por outro lado, todos os pacientes do grupo controle mostraram declínio na função renal ($p= 0,02$) com piora de 7.9 ± 2.2 mL/min (de 40.3 para 32.2 ml/min). Entre os grupos houve uma diferença significativa ($p<0.0001$).</p>
Conclusão	<p>A redução na dose de inibidores de calcineurina associada ao uso de Sirolimus permitiu uma melhora significativa na função renal dos pacientes por 18 meses de acompanhamento. Além disso, função do enxerto foi preservada neste período.</p>

Fonte: elaborado pela autora.

Quadro 3. Principais dados extraídos do estudo 2.

Nº estudo: 2 - Estudo NOCTET

O quadro reúne dados de um mesmo estudo, porém publicados em quatro artigos separados, sob enfoques diferentes quanto ao tempo de acompanhamento dos sujeitos de pesquisa e

<p>quanto ao desfecho de interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acompanhamento por 12 meses pós-transplante (Gullestad L. et. al., 2010a); • Acompanhamento por 24 meses pós-transplante (Gullestad L. et. al., 2010b); • Avaliação da eficácia imunossupressora sobre a função renal após 24 meses de acompanhamento (Arora S. et al., 2012). • Acompanhamento por 5 anos pós-transplante (Gullestad L. et. al., 2016). 	
Autores	Gullestad L. et. al.
Título	Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial
Periódico	Transplant International
Ano/País de origem	2016/ Noruega
Objetivo	Determinar o efeito sustentado em longo prazo (5 anos após a randomização) do imunossupressor Everolimus em relação a inibidores de calcineurina acerca da função renal e função do enxerto em pacientes transplantados de coração e de pulmão.
Método/ Intervenção	<p>Tipo de estudo: ECCR Multicêntrico.</p> <p>Local do estudo: 10 centros da Noruega, Dinamarca e Suécia.</p> <p>Protocolo clínico: sem registro.</p> <p>Contribuição: Novartis Scandinavia.</p>
	<p>Amostra (quantidade inicial e final e características):</p> <p>-Quantidade inicial: 282 pacientes, sendo 140 do grupo intervenção e 142 do grupo controle.</p> <p>-Quantidade final: 163 pacientes, sendo 72 do grupo intervenção e 91 do grupo controle.</p> <p>- Destes 163 pacientes finais, 125 eram transplantados de coração e 38 transplantados de pulmão.</p>

<p>*38 transplantados de pulmão: 18 do grupo intervenção e 20 do grupo controle.</p> <p>Duração total do estudo: 8 anos totais (médica de 5 anos), com início entre 2005 a 2009 e término em 2015.</p>
<p><u>Condução do ECCR</u></p> <p>Controle:</p> <p>-12 meses pós-transplante: Ciclosporina com 139 ng/ml ou Tacrolimus, em uma imunossupressão baseada em inibidor de calcineurina da prática local, MMF + corticoide.</p> <p>-24 meses pós-transplante: Ciclosporina com 111 ng/ml ou Tacrolimus, MMF + corticoide.</p> <p>-Última visita pós-transplante ≥ 5 anos: Ciclosporina com 94 ng/ml ou Tacrolimus, MMF (1968 mg/dia) + corticoide.</p> <p>Intervenção:</p> <p>-12 meses pós-transplante: Everolimus com 0,75 a 1,5 mg (duas vezes ao dia), ajustado para atingir um nível mínimo de 3 a 8 ng/ml; Ciclosporina <75 ng/ml ou Tacrolimus <4 ng/ml + MMF + corticoide.</p> <p>-24 meses pós-transplante: Everolimus com nível mínimo de 4,4 ng/ml; Ciclosporina com dose 46% menor que no grupo controle (60 ng/ml) ou Tacrolimus com dose 49% menor que no grupo controle + MMF + corticoide.</p> <p>-Última visita pós-transplante ≥ 5 anos: Everolimus com nível mínimo de 4,4 ng/ml; Ciclosporina com dose 36% menor que no grupo controle (60 ng/ml) ou Tacrolimus com dose 29% menor que no grupo controle + MMF (dose menor que no grupo controle – 1330 mg/dia) + corticoide.</p> <p>Geração de sequência: A randomização foi realizada de forma centralizada por um computador de sistema automático.</p> <p>Sigilo de sequência de alocação: não foi descrito.</p> <p>Cegamento/Mascaramento: estudo <i>open label</i> (sem cegamento).</p>
<p>Análise estatística utilizada: foram realizadas análises de covariância</p>

	(ANCOVA) com tratamento, centro e terapia adjunta na randomização como fatores, e taxa de filtração glomerular e idade como covariáveis. Todas as análises foram bilaterais, realizadas ao nível de 5% de significância.
Resultados	<p>Dados sociodemográficos dos participantes (média e odds ratio de idade, sexo, condição clínica)</p> <p style="text-align: center;">Idade média (<i>odds ratio</i>)</p> <p>População total: Grupo intervenção = 56.2 (9.8) Grupo controle = 55.4 (10.4)</p> <p>Transplantados de pulmão: Grupo intervenção = 55.0 (10.1) Grupo controle = 56.3 (7.9)</p> <p style="text-align: center;">Sexo feminino média (%)</p> <p>População total: Grupo intervenção = 19 (26%) Grupo controle = 23 (25%)</p> <p>Transplantados de pulmão: Grupo intervenção = 12 (67%) Grupo controle = 10 (50%)</p> <p style="text-align: center;">Condições clínicas (população total) média (<i>odds ratio</i> ou %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice de massa corpórea (IMC) Grupo intervenção = 28.3 (4.9) Grupo controle = 26.0 (5.5) • História de diabetes melito Grupo intervenção = 8 (11.1%) Grupo controle = 13 (14.3%) • História de hipertensão arterial Grupo intervenção = 52 (72.2%) Grupo controle = 67 (73.6%)

	<ul style="list-style-type: none"> • Ex-fumante <p>Grupo intervenção = 33 (48.5%) Grupo controle = 42 (47.2%)</p> <hr/> <p>Desfechos:</p> <p style="text-align: center;">Perdas dos sujeitos de pesquisa</p> <p>Houve perdas dos sujeitos de pesquisa ao longo do acompanhamento em 5 anos, como se segue:</p> <p>-Tempo zero (<i>baseline</i>): 282 pacientes, sendo 92 transplantados de pulmão.</p> <p>-12 meses pós-transplante: 245 pacientes ao final de 12 meses (não menciona o número de transplantados de pulmão), com perda de 37 sujeitos de pesquisa. A descontinuidade ao estudo foi maior no grupo intervenção, associada a maiores eventos adversos, morte, ausência de consentimento para a pesquisa neste grupo em relação ao grupo controle.</p> <p>-24 meses pós-transplante: dos 245 pacientes que participaram por 12 meses, 10 desistiram de prosseguir na pesquisa até os 24 meses de acompanhamento. Além disso, entre 12 e 24 meses, 14 pacientes não prosseguiram no estudo, sendo 10 pacientes do grupo intervenção e 4 do grupo controle (não menciona o número de transplantados de pulmão), restando 221 pacientes. Essa descontinuidade maior no grupo intervenção também foi associada a maiores índices de eventos adversos e morte em relação ao grupo controle.</p> <p>-Última visita pós-transplante \geq 5 anos: dos 221 pacientes que participaram por 24 meses no estudo, somente 176 prosseguiram para o acompanhamento em 5 anos. Ao longo destes 5 anos, somente 163 pacientes foram acompanhados até o término do estudo, compreendendo 38 transplantados de pulmão. Neste momento do estudo, a descontinuidade foi maior no grupo controle (perda de 32 pacientes) em relação ao grupo intervenção (perda de 26 pacientes). Tal descontinuidade foi associada a mortes e falta de consentimento para prosseguir na pesquisa.</p> <p style="text-align: center;">Mortalidade</p> <p>Ao final de 5 anos de estudo, houveram 20 mortes associadas ao grupo</p>
--	---

intervenção (Everolimus) e 24 mortes associadas ao grupo controle (Ciclosporina ou Tacrolimus).

-12 meses pós-transplante: 3 mortes no grupo intervenção e nenhuma morte no grupo controle.

-entre 12 e 24 meses pós-transplante: 1 morte no grupo intervenção e 1 morte no grupo controle.

-entre 24 meses e última visita pós-transplante \geq 5 anos: 16 mortes no grupo intervenção e 23 mortes no grupo controle.

Eventos adversos

Entre 24 meses e 5 anos de acompanhamento, os pacientes transplantados de pulmão apresentaram eventos adversos independente do tratamento instituído (intervenção ou controle). No entanto, o grupo controle destacou-se em apresentar maior quantidade de eventos adversos em relação ao grupo intervenção, como se segue:

-Grupo controle: maiores índices de **Bronquiolite Obliterante** (23% dos pacientes em relação a 14% dos pacientes do grupo intervenção), bronquite, tosse produtiva, gastroenterite viral, infecção por Herpes zoster, neoplasias (carcinomas), retorno da dor, osteoporose, rash cutâneo, hiperplasia gengival, hirsutismo, leucopenia e hipertensão arterial.

-Grupo intervenção: maiores índices de **Pneumonia** (33% dos pacientes em relação a 9% dos pacientes do grupo controle), infecções do trato respiratório superior, infecções fúngicas, diarreia e hiperuricemia.

Rejeição do enxerto – Transplante de Pulmão

-12 meses pós-transplante: O número de episódios de rejeição aguda em transplantados de pulmão observados clinicamente ou por meio de biópsias foram de 3 (grade AI) e 1 (grade A2) no grupo intervenção e nenhum episódio identificado no grupo controle.

-24 meses pós-transplante: um caso de rejeição crônica, manifestada por Síndrome da Bronquiolite Obliterante e posterior morte do paciente ocorreu no

grupo intervenção antes de completar 18 meses do estudo. No grupo controle não houve manifestação de qualquer tipo de rejeição pulmonar.

-Última visita pós-transplante \geq 5 anos: um caso de rejeição crônica por fibrose pulmonar e perda do enxerto foi identificado no grupo intervenção, com necessidade de retransplante. No grupo controle não houve manifestação de qualquer tipo de rejeição pulmonar. Além disso, observou-se diminuição significativa da capacidade vital forçada dos pulmões em ambos os grupos de tratamento entre 24 meses e 5 anos de acompanhamento (média de $-0.3L$; $p=0.009$ para Everolimus e $p=0.025$ para grupo controle). O volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) também diminuiu significativamente a partir da randomização (média de $-0,3$ L/s em ambos os grupos; $p=0,001$ para Everolimus e $p=0,002$ para grupo controle).

Taxa de filtração glomerular (GFR)

-Tempo zero (*baseline*): os pacientes transplantados de pulmão apresentavam GFR menor em 7 ml/min (~ 43 ml/min) em relação aos transplantados de coração (~ 50 ml/min), tanto no grupo intervenção quanto no grupo controle.

Transplantados de pulmão:

-12 meses pós-transplante: nesta fase do estudo o grupo intervenção apresentou GFR maior (46.2 ± 13.3 ml/min) que o grupo controle (41.8 ± 16.3 ml/min) e também maior em relação ao seu GFR *baseline* (diferença de $+2,3$ ml/min). O grupo controle apresentou decaimento da GFR em 12 meses ($-1,3$ ml/min – $p=0,110$).

-24 meses pós-transplante: grupo intervenção continuou apresentando GFR maior (52.5 ± 16.4 ml/min) que o grupo controle (46.8 ± 15.2 ml/min) e também maior em relação ao seu GFR *baseline* (diferença de $+2,5$ ml/min). O grupo controle apresentou ainda maior decaimento da GFR em 24 meses ($-3,5$ ml/min – $p=0,010$).

-Última visita pós-transplante \geq 5 anos: o GFR foi similar no grupo intervenção (42.4 ± 14.5 ml/min) e no grupo controle (42.9 ± 14.7 ml/min).

Conclusão	A conversão para a imunossupressão com Everolimus associada à baixa exposição a inibidores de calcineurina em pacientes com tratamento de manutenção pós-transplante de coração ou pulmão levou a uma significativa melhora na função renal em relação ao grupo com tratamento convencional à base de Ciclosporina ou Tacrolimus após 5 anos de acompanhamento. A introdução de Everolimus não foi associada com qualquer perda de eficácia imunossupressora em longo prazo, embora a pneumonia tardia fosse mais frequente. O declínio da função pulmonar nos receptores de transplante de pulmão foi o esperado nesses grupos de pacientes, e não foram observadas diferenças entre os grupos. Na subpopulação de transplante de pulmão, o benefício renal observado para Everolimus com baixa exposição aos inibidores de calcineurina por 12 meses e 24 meses foi perdido no último acompanhamento ≥ 5 anos.
------------------	---

Fonte: elaborado pela autora.

Quadro 4. Principais dados extraídos do estudo 3.

Nº estudo: 3 - Estudo 4EVERLUNG	
Autores	Gottlieb et al.
Título	A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy vs standard triple therapy early after lung transplantation
Periódico	American Journal of Transplantation
Ano/País de origem	2019/ Alemanha
Objetivo	Demonstrar que Everolimus com baixa exposição a um inibidor de calcineurina (CNI) em regime de imunossupressão quádruplo é superior a um regime triplo padrão de CNI em termos de função renal, avaliada pela taxa estimada de filtração glomerular (eGFR), em pacientes com insuficiência renal pós-transplante de pulmão.
Método/ Intervenção	Tipo de estudo: ECCR multicêntrico Local do estudo: 8 centros da Alemanha

<p>Registro <i>Clinical Trials</i>: (NCT01404325)</p> <p>Contribuição: Novartis Pharma GmbH</p>
<p>Amostra (quantidade inicial e final e características):</p> <p>-Quantidade inicial: 130 pacientes, sendo 67 do grupo intervenção e 63 do grupo controle.</p> <p>-Quantidade final: 124 pacientes, sendo 63 do grupo intervenção e 61 do grupo controle.</p> <p>Duração total do estudo: do ano de 2012 a 2017. Cada paciente do estudo foi acompanhado por 12 meses pós-randomização dos grupos, com início da intervenção entre 3-18 meses pós-transplante.</p>
<p><u>Condução do ECCR</u></p> <p>-Controle: Ciclosporina com ≥ 100 ng/ml (≥ 50 ng/ml com mais de 2 anos de transplante) ou Tacrolimus com > 5 ng/ml + MMF ou Azatioprina (sem doses específicas) + Prednisona com ≤ 0.2 mg/kg.</p> <p>-Intervenção: Everolimus com 3 a 5 ng/ml (nas primeiras 24 horas pós-randomização) + Ciclosporina com 25-75 ng/ml ou Tacrolimus com 3 a 5 ng/ml (para redução de 50% da dose investida antes da randomização) + MMF com um máximo de 2000 mg/d ou Azatioprina com 2 mg/kg + Prednisona com ≤ 0.15 mg/kg.</p> <p>Geração de sequência: A randomização (razão de 1:1) foi realizada centralmente.</p> <p>Sigilo de sequência de alocação: A lista de randomização foi produzida por um estatístico independente não envolvido no estudo usando um sistema validado que automatizou a atribuição aleatória de partes de acompanhamento do uso das drogas aos números de randomização em razão especificada. Os pesquisadores foram notificados da randomização dos grupos por fax. Além disso, a randomização foi estratificada em pacientes com eGFR de 40 a 60 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$; > 60 a 75 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$; e > 75 a 100 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$.</p> <p>Cegamento/Mascaramento: estudo <i>open-label</i> (sem cegamento).</p>

	<p>Análise estatística utilizada: foi calculada uma perda de 20% destes pacientes ao longo do estudo para que em 80% da amostra pudesse ser detectada diferença na eGFR entre os grupos de até 7 ml/min por 1.73 m². Para tanto, foi aplicado o test <i>t</i> com nível de significância de 5%. O desfecho primário foi avaliado usando análise de covariância (ANCOVA) com acompanhamento do uso da droga e centro como fatores, e eGFR em randomização como covariável.</p>
<p>Resultados</p>	<p>Dados sociodemográficos dos participantes (média e odds ratio de idade, sexo, condição clínica)</p> <p style="text-align: center;">Idade média (anos)</p> <p>Grupo intervenção = 58 Grupo controle = 56</p> <p style="text-align: center;">Sexo feminino n (%)</p> <p>Grupo intervenção = 27 (40%) Grupo controle = 22 (35%)</p> <p style="text-align: center;">Condições clínicas média (odds ratio ou %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice de massa corpórea (IMC) Grupo intervenção = 24 (4) Grupo controle = 25 (3) • História de diabetes melito Grupo intervenção = 5 (7%) Grupo controle = 3 (5%) • História de hipertensão arterial Grupo intervenção = 24 (36%) Grupo controle = 30 (48%)

Desfechos:**Perdas dos sujeitos de pesquisa**

Inicialmente foi feita uma estimativa de 232 pacientes transplantados de pulmão para geração de grupos de 116 pacientes/cada (intervenção e controle). No entanto, somente 180 pacientes atenderam aos critérios de inclusão do estudo. Devido ao lento recrutamento, a inscrição foi interrompida em Dezembro de 2015, quando 130 pacientes tinham sido randomizados, sendo 67 do grupo intervenção e 63 do grupo controle.

Desde a randomização dos grupos, houve 6 perdas dos sujeitos de pesquisa. A descontinuidade ao estudo foi maior no grupo intervenção (4 perdas), associada ao maior número de mortes neste grupo em relação ao grupo controle. Além disso, dos 130 pacientes randomizados, 26 interromperam o protocolo medicamentoso ao longo dos 12 meses de acompanhamento, com maior descontinuidade também no grupo intervenção (20 interrupções) associada principalmente à presença de eventos adversos tais como rejeição do enxerto e leucopenia.

Mortalidade

Houve 3 mortes de pacientes no grupo intervenção (Everolimus), relacionadas a 1 disfunção crônica do enxerto – CLAD, 1 choque séptico e 1 choque hipovolêmico. Todavia, no grupo controle (Ciclosporina ou Tacrolimus) somente 1 morte foi constatada, associada a CLAD. Todas as mortes ocorreram somente após 30 dias da descontinuação da terapêutica imunossupressora.

Eventos adversos

Eventos adversos foram relacionados a 70% dos pacientes com terapêutica baseada em Everolimus e a 64% dos pacientes do grupo controle.

-Grupo intervenção: maiores índices de **acne** (12 casos em relação a apenas 1 caso no grupo controle – $p=0.002$), **edema periférico** (33% pacientes – $p=0.027$), diminuição do volume de expiração forçado em 1 segundo (VEF1), infecção do trato respiratório, infecções bacterianas e fúngicas, e maior índice

de hospitalização prolongada.

-Grupo controle: maiores índices de leucopenia ($p=0.2$), infecções virais incluindo a infecção por citomegalovírus ($p=0.3$), diarreia e náusea.

Rejeição do enxerto

Um total de 10 pacientes apresentaram episódios de rejeição aguda detectada clinicamente em ambos os grupos. Destes casos, 6 foram detectados no grupo intervenção através de biópsia (5 grade A1 e um grade A2) e 4 casos no grupo controle (todos grade A1). Contudo, em relação a episódios de rejeição crônica, o grupo controle apresentou maior número de pacientes com CLAD (14% dos pacientes em relação a 7% dos pacientes do grupo intervenção) apesar desta diferença não apresentar-se como significativa estatisticamente ($p=0.197$).

Taxa de filtração glomerular (GFR)

A eGFR após 12 meses de acompanhamento foi significativamente maior no grupo com Everolimus (64.5 ml/min por 1.73 m²) em relação ao grupo controle (54.6 ml/min per 1.73 m²), com diferença de 9,9 ml/min ($p<0,001$). Adicionalmente, no grupo controle houve uma gradual redução da eGFR ao longo do estudo, porém de maneira contrária, a eGFR do grupo intervenção aumentou significativamente na primeira semana de acompanhamento, com pico máximo em 1 mês do estudo ($p=0.006$), tendo se mantido maior que o grupo controle por todo o período dos 12 meses.

Para pacientes com eGFR basal entre 40 e 60 ml/min por 1,73 m², a diferença entre os grupos foi de 15,4 ml/min por 1,73 m² em favor do grupo intervenção ($p=0,003$); para pacientes com eGFR basal entre 61-75 ml/min por 1,73 m², a diferença foi de 6,6 ml/min por 1,73 m² ($p=0,097$); e para pacientes com eGFR basal entre 76-100 ml/min por 1,73 m² a diferença foi de 6,1 ml/min por 1,73 m².

Entre a *baseline* e o mês 12, a eGFR melhorou em mais de 10 ml/min por 1,73 m² em 30% dos pacientes do grupo intervenção em relação a 3% dos pacientes

	<p>do grupo controle ($p<0,001$).</p> <p style="text-align: center;">Capacidade para exercícios</p> <p>No tempo zero (<i>baseline</i>) a média de distância percorrida em 6 minutos de teste ergométrico era menor no grupo intervenção (475m) em relação ao grupo controle (492m). Contudo, houve uma evidente melhora da capacidade de esforço físico no grupo intervenção após 12 meses de tratamento (484m) apesar de manter menor índice em relação ao grupo controle (496m).</p> <p style="text-align: center;">Qualidade de vida</p> <p>Após 12 meses de acompanhamento, a qualidade de vida dos pacientes, avaliada quantitativamente pela escala SF-36, foi maior no grupo controle do que no grupo intervenção, sobretudo no componente mental da escala ($p=0.032$).</p>
Conclusão	<p>A função renal em pacientes transplantados de pulmão foi significativamente maior 1 ano após a conversão precoce para Everolimus com exposição reduzida à CNI do que com a terapia tripla com CNI padrão. A eficácia imunossupressora foi comparável, utilizando em ambos os grupos o MMF (ou Azatioprina) e esteroides.</p>

Fonte: elaborado pela autora.

4.3. Análise do risco de viés e da força de recomendação dos estudos

No que concerne ao delineamento dos ECCR, altos riscos de viés foram identificados em cada um dos três estudos avaliados, conforme apresentado na figura 5, destacando-se o estudo piloto israelense que apresentou maiores índices de viés metodológico por apresentar pequena amostra de investigação (apenas 16 pacientes) e descrever de maneira limitada os passos de sequência de alocação, sigilo de alocação e randomização dos sujeitos de pesquisa, além de utilizar a estratégia *open-label* (sem cegamento) para os pacientes, pesquisadores e avaliadores.

Figura 5. Risco de viés dos estudos incluídos para cada domínio avaliado.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
4EVERLUNG	+	+	-	?	+	+	+
NOCTET	+	?	-	?	+	+	+
Shitrit D	?	?	-	-	?	+	+

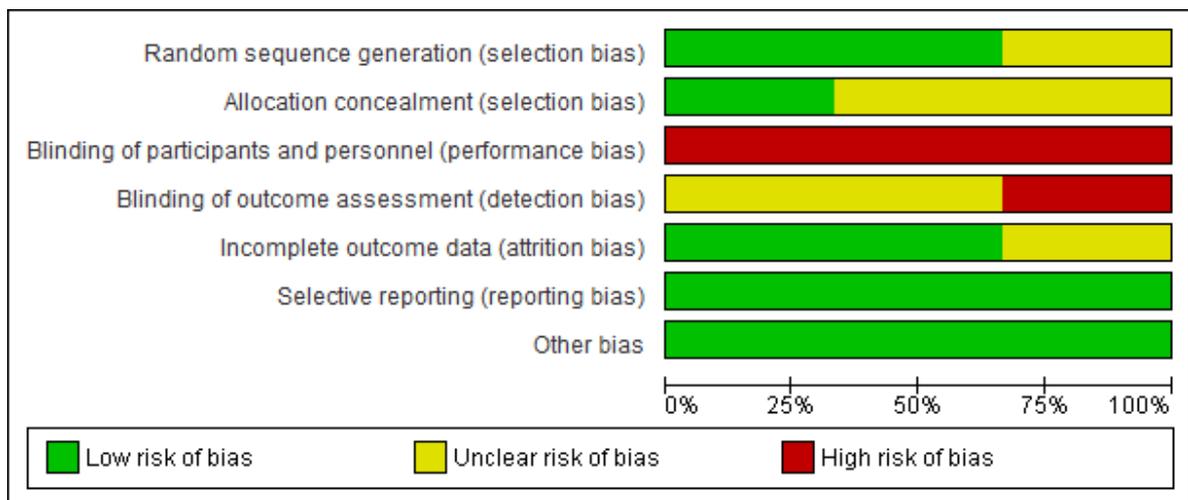
Fonte: elaborada pela autora.

Os estudos NOCTET e 4EVERLUNG sofreram influência exercida por patrocínio da empresa farmacêutica Novartis na condução metodológica e resultados dos estudos, de modo a sugerir conflito de interesse nos dados apresentados e caracterizar risco de viés. Apesar disso, por se tratar de estudos mais recentes, multicêntricos, e com tamanho amostral previamente calculado estatisticamente, estes estudos apresentaram melhor delineamento metodológico com base nas recomendações para um ECCR com menores riscos de viés. Ambos os estudos apresentaram baixo risco de viés nos domínios de geração de sequência de alocação (viés de seleção), de desfechos incompletos (viés de atrito), de relato seletivo (viés de relato) e de outros tipos de viés. No entanto, o estudo NOCTET apresentou risco incerto de viés para o domínio de sigilo de alocação e os dois estudos (tanto NOCTET quanto 4EVERLUNG) apresentaram risco incerto para cegamento dos avaliadores de desfechos (viés de detecção), além de alto risco de viés no domínio cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de performance), uma vez que utilizaram a estratégia *open-label*.

Dessa forma, foi possível identificar que em 100,0% dos estudos analisados ocorreu ausência de cegamento dos participantes e pesquisadores, assim como risco incerto ou alto

risco de viés sobre o cegamento dos avaliadores de desfechos (75,0% e 25,0% respectivamente - figura 6). Tal julgamento de “alto risco de viés” presente nestes domínios limita a robustez do corpo de evidências advindas destes ensaios, uma vez que o viés é um erro sistemático que compromete a veracidade dos resultados de um estudo.

Figura 6. Representação gráfica do risco de viés dos estudos incluídos em cada domínio avaliado.



Fonte: elaborada pela autora.

Considerando que revisões sistemáticas geralmente possuem limitações na avaliação de risco de viés por, usualmente, avaliarem a qualidade dos diferentes estudos individualmente e não a qualidade do conjunto dos estudos, esta revisão optou por utilizar o sistema GRADE (BRASIL, 2014) para a avaliação do risco de viés no conjunto da evidência, assim como para a força de recomendação dos três estudos analisados, com base nos principais desfechos detectados.

A tabela 4 apresenta a qualidade da evidência dos estudos com base nos dados que geram interpretação para a confiabilidade ou não no ECCR desenvolvido, classificada como confiabilidade alta ou moderada ou ruim ou muito ruim, segundo avaliação do risco de viés dos estudos em conjunto. Paralelamente, classifica a importância relativa dos desfechos do estudo para uma tomada de decisão clínica, tais como pouco importante para a tomada de decisão, importante, mas não crítico, e crítico para a tomada de decisão.

Tabela 4. Qualidade da evidência segundo a recomendação GRADE.

Avaliação da Confiabilidade							Nº de pacientes		Efeito		Confiabilidade	Importância (para tomada de decisão)
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Imunossupressão baseada em inibidor mTOR e CNI	Imunossupressão baseada em CNI isolado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Rejeição crônica do enxerto ao longo de 5 anos												
3	ECCR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	7/93 (7.5%)	9/91 (9.8%)	0.76 (76%) Eficácia de 24%	2.3% Redução do risco absoluto	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Disfunção renal em 12 meses de tratamento												
3	ECCR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1/93 (1.1%)	91/91 (100,0%)	0.011 (1,1%) Eficácia de 98,9%	99.9% Redução do risco absoluto	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Mortalidade em 12 meses de tratamento												
3	ECCR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	6/93 (6.4%)	1/91 (1.1%)	ERR 480%	5.3% Aumento do risco absoluto	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos em 5 anos												
3	ECCR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	68/93 (73.1%)	a) 57/91 (62.6%)	ERR 89,5%	10,5% Aumento do risco absoluto	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Fonte: elaborada pela autora.

Nota: ECCR: Ensaio clínico controlado randomizado; CI: Confidence interval; RR: Risco relativo; ERR: Excesso relativo de risco.

Observa-se que em termos de análise da confiabilidade dos estudos, todos os três apresentaram alta confiabilidade dos desfechos relatados (tabela 3), considerando o delineamento metodológico do tipo ECCR (com alto nível de evidência); pequena limitação metodológica (baixo risco de viés); ausência de inconsistência; ausência de evidências indiretas; pequena imprecisão relacionada ao número heterogêneo da amostra, que variou entre 16, 38 ou 130 pacientes, além da variação nos tempos de acompanhamento dos pacientes (12, 18 e 24 meses e 5 anos); e ausência de viés de publicação.

Os desfechos principais dos estudos foram analisados quanto ao número de casos apresentados (rejeição crônica, disfunção renal, mortalidade e eventos adversos) em relação ao número total de participantes de cada grupo experimental, tanto quanto em relação ao risco relativo ou risco absoluto de ocorrência de cada desfecho perante a intervenção aplicada. Neste sentido, foi verificado que a utilização da terapêutica imunossupressora baseada em inibidor mTOR associado a inibidor de calcineurina em transplantados de pulmão apresentou eficácia de 24,0% sobre a rejeição crônica do enxerto em relação ao tratamento convencional com inibidores de calcineurina isolados (avaliada ao longo de 5 anos de acompanhamento), o que reduz em 2,3% o risco absoluto do paciente em adquirir a rejeição crônica, caracterizando este achado como importante para uma tomada de decisão clínica (tabela 3).

A disfunção renal apresentada por pacientes sob condução terapêutica com inibidor de calcineurina isolado foi recuperada ou melhorada pela intervenção com um inibidor mTOR associado ao inibidor de calcineurina em dose reduzida (ao longo de 12 meses), com eficácia de 98,9% nesta função e redução de 99,9% do risco absoluto na aquisição de nefrotoxicidade pelo paciente, também configurando um achado importante para a tomada de decisão. Contudo, tanto no índice de mortalidade como no número de eventos adversos apresentados pelos pacientes submetidos à terapêutica com inibidor mTOR e CNI houve excesso de risco relativo quando comparados aos pacientes tratados com inibidor de calcineurina isolado, o que aumenta em 5,3% o risco absoluto de mortalidade em 12 meses de terapêutica com inibidor mTOR e CNI e 10,5% o risco absoluto para eventos adversos nesta intervenção, sendo considerados achados crítico e importante (respectivamente) para a tomada de decisão.

DISCUSSÃO

6- DISCUSSÃO

Ao apresentar resultados importantes para mudanças em diversos desfechos clínicos durante o tratamento da manutenção do enxerto pulmonar, no que diz respeito à segurança da introdução de uma nova classe medicamentosa (inibidores de proliferação celular sob efeito na sinalização mTOR) aos protocolos terapêuticos de transplante pulmonar, esta revisão sistemática se propôs a avaliar a eficácia imunossupressora no uso de inibidor mTOR associado a inibidor de calcineurina em dose reduzida em relação ao uso de inibidor de calcineurina isolado na rejeição crônica do enxerto, assim como o seu efeito sobre o índice de mortalidade, a incidência da síndrome da bronquiolite obliterante, o número de infecções microbianas e neoplasias secundárias, e a qualidade de vida do paciente.

Limitar as complicações que encurtam o tempo de vida dos receptores de transplantes tornou-se uma prioridade para a escolha da condução terapêutica com a opção mais eficaz em prevenir a rejeição crônica do enxerto, tanto por mecanismos imunes quanto não imunes (NASHAN, 2001).

O uso de inibidores mTOR em transplante cardiotorácico tem aumentado significativamente na última década (FINE; SUDHIR; KUSHWAHA, 2016). Esta classe de imunossupressores inclui dois agentes atualmente aprovados para uso clínico, o Sirolimus (Rapamune, Pfizer Pharmaceuticals, EUA) e Everolimus (Certican, Novartis Pharma AG, Suíça). A crescente experiência clínica utilizando inibidores de mTOR como imunossupressão de manutenção tem sido acompanhada por um notável corpo de conhecimento da literatura para apoiar o uso e melhor caracterizar suas vantagens, desvantagens, indicações e contraindicações. Muitas dessas evidências têm sido observacionais retrospectivas (ROMAN et al., 2011; PARADA; ALBA; SEPÚLVEDA, 2010; DEMIRJIAN et al., 2009; STEPHANY et al., 2009; VENUTA et al., 2004), sobretudo, nos últimos anos, mais dados de ensaios clínicos se tornaram acessíveis (FUCHS et al., 2011; GUDE et al., 2010; LISCHKE et al., 2006; SNELL et al., 2002).

A falta de evidências científicas acerca da melhor terapêutica medicamentosa no transplante pulmonar levou à condução de estudos multicêntricos randomizados, que produziram ideias, mas foram limitados em estabelecer evidências conclusivas que reforçassem o uso de tais drogas no transplante de pulmão (STRUEBER et al., 2016;

POTENA et al., 2012; BHORADE et al., 2011; HACHEM et al., 2007; KOVARIK et al., 2006; SNELL et al., 2006). Por esta razão, a maioria das recomendações baseia-se em publicações com baixo grau de evidências, e alguns dos medicamentos recomendados não são aprovados para uso (BORRO, 2013).

A alta incidência de rejeição aguda e crônica após o transplante pulmonar exige o uso de imunossupressão tripla (convencionalmente representada por CNI + MMF ou Azatioprina + Prednisona), e há dados limitados descrevendo o uso de inibidor mTOR sem CNI (STEPHANY et al., 2009; GROETZNER et al., 2006; VENUTA et al., 2004). Todavia, evita-se a substituição completa de CNI a favor de um inibidor de mTOR (DE PABLO et al., 2013). Ao contrário, há considerável indicação de uso de inibidor mTOR concomitante a um CNI de baixa dose pela evidência de sinergismo benéfico destas classes imunossupressoras sobre a segurança e eficácia terapêutica em transplantados de órgãos sólidos, como no caso do enxerto pulmonar (VILLANUEVA; BOUKHAMSEEN; BHORADE, 2005; CAHILL et al., 2003; LONGORIA et al., 1999).

Inúmeros são os estudos de alta evidência científica (com desenhos metodológicos de ECCR, multicêntricos) que avaliam a efetividade da conversão terapêutica do esquema imunossupressor baseado em CNI para esquema baseado em inibidor mTOR nos transplantes de coração (JENNINGS et al., 2018), porém, com a adoção preventiva da manutenção de CNI em doses reduzidas aos pacientes.

Destarte, para o transplante pulmonar são escassas as evidências acerca da eficácia desta conversão terapêutica imunossupressora. Tal afirmativa confirma-se pela aquisição de apenas três estudos (nominados nesta revisão sistemática como “SHITRIT”, “NOCTET” e “4EVERLUNG”), publicados sob a forma de 6 artigos (SHITRIT et al., 2005; GULLESTAD et al., 2010a; GULLESTAD et al., 2010b; ARORA et al., 2012; GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019), terem atendido aos critérios de inclusão, os quais exigiam uma condução metodológica “padrão ouro” para a evidência científica no uso de ECCR na comparação de eficácia imunossupressora baseada em inibidor mTOR associado a inibidor de calcineurina em dose reduzida em relação à imunossupressão baseada em CNI isolado pós-transplante de pulmão.

Dentre os estudos avaliados nesta revisão, dois utilizaram o imunossupressor Everolimus como indutor de inibição de mTOR (GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019) e um 1 utilizou o Sirolimus (SHITRIT et al., 2005). Corroborando tal dado, estudos

da literatura têm identificado maiores benefícios no uso de Everolimus em relação ao Sirolimus na eficácia terapêutica de transplantados (FORMICA et al., 2004) considerando, provavelmente, o fato do Everolimus ser mais hidrofílico, exibir meia-vida de eliminação mais curta (aproximadamente 30 horas) e demonstrar maior biodisponibilidade em comparação com Sirolimus. No que se refere especificamente ao tratamento de manutenção no transplante de pulmão, a literatura tem demonstrado certa equivalência no uso de Everolimus (ROMAN et al., 2011; PARADA; ALBA; SEPÚLVEDA, 2010) ou Sirolimus (LISCHKE et al., 2006; VILLANUEVA; BOUKHAMSEEN; BHORADE, 2005; VENUTA et al., 2004; CAHILL et al., 2003; LONGORIA et al., 1999), porém, em se tratando de estudos mais recentes e com maior rigor metodológico (ECCR), o Everolimus tem sido a droga de escolha (STRUEBER et al., 2016; GLANVILLE et al., 2015; KOVARIK et al., 2006; SNELL et al., 2006).

Apesar de representar um pequeno acervo para o *corpus* de análise desta revisão, os três estudos foram capazes de efetivamente qualificar os efeitos da terapia com inibidores de mTOR em receptores de transplante pulmonar. Por meio de uma análise conjunta, esta revisão sistemática pôde quantificar ainda mais a magnitude desses efeitos. Os resultados identificaram notáveis diferenças na imunossupressão de manutenção em longo prazo destinada ao paciente submetido ao transplante de pulmão.

Dentre estes efeitos, observou-se que os inibidores mTOR, em combinação com CNI em dose reduzida + MMF ou Azatioprina + Prednisona, produzem uma redução do risco relativo de 24,0% na incidência de rejeição crônica do enxerto pulmonar quando comparado à combinação convencional de CNI + MMF ou Azatioprina + Prednisona (GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019). Pôde-se também observar que os inibidores mTOR preservam e/ou melhoram a função renal dos pacientes, com alta eficácia na redução do risco relativo para este desfecho quando comparada à terapêutica convencional com CNI isolado, comprovadamente relacionada a altos índices de nefrotoxicidade (SHITRIT et al., 2005; GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019).

Os inibidores mTOR favorecem o aumento do risco absoluto em 10,5% para aquisição de variados eventos adversos no paciente transplantado, levando a um grande número de descontinuidade do tratamento no grupo experimental que adota esta intervenção, sobretudo, pela maior incidência de infecções bacterianas, fúngicas e do trato superior respiratório, com predisposição aumentada para pneumonia. No entanto, promovem redução na incidência de

infecções virais tais como as provocadas pelo citomegalovírus (de aparecimento corriqueiro nos transplantados de órgãos sólidos) e na aquisição de neoplasias ou outras afecções de pele (GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019).

Cabe ressaltar que os inibidores mTOR induzem a menores taxas de SBO (14,0%) em pacientes com tratamento de longa data (de 2 a 5 anos) em relação à taxa apresentada na terapêutica com CNI isolado (23,0%) (GULLESTAD et al., 2016), porém sinaliza para um impacto negativo na qualidade de vida do paciente transplantado de pulmão, sobretudo em componentes mentais avaliados pela escala SF-36 (GOTTLIEB et al., 2019).

Assim, os inibidores mTOR produzem taxas semelhantes de sobrevida em 12 meses de acompanhamento quando comparados à terapia com CNI isolado (93,6% e 98,9% respectivamente) (SHITRIT et al., 2005; GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019), o que se mantém similar em longo prazo (por 5 anos de acompanhamento), com 90,8% de sobrevida com o uso de inibidores mTOR e 85,9% com CNI isolado (GULLESTAD et al., 2016).

A rejeição crônica do enxerto é considerada como a causa de maior contribuição para o declínio da função renal e eventual perda do enxerto em pacientes transplantados de pulmão, por corresponder a um processo complexo e multifatorial, com características cardinais de mudança na arquitetura tecidual e vascular do enxerto transplantado (NASHAN, 2001). Vários fatores de risco para rejeição crônica foram identificados, entre estes estão os episódios agudos de rejeição, induzidos pela nefrotoxicidade associada ao uso de CNI isolado e complicações da imunodeficiência como a infecção oportunista pelo citomegalovírus.

O risco de rejeição crônica geralmente aumenta em pacientes com episódios de rejeição aguda. De acordo com informações relatadas à Rede Unida para Compartilhamento de Órgãos (UNOS) de 88.978 receptores de transplante, salienta-se, que dobra o risco em pacientes com um episódio de rejeição aguda no primeiro ano após transplante ($p=0.001$) (AULL, 2004). Além disso, uma análise retrospectiva de 63.045 receptores de transplantes renais indicou que ter um episódio de rejeição aguda nos primeiros 6 meses é um importante fator de risco no desenvolvimento de rejeição crônica (MEIER-KRIESCHE et al., 2000).

Tal apontamento da literatura corrobora com os achados desta revisão, uma vez que o inibidor mTOR associado a doses reduzidas de CNI induziu a maiores números de rejeição aguda do enxerto pulmonar no primeiro ano de tratamento (porém sem significância estatística) em relação ao tratamento convencional com CNI isolado. Estudo desenvolvido

com pacientes submetidos a transplante de coração também reportou aumento da rejeição aguda em terapêutica livre de CNI (CELIK et al., 2011), o que sugere o fato do tratamento com menor dose de CNI ter ocasionado esse aumento no número de rejeição aguda nos estudos analisados nesta revisão. Apesar disso, a incidência de rejeição crônica foi levemente menor nos grupos com terapia com Everolimus (GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019), salientando a eficácia terapêutica deste regime de tratamento tanto quanto o regime baseado em CNI isolado em termos de baixos índices de disfunção crônica do enxerto.

Historicamente, o termo síndrome de bronquiolite obliterante (SBO) tem sido universalmente associado à rejeição crônica pós-transplante, e, de fato, é o fenótipo mais encontrado em pacientes com CLAD no transplantado pulmonar (65-75%), com média de sobrevida entre 3 a 5 anos após o diagnóstico (VERLEDEN et al., 2017). Define-se a SBO como uma redução persistente e obstrutiva no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) com pelo menos 20% em relação à média dos dois melhores valores pós-transplante, na ausência de outros fatores (BARKER et al., 2014).

Apesar da possibilidade de ocorrência de SBO com tempo inferior a 2 anos do transplante de pulmão, considera-se mais comum a sua incidência tardia (após 3 anos do transplante). O estudo NOCTET desta revisão (GULLESTAD et al., 2016) foi o único estudo a avaliar os desfechos clínicos da comparação de eficácia de um inibidor mTOR *versus* CNI isolado em transplantados de pulmão a longo prazo (>2 anos), e, por isso, foi o único a detectar a presença de SBO nos grupos experimentais. Com uma incidência de apenas 14% dos pacientes sob tratamento com inibidor mTOR comparada aos 23% dos pacientes com CNI isolado, acredita-se que o inibidor mTOR controle tal incidência (apesar de não haver diferença estatisticamente significativa).

Além da investigação da ocorrência de SBO em transplantados de pulmão, a ocorrência de múltiplos outros eventos adversos, atribuída ao tratamento imunossupressor adotado, também é de interesse dos pesquisadores. Haja vista as limitações associadas à presença de eventos adversos e o impacto gerado no curso terapêutico e evolução clínica do paciente, este desfecho é de considerável relevância para a sobrevida do paciente e do enxerto de pulmão, podendo se apresentar como um preditor para maiores índices de hospitalização e mortalidade.

Variados são os eventos adversos associados à terapêutica imunossupressora pós-transplante de coração e pulmão citados na literatura (FINE; SUDHIR; KUSHWAHA, 2016),

os quais se apresentam em equivalência entre os pacientes tratados com inibidores mTOR ou com CNI isolado, em doses convencionais. No entanto, para o transplantado de pulmão que apresenta maior suscetibilidade à ocorrência de pneumonias e infecções do trato superior respiratório, induzidas por uma menor eficácia em combater infecções bacterianas e fúngicas, remete a um alerta no uso de inibidores mTOR para o tratamento imunossupressor, vindo de encontro aos estudos desta revisão que apontam para um aumento do risco absoluto de 10,5% para a ocorrência deste desfecho.

Apesar disso, favoravelmente, os inibidores mTOR não apresentaram diferença significativa na taxa de mortalidade, dos pacientes transplantados de pulmão, em relação aos CNI isolados (SHITRIT et al., 2005; GULLESTAD et al., 2016; GOTTLIEB et al., 2019). Tal dado merece destaque, uma vez que reforça a evidência de manutenção da segurança terapêutica atrelada à substituição da imunossupressão baseada em CNI isolado para a imunossupressão baseada em inibidor de mTOR associado a CNI de baixa dose, visto como ponto crítico para a tomada de decisão do tratamento de uso na fase de manutenção do enxerto pulmonar. Variados são os estudos que apoiam tal segurança terapêutica dos inibidores mTOR em transplantados de pulmão (STRUEBER et al., 2016; POTENA et al., 2012; BHORADE et al., 2011; HACHEM et al., 2007; KOVARIK et al., 2006; SNELL et al., 2006).

Sem dúvida, a maior indicação de uso de inibidores mTOR em transplantados de órgãos sólidos (coração, rins, e pulmão) incide sobre o seu surpreendente efeito benéfico sobre a função renal dos pacientes em uso convencional de imunossupressão baseada em CNI isolado (GONZALEZ-VILCHEZ et al., 2014; DURAES, 2013; ZUCKERMANN et al., 2012; POTENA et al., 2012; POTENA et al., 2010; LARSON et al., 2006). A etiologia de deterioração renal após um transplante torácico é complexa, com co-morbidades relacionadas, como disfunção renal pré-transplante (DE LA MORENA et al., 2010), diabetes (NAVARRO-MANCHÓN et al., 2010; ARORA et al., 2007) e idade avançada (ARORA et al., 2007). Um dos poucos fatores modificáveis que poderiam potencialmente melhorar a perda de néfrons ao longo do tempo incide sobre a redução da exposição a longo prazo ao inibidor de calcineurina (CNI).

Nesta revisão, o estudo selecionado NOCTET, publicado por Arora e cols (2012), destaca a grande melhoria da função renal (e por consequência, diminuição da nefrotoxicidade) de pacientes transplantados de pulmão em uso de Everolimus por 24 meses.

Tal evidência havia sido identificada na publicação de Gullestad e cols (2010a) em pacientes transplantados de pulmão em uso de Everolimus por 12 meses, em que houve uma eficácia de 98,9% na redução do risco relativo para este desfecho quando comparada à terapêutica convencional com CNI isolado. O estudo 4EVERLUNG, publicado por Gottlieb e cols (2019), também ressalta tamanha significância de melhoria da taxa estimada de filtração glomerular (eGFR) de pacientes transplantados de pulmão em uso de Everolimus por 12 meses. Sendo assim, destaca-se de forma unânime, a relevância e a significância dos dados que apontam melhora na função renal dos pacientes (na taxa de filtração glomerular ou no *clearance* de creatinina) quando submetidos à terapêutica com inibidor mTOR e inibidor de calcineurina em relação a inibidor de calcineurina isolado ($p < 0.01$), evidenciado como o maior desfecho benéfico destes ensaios, de modo recomendar a aplicação clínica dessa classe imunossupressora em terapia de manutenção para transplantados de pulmão.

A qualidade de vida foi um desfecho pouco investigado nos estudos de avaliação de eficácia imunossupressora em transplantes de pulmão. Apenas um estudo desta revisão apresentou dados superficiais acerca do impacto do tratamento medicamentoso sobre a qualidade de vida do paciente (GOTTLIEB et al., 2019). As escalas validadas de qualidade de vida alicerçadas em evidências científicas consistem em ferramentas objetivas de dados quantitativos com diferentes domínios para essa avaliação. Para tanto, a escala SF-36 (utilizada no estudo desta revisão) identifica a auto percepção do paciente sobre a sua condição de saúde, em subunidades que abordam função física, componentes físicos, dor corpórea, saúde geral, vitalidade, função social, papel emocional e saúde mental (DE SOUZA et al., 2018).

Particularmente, neste último domínio, os transplantados de pulmão sob tratamento com inibidor mTOR apresentaram pontuações que refletem impacto desta terapêutica na saúde mental dos pacientes, percebido como diminuição da vitalidade, do vigor e da vontade em desenvolver atividades do dia a dia, expresso por uma manifestação de maior cansaço, apatia e depressão, com oscilações de humor (GOTTLIEB et al., 2019). Estudo realizado com 110 transplantados de coração, por meio do desenho de ECCR multicêntrico, avaliou a qualidade de vida dos pacientes submetidos aos tratamentos com inibidor mTOR associado a CNI em dose reduzida em relação ao CNI isolado com a escala SF-36 (RELBO et al., 2017). Detectou, de maneira similar, uma leve redução da qualidade de vida no componente mental, quando submetido ao inibidor mTOR por 12 e 36 meses, como ocorreu com os transplantados

de pulmão, apesar dessa diferença não expressar-se como estatisticamente significativa. Tal achado, tanto para transplantados de coração como para transplantados de pulmão, parece estar associado ao maior número de eventos adversos apresentados pelos pacientes tratados com inibidor mTOR, o que limita, em certo grau, a qualidade de vida.

Destarte, devido à grande variedade dos possíveis esquemas imunossupressores, as recomendações são necessariamente complexas uma vez que as escolhas entre os diferentes regimes implicam em determinação de um equilíbrio entre os benefícios e os danos. Tipicamente, um maior grau de imunossupressão pode reduzir o risco de rejeição, mas também pode aumentar o risco de infecção e câncer. Para isso, é necessário domínio e compreensão do mecanismo de ação dos medicamentos, assim como das variáveis individuais que podem influenciar nessa escolha.

Diante este contexto, avaliou-se a força de recomendação dos estudos, utilizando como fatores determinantes a importância do problema; a qualidade geral da evidência; o balanço entre benefícios e riscos; os valores e preferências dos autores; a utilização de recursos; a equidade; a aceitabilidade dos profissionais de saúde e pacientes; e a viabilidade da aplicação terapêutica.

Limitações do estudo

Os resultados desta revisão sistemática devem ser avaliados dentro do contexto das suas potenciais limitações. A identificação de um pequeno acervo de estudos (apenas três estudos selecionados) que avaliou os elementos de interesse desta revisão limitou a construção de uma análise crítica sobre os diferentes desfechos apresentados entre grupo intervenção e grupo controle. Somado a isso, a grande heterogeneidade na quantidade das amostras avaliadas (entre 16 a 130 participantes) e a variação do tempo de seguimento dos pacientes transplantados de pulmão nos estudos restringiu a comparação das variáveis de interesse do estudo sob uma mesma perspectiva quantitativa e temporal, incidindo consideravelmente na dificuldade em se chegar a uma conclusão da melhor eficácia terapêutica entre os regimes imunossupressores avaliados.

Ressalta-se que no grupo intervenção (sob tratamento com imunossupressão baseada em inibidor mTOR associado a inibidor de calcineurina em dose reduzida) houveram perdas significativas dos sujeitos de pesquisa ao longo do acompanhamento pós-transplante de

pulmão, atribuídas, em sua maioria, à descontinuidade dos participantes nas pesquisas pelos efeitos adversos associados ao uso da terapêutica, culminando com a tendência interpretativa de maior incidência de mortalidade neste grupo experimental em relação ao grupo controle no *follow up*, o que de fato sofre influência enviesada para a contra-indicação do uso de inibidores mTOR no tratamento de manutenção do transplante de pulmão, pela perspectiva de risco crítico ao paciente.

CONCLUSÃO

7 - CONCLUSÃO

Os inibidores mTOR e os inibidores de calcineurina são imunossuppressores seguros para o tratamento de manutenção do paciente transplantado de pulmão, em termos de eficácia no prolongamento da sobrevida do paciente, assim como do enxerto transplantado, com baixos índices de rejeição crônica do transplante. Ressalta-se, no entanto, o maior índice de mortalidade dos pacientes nos primeiros 12 meses de esquema imunossupressor baseado em mTOR quando comparado ao esquema baseado em CNI isolado, dado associado à maior incidência de eventos adversos nos pacientes submetidos ao imunossupressor mTOR.

Destaca-se como benéfica a associação terapêutica de um inibidor mTOR com um inibidor de calcineurina em dose reduzida quando comparado ao uso de um inibidor de calcineurina isolado, pós-transplante de pulmão, no que diz respeito ao seu surpreendente efeito preventivo ou restaurador da nefrotoxicidade desencadeada pela terapêutica prévia baseada em inibidor de calcineurina isolado.

Diante dos dados apresentados pelos estudos, esta revisão sistemática orienta para um ponderamento na utilização de inibidores mTOR no tratamento imunossupressor de manutenção de pacientes transplantados de pulmão, considerando o maior risco de mortalidade do paciente no primeiro ano de tratamento associado a essa terapêutica, culminando como dado crítico para a tomada de decisão clínica. Para pacientes que apresentem disfunção renal ou nefrotoxicidade associadas ao uso isolado de inibidores de calcineurina, esta revisão “recomenda” a troca de regime terapêutico para a inserção de inibidores mTOR aos inibidores de calcineurina em dose reduzida, considerando o risco iminente de mortalidade dos pacientes transplantados de pulmão sob insuficiência renal.

REFERÊNCIAS

7- REFERÊNCIAS

ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. **Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período Janeiro 2018 a Março 2019**. São Paulo: ABTO, 2019. Acessado em 16/05/19. Disponível em:

<http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0>

AGUIAR, Maria Isis Freire de et al. Qualidade de vida de pacientes submetidos ao transplante cardíaco: aplicação da escala Whoqol-Bref. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 1, p. 60-67, 2011.

ARORA, Satish et al. Prognostic importance of renal function 1 year after heart transplantation for all-cause and cardiac mortality and development of allograft vasculopathy. **Transplantation**. v. 84, n. 2, p. 149-154, 2007.

AULL, Meredith J. Chronic allograft nephropathy: pathogenesis and management of an important posttransplant complication. **Progress in Transplantation**, v. 14, n. 2, p. 82-88, 2004.

BALTAR, V. T.; OKANO, V. Análise de concordância Kappa. **Laboratório de Estatística e Epidemiologia-LEE. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia-IDPC**. v. 10, 2016. Acessado em 24/11/18. Disponível em: <http://www.lee.dante.br/pesquisa/kappa/>

BARKER, Alan F. et al. Obliterative bronchiolitis. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 19, p. 1820-1828, 2014.

BEBER, Gabrieli Costa et al. Qualidade de vida de pacientes transplantados renais após longo período do transplante. **Saúde e Pesquisa**, v. 10, n. 1, p. 163-170, 2017.

BHORADE, Sangeeta et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 183, n. 3, p. 379-387, 2011.

BORRO, J. M. Advances in immunosuppression after lung transplantation. **Medicina Intensiva (English Edition)**, v. 37, n. 1, p. 44-49, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 510, de 27 de novembro de 2010. **Alterar, na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, o valor dos procedimentos referentes às atividades de doação e transplante de órgãos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Acessado em 21/05/19. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0510_27_11_2010.html

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão em Transplante Pulmonar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. Acessado em 24/11/18. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/ImunossupressaoTransplantePulmaoC P29_2016.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. Acessado em 24/11/18. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio Everolimo-Sirolimo Tacrolimo_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Everolimo-Sirolimo Tacrolimo_final.pdf)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Acessado em 25/11/18. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf

CAHILL, Barbara C. et al. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. **The Journal of heart and lung transplantation**, v. 22, n. 2, p. 169-176, 2003.

CAMARGO, José J. Transplante de pulmão: indicações atuais. **Pulmão RJ**, v. 23, n. 1, p. 36-44, 2014.

CAMARGO, P. C. L. B. et al. Transplante pulmonar: abordagem geral sobre seus principais aspectos. **J Bras Pneumol**, v. 41, n. 6, p. 547-53, 2015.

CASTIGLIA, Yara Marcondes Machado. Disfunção renal após transplante. **Cavalcanti IL. Medicina perioperatória. Rio de Janeiro: SBA**, p. 583-7, 2005.

CELIK, S. et al. Increased incidence of acute graft rejection on calcineurin inhibitor–free immunosuppression after heart transplantation. **Transplantation proceedings**. v. 43, p. 1862-1867, 2011.

CHRISTIE, Jason D. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report—2008. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 27, n. 9, p. 957-969, 2008.

CICONELLI, Rozana Mesquita et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev bras reumatol**, v. 39, n. 3, p. 143-50, 1999.

CILISKA, Donna; CULLUM, Nicky; MARKS, Susan. Evaluation of systematic reviews of treatment or prevention interventions. **Evidence-Based Nursing**, v. 4, n. 4, p. 100-104, 2001.

CLOSS, S. J.; CHEATER, F. M. Evidence for nursing practice: a clarification of the issues. **Journal of Advanced Nursing**, v. 30, n. 1, p. 10-17, 1999.

DE LA MORENA, M. Parabela et al. Chronic kidney disease after lung transplantation: incidence, risk factors, and treatment. **Transplantation proceedings**. p. 3217-3219, 2010.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, Mônica Cecilia; TAKAHASHI, Renata Ferreira; BERTOLOZZI, Maria Rita. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p. 1260-1266, 2011.

DE MOURA ANGELIM, Rebeca Coelho et al. Avaliação da qualidade de vida por meio do whoqol: análise bibliométrica da produção de enfermagem. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 29, n. 4, p. 400-410, 2015.

DE PABLO, A. et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. **Transplantation Reviews**, v. 27, n. 1, p. 9-16, 2013.

DE SOUZA, Andressa Rodrigues et al. Fatores associados a um impacto na qualidade de vida pós-revascularização miocárdica. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 19, 2018.

DEMIRJIAN, Sevag et al. Conversion to sirolimus with calcineurin inhibitor elimination vs. dose minimization and renal outcome in heart and lung transplant recipients. **Clinical transplantation**, v. 23, n. 3, p. 351-360, 2009.

DURAES, Carla Grazielle. Avaliação dos imunossupressores micofenolato mofetil, sirolimo e tacrolimo usados no tratamento de manutenção de transplantes renais realizados no Sistema Único de Saúde do Brasil entre 2000 e 2006. 2013.

ESCOSTEGUY, Claudia Caminha. Tópicos metodológicos e estatísticos em ensaios clínicos controlados randomizados. **Arq Bras Cardiol**, v. 72, n. 2, p. 139-43, 1999.

FINE, Nowell M.; KUSHWAHA, Sudhir S. Recent advances in mammalian target of rapamycin inhibitor use in heart and lung transplantation. **Transplantation**, v. 100, n. 12, p. 2558-2568, 2016.

FORMICA Jr, R. N. et al. The evolving experience using everolimus in clinical transplantation. **Transplantation proceedings**. v. 36 (Suppl 2S), p. 495S-499S, 2004.

FUCHS, U. et al. Everolimus plus dosage reduction of cyclosporine in cardiac transplant recipients with chronic kidney disease: a two-year follow-up study. **Transplantation proceedings**. v. 43, p. 1839-1846, 2011.

GALVÃO, Cristina Maria; SAWADA, Namie Okino. A liderança como estratégia para a implementação da prática baseada em evidências na enfermagem. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 26, n. 3, p. 293, 2005.

GALVÃO, Cristina Maria; SAWADA, Namie Okino; ROSSI, Lídia Aparecida. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 10, n. 5, p. 690-695, 2002.

GIRNITA, Diana M.; WEBBER, Steven A.; ZEEVI, Adriana. Clinical impact of cytokine and growth factor genetic polymorphisms in thoracic organ transplantation. **Clinics in laboratory medicine**, v. 28, n. 3, p. 423-440, 2008.

GLANVILLE, Allan R. et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 34, n. 1, p. 16-25, 2015.

GONZALEZ-VILCHEZ, F. et al. Use of mTOR inhibitors in chronic heart transplant recipients with renal failure: calcineurin-inhibitors conversion or minimization?. **International journal of cardiology**, v. 171, n. 1, p. 15-23, 2014.

GOTTLIEB, Jens et al. A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy versus standard triple therapy early after lung transplantation. **American Journal of Transplantation**, 2019. DOI: 10.1111/ajt.15251.

GROETZNER, Jan et al. Conversion to sirolimus and mycophenolate can attenuate the progression of bronchiolitis obliterans syndrome and improves renal function after lung transplantation. **Transplantation**, v. 81, n. 3, p. 355-360, 2006.

GUDE, Einar et al. Benefit of early conversion from CNI-based to everolimus-based immunosuppression in heart transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 29, n. 6, p. 641-647, 2010.

GULLESTAD, Lars et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. **Transplantation**, v. 89, n. 7, p. 864-872, 2010a.

GULLESTAD, Lars et al. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. **Transplantation**, v. 90, n. 12, p. 1581-1589, 2010b.

GULLESTAD, Lars et al. Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial. **Transplant International**, v. 29, n. 7, p. 819-829, 2016.

GUYATT, Gordon H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008.

HACHEM, Ramsey R. et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 26, n. 10, p. 1012-1018, 2007.

HIGGINS, Julian PT; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. **The Cochrane Collaboration**, p. 33-49, 2011.

INGERSOLL, Gail L. Evidence-based nursing: what it is and what it isn't. **Nursing outlook**, v. 48, n. 4, p. 151-152, 2000.

JATENE, Fábio Biscegli; PEGO-FERNANDES, Paulo Manuel; DE MEDEIROS, Israel Lopes. Transplante pulmonar. **Revista de Medicina**, v. 88, n. 3, p. 111-122, 2009.

JENNINGS, Bonnie Mowinski; LOAN, Lori A. Misconceptions among nurses about evidence-based practice. **Journal of nursing scholarship**, v. 33, n. 2, p. 121-127, 2001.

JENNINGS, Douglas L. et al. Outcomes associated with mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in heart transplant recipients: A meta-analysis. **International journal of cardiology**, v. 265, p. 71-76, 2018.

KOVARIK, John M. et al. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure–response relationships. **The Journal of heart and lung transplantation**, v. 25, n. 4, p. 440-446, 2006.

LARSON, T. S. et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. **American Journal of Transplantation**, v. 6, n. 3, p. 514-522, 2006.

LISCHKE, R. et al. Initial single-center experience with sirolimus after lung transplantation. **Transplantation proceedings**. v. 38, p. 3006-3011, 2006.

LONGORIA, James et al. Sirolimus (rapamycin) potentiates cyclosporine in prevention of acute lung rejection. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 117, n. 4, p. 714-718, 1999.

MCDERMOTT, Jennifer K.; GIRGIS, Reda E. Individualizing immunosuppression in lung transplantation. **Global cardiology science & practice**, v. 2018, n. 1, 2018.

MEIER-KRIESCHE, H.-U. et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. **Transplantation**, v. 70, n. 7, p. 1098-1100, 2000.

MELNYK, Bernadette Mazurek; FINEOUT-OVERHOLT, Ellen (Ed.). **Evidence-based practice in nursing & healthcare: A guide to best practice**. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

MOHER D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement**. PLoS Med 6(7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

NASHAN, B. The role of Certican (everolimus, rad) in the many pathways of chronic rejection. **Transplantation proceedings**. v. 33, p. 3215-3220, 2001.

NAVARRO-MANCHÓN, Josep et al. Predictors of renal dysfunction at 1 year in heart transplant patients. **Transplantation**, v. 89, n. 8, p. 977-982, 2010.

PARADA, M. T.; ALBA, A.; SEPÚLVEDA, C. Everolimus in lung transplantation in Chile. **Transplantation proceedings**. v. 42, p. 328-330, 2010.

POTENA, Luciano et al. Cyclosporine lowering with everolimus or mycophenolate to preserve renal function in heart recipients: a randomized study. **Transplantation**, v. 89, n. 2, p. 263-265, 2010.

POTENA, Luciano et al. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 31, n. 6, p. 565-570, 2012.

RELBO AUTHEN, Anne et al. Effect of everolimus vs calcineurin inhibitors on quality of life in heart transplant recipients during a 3-year follow-up: Results of a randomized controlled trial (SCHEDULE). **Clinical transplantation**, v. 31, n. 9, p. e13038, 2017.

ROBINSON, John A. et al. Plasmapheresis followed by intravenous immunoglobulin in presensitized patients awaiting thoracic organ transplantation. **Therapeutic Apheresis**, v. 1, n. 2, p. 147-151, 1997.

ROMAN, A. et al. A retrospective 12-month study of conversion to everolimus in lung transplant recipients. **Transplantation proceedings**. v. 43, p. 2693-2698, 2011.

SANCHES LB. **Bronquiolite obliterante e infecção por citomegalovírus em pacientes transplantados de pulmão**. [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina; 2005.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Sistema Estadual de Transplantes. **Distribuição de inscrições por tempo de espera e tipo sanguíneo: órgão Pulmão**. São Paulo: Sistema Estadual de Transplantes, 2015. Acessado em 28/11/18. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/cidadao/homepage/aceso-rapido/lista-de-espera-para-transplantes>

SCHEFFERT, Jenna L.; RAZA, Kashif. Immunosuppression in lung transplantation. **Journal of thoracic disease**, v. 6, n. 8, p. 1039, 2014.

SCHULZ, Kenneth F.; ALTMAN, Douglas G.; MOHER, David. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMC medicine**, v. 8, n. 1, p. 18, 2010.

SHITRIT, David et al. Use of sirolimus and low-dose calcineurin inhibitor in lung transplant recipients with renal impairment: results of a controlled pilot study. **Kidney international**, v. 67, n. 4, p. 1471-1475, 2005.

SNELL, Gregory I. et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. **The Journal of heart and lung transplantation**, v. 21, n. 5, p. 540-546, 2002.

SNELL, G. I. et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. **American journal of transplantation**, v. 6, n. 1, p. 169-177, 2006.

STEPHANY, Brian R. et al. Absence of proteinuria predicts improvement in renal function after conversion to sirolimus-based immunosuppressive regimens in lung transplant survivors with chronic kidney disease. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 28, n. 6, p. 564-571, 2009.

STRUEBER, M. et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. **American Journal of Transplantation**, v. 16, n. 11, p. 3171-3180, 2016.

THABUT, Gabriel; MAL, Herve. Outcomes after lung transplantation. **Journal of thoracic disease**, v. 9, n. 8, p. 2684, 2017.

TODD, Jamie L. et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 189, n. 2, p. 159-166, 2014.

URSI ES. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura.** [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005.

VERLEDEN, Geert M. et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. 2014.

VERLEDEN, Stijn E. et al. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. **Journal of thoracic disease**, v. 9, n. 8, p. 2650, 2017.

VENUTA, Federico et al. Recovery of chronic renal impairment with sirolimus after lung transplantation. **The Annals of thoracic surgery**, v. 78, n. 6, p. 1940-1943, 2004.

VILLANUEVA, Jaime; BOUKHAMSEEN, Ali; BHORADE, Sangeeta M. Successful use in lung transplantation of an immunosuppressive regimen aimed at reducing target blood levels of sirolimus and tacrolimus. **The Journal of heart and lung transplantation**, v. 24, n. 4, p. 421-425, 2005.

WOODROW, James P. et al. Comparison of bronchiolitis obliterans syndrome to other forms of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 29, n. 10, p. 1159-1164, 2010.

YUSEN, Roger D. et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart–lung transplant report—2014; focus theme: retransplantation. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 33, n. 10, p. 1009-1024, 2014.

ZUCKERMANN, A. et al. Randomized controlled trial of sirolimus conversion in cardiac transplant recipients with renal insufficiency. **American Journal of Transplantation**, v. 12, n. 9, p. 2487-2497, 2012.

ANEXOS

8- ANEXOS

Anexo 1- Descritores controlados e não controlados utilizados na estratégia de busca.

Descritores DeCs	Palavras-chave DeCs	Descritores MeSH	EntryTerms MeSH	Descritores Emtree thesaurus EMBASE	Palavras chave - Emtree thesaurus EMBASE
- Transplante de Pulmão <i>Trasplante de Pulmón</i>	-Enxerto de Pulmão <i>Injerto de Pulmón</i> -Transplantação de Pulmão <i>Trasplatación de Pulmón</i>	- Lung Transplantation	-Grafting, Lung -Graftings, Lung -Lung Grafting -Lung Graftings -Transplantation, Lung -Lung Transplantations -Transplantations, Lung	- Lung transplantation	-lung allotransplantation -lung orthotopic transplantation -lung tissue transplantation -pulmonary transplantation -transplantation, lung
- Aloenxertos <i>Aloinjertos</i>	-Aloenxerto <i>Aloinjerto</i> -Enxerto Homólogo -Enxertos Homólogos -Homoenxertos <i>Homoinjertos</i> -Homoenxerto <i>Homoinjerto</i>	- Allografts	-Homografts -Homologous Transplants -Allograft -Homograft -Homologous Transplant -Transplant, Homologous -Transplants, Homologous	- Allograft	-allo inplant -allogeneic graft -allografts -alloplastic graft -alloplastic implant -allotransplant -graft, allogenic -graft, homologous -homograft -homograft sensitivity -homologous graft -homotransplant -transplant, homo
				- Graft recipient	-transplant recipient -transplant recipients
- Rejeição de Enxerto <i>Rechazo de Injerto</i>	-Rejeição de Transplante <i>Rechazo de Trasplante</i>	- Graft Rejection	-Graft Rejections -Rejection, Graft -Rejections, Graft -Transplant Rejection -Transplantation Rejection -Rejection, Transplantation	- Chronic graft rejection - Lung graft rejection	-chronic rejection -graft rejection, chronic -lung allograft rejection -lung rejection -lung transplant rejection

			-Rejections, Transplantation -Transplantation Rejections -Rejection, Transplant -Rejections, Transplant -Transplant Rejections	- Graft dysfunction	-pulmonary allograft rejection -pulmonary rejection - graft disease -graft disorder
-Imunosupresores <i>Imunosupresores</i>	-Agentes Imunosupresores <i>Agentes Imunosupresores</i> -Fármacos Imunosupresores <i>Fármacos Imunosupresores</i> -Imunosupresor	-Immunosuppressive Agents	-Agents, Immunosuppressive -Immunosuppressants	Immunosuppressive treatment	-immune depressive therapy -immune suppression -immuno suppression -immuno suppressive treatment -immunosuppression -immunosuppression, active -immunosuppressive therapy -transplantation reaction inhibition
-Tacrolimo <i>Tacrolimus</i>	-FK-506 -Tacrolimus <i>Tacrolimús</i>	Tacrolimus	-Prograf -Prograf -FR-900506 -FR 900506 -FR900506 -Anhydrous Tacrolimus -Tacrolimus, Anhydrous -Tacrolimus Anhydrous -Anhydrous, Tacrolimus -FK-506 -FK 506 -FK506	Tacrolimus	advagraf -astagraf -astagraf xl -envarsus -envarsus xr -fk 506 -fk-506 -fk506 -fr 900506 -fr900506 -fujimycin -hecoria -modigraf -mustopic oint -prograf -prograf -protopic -protopic ointment -protopy -tacforius -tacrolimus hydrate -tsukubaenolide

-Ciclosporina <i>Ciclosporina</i>	-Ciclosporina A	-Cyclosporine	-Ciclosporin -CsA-Neoral -CyA-NOF -Cyclosporin -Cyclosporine A -Neoral -OL 27-400 -Sandimmun -Sandimmun Neoral -Sandimmune -CsA Neoral -CsANeoral -CyA NOF -OL 27 400 -OL 27400 -Cyclosporin A	- Cyclosporine	- adi 628; adi628; cequa; cgc 1072; cgc1072; ciclomulsion; cicloral; ciclosporin; ciclosporin a; ciclosporine; cipol; cipol-n; consupren; cyclosol; cyclokat; cyclosporin; cyclosporin A; cyclosporin neoral; cyclosporine a; de 076; de076; deximune; equoral; gengraf; ikervis; iminoral; implanta; imusporin; lx 201; lx201; mc2 03; mc203; mtd 202; mtd202; neoral; neoral-sandimmun; neuro-stat (drug); neurostat (drug); nm 0133; nm 133; nm0133; nm133; nova 22007; nova22007; ol 27400; ol27400; olo 400; olo500; opph 088; opph088; opsisporin; otx 101; otx101; p 3072; p3072; padciclo; papilock; pulminiq; restasis; restaysis; sanciclo; sandimmun; sandimmun neoral; sandimmune; sandimmune neoral; sandimun; sandimun neoral; sandimune; sang 35; sang35; sangcya; sp 14019; sp14019; sti 0529; sti0529; t 1580; t1580; vekacia; verkazia
-Sirolimo <i>Sirolimus</i>	-Rapamicina -Sirolimus <i>Sirolimús</i> -Sirrólimo	-Sirolimus	-Rapamycin -I-2190A -I 2190A -I2190A -AY 22-989 -AY 22 989 -AY 22989 -Rapamune	Rapamycin	-ay 22989 -ay22989 -cypher (drug) -opsiria -perceiva -rapamune -sirolimus
-Everolimo <i>Everolimus</i>	-Everolimus -Afinitor	-Everolimus	-SDZ RAD -RAD, SDZ -SDZ-RAD -40-O-(2-hydroxyethyl)--	Everolimus	-40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin -affinitor -afinitor -afinitor disperz

			rapamycin -RAD 001 -001, RAD -RAD001 -Afinitor -Certican		-certican -nvp rad 001 -nvp rad001 -rad 001 -rad 001a -rad001 -rad001a -sdz rad -votubia -zortress
- Inibidores de Calcineurina <i>Inibidores de la Calcineurina</i>	-Antagonistas de Calcineurina -Bloqueadores de Calcineurina -Inibidores da Proteína Fosfatase-2B -Inibidores da Calcineurina	- Calcineurin Inhibitors	-Calcineurin Antagonists -Calcineurin Blockers -Protein Phosphatase 3 Inhibitors -Protein Phosphatase-2B Inhibitors -Protein Phosphatase 2B Inhibitors	-Calcineurin inhibitor	-calcineurin inhibitors -protein phosphatase 2B inhibitor -protein phosphatase 2B inhibitors
- Serina-Treonina Quinases TOR <i>Serina-Treonina Quinases TOR</i>	-Serina-Treonina Quinases mTOR -Quinases TOR -Inibidores mTOR	-TOR Serine-Threonine Kinases	- mTOR antagonists - mTOR inhibitor	-Mammalian target of rapamycin inhibitor	-mammalian target of rapamycin kinase inhibitor -mTOR inhibitor -mTOR kinase inhibitor
-Bronquiolite obliterante <i>Bronchiolitis Obliterante</i>	-Bronquiolite Exsudativa <i>Bronchiolitis Exudativa</i> -Bronquiolite Proliferativa <i>Bronchiolitis Proliferativa</i>	-Bronchiolitis Obliterans	-Constrictive Bronchiolitis -Exudative Bronchiolitis -Proliferative Bronchiolitis -Bronchiolitides, Constrictive -Bronchiolitides, Exudative -Bronchiolitides, Proliferative -Bronchiolitis, Constrictive -Constrictive Bronchiolitides -Exudative Bronchiolitides -Proliferative Bronchiolitides -Bronchiolitis, Exudative -Bronchiolitis, Proliferative	-Bronchiolitis obliterans	-constrictive bronchiolitis -obliterating bronchiolitis -obliterative bronchiolitis

Fonte: elaborado pela autora.

ANEXO 2

Anexo 2 – Protocolos de busca nas bases de dados.

MEDLINE/PubMed

("Lung Transplantation" OR "Grafting, Lung" OR "Graftings, Lung" OR "Lung Grafting" OR "Lung Graftings" OR "Transplantation, Lung" OR "Lung Transplantations" OR "Transplantations, Lung" OR "lung allotransplantation" OR "lung orthotopic transplantation" OR "lung tissue transplantation" OR "pulmonary transplantation") AND ("Graft Rejection" OR "Graft Rejections" OR "Rejection, Graft" OR "Rejections, Graft" OR "Transplant Rejection" OR "Transplantation Rejection" OR "Rejection, Transplantation" OR "Rejections, Transplantation" OR "Transplantation Rejections" OR "Rejection, Transplant" OR "Rejections, Transplant" OR "Transplant Rejections" OR Allograft* OR "Chronic graft rejection" OR "Lung graft rejection" OR "Graft dysfunction" OR "chronic rejection" OR "graft rejection, chronic" OR "lung allograft rejection" OR "lung rejection" OR "lung transplant rejection" OR "pulmonary allograft rejection" OR "pulmonary rejection" OR "graft disease" OR "graft disorder" OR "Bronchiolitis obliterans" OR "constrictive bronchiolitis" OR "obliterating bronchiolitis" OR "obliterative bronchiolitis") AND (tacrolimus OR prograf OR prograft OR "FR-900506" OR "FR 900506" OR FR900506 OR "Anhydrous Tacrolimus" OR "Tacrolimus, Anhydrous" OR "Tacrolimus Anhydrous" OR "Anhydrous, Tacrolimus" OR "FK-506" OR "FK 506" OR FK506 OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR CsA-Neoral OR CyA-NOF OR Cyclosporin OR "Cyclosporine A" OR Neoral OR "OL 27-400" OR Sandimmun OR "Sandimmun Neoral" OR Sandimmune OR "CsA Neoral" OR CsANeoral OR "CyA NOF" OR "OL 27 400" OR "OL 27400" OR "Cyclosporin A" OR "Calcineurin Inhibitors" OR "Calcineurin Antagonists" OR "Calcineurin Blockers" OR "Protein Phosphatase 3 Inhibitors" OR "Protein Phosphatase-2B Inhibitors" OR "Protein Phosphatase 2B Inhibitors") AND (sirolimus OR rapamycin OR rapamune OR everolimus OR "TOR Serine-Threonine Kinases" OR "mTOR antagonists" OR "mTOR inhibitor") NOT (child OR children OR adolescent* OR teen* OR neonat* OR "infant, newborn" OR newborn* OR pediatrics)

Filtros: Clinical Trial; Humans

Busca gerou 21 estudos em 25/02/2019.

LILACS

(Transplante de Pulmão **OR** Enxerto de Pulmão **OR** Transplantação de Pulmão **OR** Trasplante de Pulmón **OR** Injerto de Pulmón **OR** Trasplantación de Pulmón **OR** Lung Transplantation **OR** Grafting, Lung **OR** Graftings, Lung **OR** Lung Grafting **OR** Lung Graftings **OR** Transplantation, Lung **OR** Lung Transplantations **OR** Transplantations, Lung **OR** Aloenxerto\$ **OR** Enxerto Homólogo **OR** Enxertos Homólogos **OR** Homoenxertos **OR** Aloinjerto\$ **OR** Homoinjerto\$ **OR** Homograft\$ **OR** Homologous Transplants **OR** Allograft\$ **OR** Homologous Transplant **OR** Transplant, Homologous **OR** Transplants, Homologous) **AND** (Rejeição de Enxerto **OR** Rejeição de Transplante **OR** Rechazo de Injerto **OR** Rechazo de Trasplante **OR** Graft Rejection **OR** Graft Rejections **OR** Rejection, Graft **OR** Rejections, Graft **OR** Transplant Rejection **OR** Transplantation Rejection **OR** Rejection, Transplantation **OR** Rejections, Transplantation **OR** Transplantation Rejections **OR** Rejection, Transplant **OR** Rejections, Transplant **OR** Transplant Rejections **OR** Bronquiolite obliterante **OR** Bronquiolite Exsudativa **OR** Bronquiolite Proliferativa **OR** Bronquiolitis Obliterante **OR** Bronquiolitis Exudativa **OR** Bronquiolitis Proliferativa **OR** Bronchiolitis Obliterans **OR** Constrictive Bronchiolitis **OR** Exudative Bronchiolitis **OR** Proliferative Bronchiolitis **OR** Bronchiolitides, Constrictive **OR** Bronchiolitides, Exudative **OR** Bronchiolitides, Proliferative **OR** Bronchiolitis, Constrictive **OR** Constrictive Bronchiolitides **OR** Exudative Bronchiolitides **OR** Proliferative Bronchiolitides **OR** Bronchiolitis, Exudative **OR** Bronchiolitis, Proliferative) **AND** (Imunossupressor\$ **OR** Agentes Imunossupressores **OR** Fármacos Imunossupressores **OR** Inmunosupresores **OR** Agentes Inmunosupresores **OR** Fármacos Inmunosupresores **OR** Immunosuppressive Agents **OR** Agents, Immunosuppressive **OR** Immunosuppressants **OR** Tacrolim\$ **OR** Prograf **OR** Prograft **OR** FR-900506 **OR** FR 900506 **OR** FR900506 **OR** Anhydrous Tacrolimus **OR** Tacrolimus, Anhydrous **OR** Tacrolimus Anhydrous **OR** Anhydrous, Tacrolimus **OR** FK-506 **OR** FK 506 **OR** FK506 **OR** Inibidores de Calcineurina **OR** Inibidores de la Calcineurina **OR** Calcineurin Inhibitors **OR** Antagonistas de Calcineurina **OR** Bloqueadores de Calcineurina **OR** Inibidores da Proteína Fosfatase-2B **OR** Inibidores da Calcineurina **OR** Calcineurin Antagonists **OR** Calcineurin Blockers **OR** Protein Phosphatase 3 Inhibitors **OR** Protein Phosphatase-2B Inhibitors **OR** Protein Phosphatase 2B Inhibitors) **AND** (Sirolim\$ **OR** Rapamicina **OR** Sirrólimo **OR** Rapamycin **OR** I-2190A **OR** I 2190A **OR** I2190A **OR** AY 22-989 **OR** AY 22 989 **OR** AY 22989 **OR** Rapamune **OR** Everolim\$ **OR** Afinitor **OR** SDZ

RAD OR RAD, SDZ OR SDZ-RAD OR RAD 001 OR 001, RAD OR RAD001 OR Certican OR Serina-Treonina Quinases TOR OR Serina-Treonina Quinases TOR OR Inibidores mTOR OR TOR Serine-Threonine Kinases OR mTOR antagonists OR mTOR inhibitor)

Busca gerou 3 artigos em 16/03/2019.

EMBASE

("Lung transplantation" OR "lung allotransplantation" OR "lung orthotopic transplantation" OR "lung tissue transplantation" OR "pulmonary transplantation" OR "transplantation, lung") AND (Allograft* OR "Chronic graft rejection" OR "Lung graft rejection" OR "Graft dysfunction" OR "chronic rejection" OR "graft rejection, chronic" OR "lung allograft rejection" OR "lung rejection" OR "lung transplant rejection" OR "pulmonary allograft rejection" OR "pulmonary rejection" OR "graft disease" OR "graft disorder" OR "Bronchiolitis obliterans" OR "constrictive bronchiolitis" OR "obliterating bronchiolitis" OR "obliterative bronchiolitis") AND (Tacrolimus OR advagraf OR astagraf OR "astagraf xl" OR envarsus OR "envarsus xr" OR "fk 506" OR "fk-506" OR fk506 OR "fr 900506" OR fr900506 OR fujimycin OR hecoria OR modigraf OR "mustopic oint" OR prograf* OR protopic OR "protopic ointment" OR protopy OR tacforius OR "tacrolimus hydrate" OR tsukubaenolide OR Cyclosporine OR "adi 628" OR adi628 OR cequa OR "cgc 1072" OR cgc1072 OR ciclomulsion OR cicloral OR ciclosporin OR "ciclosporin A" OR cyclosporine OR "cyclosporin neural" OR sanciclo OR sandimmun OR "sandimmun neural" OR sandimmune OR "Calcineurin inhibitor" OR "calcineurin inhibitors" OR "protein phosphatase 2B inhibitor" OR "protein phosphatase 2B inhibitors") AND (rapamycin OR "ay 22989" OR ay22989 OR opsiria OR perceiva OR rapamune OR sirolimus OR Everolimus OR affinitor OR afinitor OR "afinitor disperz" OR certican OR "nvp rad 001" OR "nvp rad001" OR "rad 001" OR "rad 001a" OR rad001 OR rad001a OR "sdz rad" OR votubia OR zortress OR "Mammalian target of rapamycin inhibitor" OR "mammalian target of rapamycin kinase inhibitor" OR "mTOR inhibitor" OR "mTOR kinase inhibitor") NOT (child OR children OR adolescent* OR teen* OR neonat* OR "infant, newborn" OR newborn* OR pediatrics) AND 'human'/de AND 'randomized controlled trial'/de AND ('article'/it OR 'conference abstract'/it). Busca gerou 21 ECCR em 25/02/2019.

COCHRANE - CENTRAL

("Lung Transplantation" OR "Grafting, Lung" OR "Graftings, Lung" OR "Lung Grafting" OR "Lung Graftings" OR "Transplantation, Lung" OR "Lung Transplantations" OR "Transplantations, Lung" OR "lung allotransplantation" OR "lung orthotopic transplantation" OR "lung tissue transplantation" OR "pulmonary transplantation") AND ("Graft Rejection" OR "Graft Rejections" OR "Rejection, Graft" OR "Rejections, Graft" OR "Transplant Rejection" OR "Transplantation Rejection" OR "Rejection, Transplantation" OR "Rejections, Transplantation" OR "Transplantation Rejections" OR "Rejection, Transplant" OR "Rejections, Transplant" OR "Transplant Rejections" OR Allograft* OR "Chronic graft rejection" OR "Lung graft rejection" OR "Graft dysfunction" OR "chronic rejection" OR "graft rejection, chronic" OR "lung allograft rejection" OR "lung rejection" OR "lung transplant rejection" OR "pulmonary allograft rejection" OR "pulmonary rejection" OR "graft disease" OR "graft disorder" OR "Bronchiolitis obliterans" OR "constrictive bronchiolitis" OR "obliterating bronchiolitis" OR "obliterative bronchiolitis") AND (tacrolimus OR prograf OR prograft OR "FR-900506" OR "FR 900506" OR FR900506 OR "Anhydrous Tacrolimus" OR "Tacrolimus, Anhydrous" OR "Tacrolimus Anhydrous" OR "Anhydrous, Tacrolimus" OR "FK-506" OR "FK 506" OR FK506 OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR "Calcineurin Inhibitors") AND (sirolimus OR rapamycin OR rapamune OR everolimus)

in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched)'

Busca gerou 46 trials em 25/02/2019.

Web of Science

("Lung Transplantation" OR "Grafting, Lung" OR "Graftings, Lung" OR "Lung Grafting"
 OR "Lung Graftings" OR "Transplantation, Lung" OR "Lung Transplantations" OR
 "Transplantations, Lung" OR "lung allotransplantation" OR "lung orthotopic transplantation"
 OR "lung tissue transplantation" OR "pulmonary transplantation") AND ("Graft Rejection"
 OR "Graft Rejections" OR "Rejection, Graft" OR "Rejections, Graft" OR "Transplant
 Rejection" OR "Transplantation Rejection" OR "Rejection, Transplantation" OR "Rejections,
 Transplantation" OR "Transplantation Rejections" OR "Rejection, Transplant" OR
 "Rejections, Transplant" OR "Transplant Rejections" OR Allograft* OR "Chronic graft
 rejection" OR "Lung graft rejection" OR "Graft dysfunction" OR "chronic rejection" OR
 "graft rejection, chronic" OR "lung allograft rejection" OR "lung rejection" OR "lung
 transplant rejection" OR "pulmonary allograft rejection" OR "pulmonary rejection" OR
 "graft disease" OR "graft disorder" OR "Bronchiolitis obliterans" OR "constrictive
 bronchiolitis" OR "obliterating bronchiolitis" OR "obliterative bronchiolitis") AND
 (tacrolimus OR prograf OR prograft OR "FR-900506" OR "FR 900506" OR FR900506 OR
 "Anhydrous Tacrolimus" OR "Tacrolimus, Anhydrous" OR "Tacrolimus Anhydrous" OR
 "Anhydrous, Tacrolimus" OR "FK-506" OR "FK 506" OR FK506 OR Cyclosporine OR
 Cyclosporin OR CsA-Neoral OR CyA-NOF OR Cyclosporin OR "Cyclosporine A" OR
 Neoral OR "OL 27-400" OR Sandimmun OR "Sandimmun Neoral" OR Sandimmune OR
 "CsA Neoral" OR CsANeoral OR "CyA NOF" OR "OL 27 400" OR "OL 27400" OR
 "Cyclosporin A" OR "Calcineurin Inhibitors" OR "Calcineurin Antagonists" OR
 "Calcineurin Blockers" OR "Protein Phosphatase 3 Inhibitors" OR "Protein Phosphatase-2B
 Inhibitors" OR "Protein Phosphatase 2B Inhibitors") AND (sirolimus OR rapamycin OR
 rapamune OR everolimus OR "TOR Serine-Threonine Kinases" OR "mTOR antagonists"
 OR "mTOR inhibitor") NOT (child OR children OR adolescent* OR teen* OR neonat* OR
 "infant, newborn" OR newborn* OR pediatrics)

Filtros: Tipos de documento: (article or proceedings paper)

Busca gerou 118 estudos em 25/02/2019.

Scopus

TITLE-ABS-KEY(("Lung Transplantation" OR "Grafting, Lung" OR "Graftings, Lung" OR "Lung Grafting" OR "Lung Graftings" OR "Transplantation, Lung" OR "Lung Transplantations" OR "Transplantations, Lung" OR "lung allotransplantation" OR "lung orthotopic transplantation" OR "lung tissue transplantation" OR "pulmonary transplantation") AND ("Graft Rejection" OR "Graft Rejections" OR "Rejection, Graft" OR "Rejections, Graft" OR "Transplant Rejection" OR "Transplantation Rejection" OR "Rejection, Transplantation" OR "Rejections, Transplantation" OR "Transplantation Rejections" OR "Rejection, Transplant" OR "Rejections, Transplant" OR "Transplant Rejections" OR Allograft* OR "Chronic graft rejection" OR "Lung graft rejection" OR "Graft dysfunction" OR "chronic rejection" OR "graft rejection, chronic" OR "lung allograft rejection" OR "lung rejection" OR "lung transplant rejection" OR "pulmonary allograft rejection" OR "pulmonary rejection" OR "graft disease" OR "graft disorder" OR "Bronchiolitis obliterans" OR "constrictive bronchiolitis" OR "obliterating bronchiolitis" OR "obliterative bronchiolitis") AND (tacrolimus OR prograf OR prograft OR "FR-900506" OR "FR 900506" OR FR900506 OR "Anhydrous Tacrolimus" OR "Tacrolimus, Anhydrous" OR "Tacrolimus Anhydrous" OR "Anhydrous, Tacrolimus" OR "FK-506" OR "FK 506" OR FK506 OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR CsA-Neoral OR CyA-NOF OR Cyclosporin OR "Cyclosporine A" OR Neoral OR "OL 27-400" OR Sandimmun OR "Sandimmun Neoral" OR Sandimmune OR "CsA Neoral" OR CsANeoral OR "CyA NOF" OR "OL 27 400" OR "OL 27400" OR "Cyclosporin A" OR "Calcineurin Inhibitors" OR "Calcineurin Antagonists" OR "Calcineurin Blockers" OR "Protein Phosphatase 3 Inhibitors" OR "Protein Phosphatase-2B Inhibitors" OR "Protein Phosphatase 2B Inhibitors") AND (sirolimus OR rapamycin OR rapamune OR everolimus OR "TOR Serine-Threonine Kinases" OR "mTOR antagonists" OR "mTOR inhibitor") AND NOT (child OR children OR adolescent* OR teen* OR neonat* OR "infant, newborn" OR newborn* OR pediatrics)) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))

Busca gerou 132 estudos em 25/02/2019.

CLINICAL TRIALS

("Lung Transplantation" OR "pulmonary transplantation") AND ("Graft Rejection" OR "Bronchiolitis obliterans") | sirolimus OR rapamycin OR rapamune OR everolimus AND (tacrolimus OR prograf OR prograft OR FR900506 OR "Anhydrous Tacrolimus" OR FK506 OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR "Calcineurin Inhibitors") | Adult

Busca gerou 4 estudos em 25/02/2019.

ReBEC

"Transplante de Pulmão" OR "Enxerto de Pulmão" OR "Lung Transplantation" OR "Grafting, Lung"

Nenhum ensaio clínico foi encontrado em 11/01/19.

Grey Literature Report

Lung Transplantation AND tacrolimus AND sirolimus OR everolimus

Nenhum *report* foi encontrado em 11/01/19

Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações

(Todos os campos: "Transplante de Pulmão" AND imunossupressores)

Busca gerou 2 estudos, entre teses e dissertações, em 16/03/19

ANEXO 3

Anexo 3 – Instrumento de análise de títulos e resumos para elegibilidade dos estudos.

CITAÇÃO		BASE DE DADOS:	
Autor:			
Título:			
Revista:			
Volume:	Número:	Páginas:	Ano:
<p>1. O estudo avalia a eficácia imunossupressora de inibidor mTOR em relação a inibidor de calcineurina?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim – continuar respondendo</p> <p><input type="checkbox"/> Não – Estudo não selecionado (Qual o tema? _____)</p> <p><input type="checkbox"/> O resumo não relata – analisar o estudo na íntegra</p>			
<p>2. Os sujeitos do estudo são pacientes submetidos a transplante pulmão?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim – continuar respondendo</p> <p><input type="checkbox"/> Não – Estudo não selecionado (Qual tipo de transplante? _____)</p> <p><input type="checkbox"/> O resumo não relata – analisar o estudo na íntegra</p>			
<p>3. O objeto de estudo é a prevenção e/ou tratamento da rejeição crônica do enxerto?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim – continuar respondendo</p> <p><input type="checkbox"/> Não – Estudo não selecionado (Qual o objeto de estudo? _____)</p> <p><input type="checkbox"/> O resumo não relata – analisar o estudo na íntegra</p>			
<p>4. O estudo trata de um ensaio clínico controlado e randomizado?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não – Estudo não selecionado (Qual delineamento? _____)</p> <p><input type="checkbox"/> O resumo não relata – Analisar o estudo na íntegra</p>			
<input type="checkbox"/> Estudo selecionado – resposta afirmativa em todas as questões.	<input type="checkbox"/> Estudo não selecionado – resposta negativa em pelo menos uma questão.	<input type="checkbox"/> Analisar elegibilidade com o estudo na íntegra – o resumo não responde a pelo menos uma questão.	

Fonte: elaborado pela autora.

ANEXO 4

Anexo 4 – Recomendações PRISMA para revisões sistemáticas.

PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies

Tópico	#	Item do Checklist
TÍTULO		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
RESUMO		
Resumo estruturado	2	Apresente um sumário estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critério de elegibilidade, participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO		
Justificativa	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto daquilo que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS)
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo da revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critério de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e relate características (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usados como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma a que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (i.e. busca, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluído na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (e.x. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Itens de dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (e.x. PICOS, fontes de financiamento) e qualquer referências ou simplificação realizada.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar risco de vieses em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise dos dados.
Medidas de sumarização	13	Apresente as principais medidas de sumarização dos resultados (e.x. risco relativo, diferença entre médias).
Síntese de resultados	14	Descreva os métodos de manipulação dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (e.x. I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de vieses que podem influenciar a evidência cumulativa (e.x. publicação de viés, relato seletivo entre estudos).
Análise adicional	16	Descreva métodos de análise adicional (e.x. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, meta-regressão), se feito, indicando quais foram pré-especificados.
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos selecionados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, idealmente por meio de diagrama.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (e.x. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente citações.
Risco de viés entre os estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, qualquer avaliação em resultados (item 12).
Resultados dos estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios e riscos), apresente para cada estudo: a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e b) efeitos estimados e intervalos de confiança, idealmente por meio de gráficos.
Síntese de resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés através dos estudos	22	Apresente resultados de qualquer avaliação de risco de viés através de estudos (item 15)
Análise adicional	23	Apresente resultados de análises adicionais, se feitas (e.x. análise de sensibilidade ou subgrupos, meta-regressão (item 16)).
DISCUSSÃO		
Sumário de evidência	24	Sumarize os resultados principais incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos chave (e.x. provedores de cuidados em saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível do estudo e dos resultados (e.x. risco de viés) e no nível da revisão (e.x. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de vieses).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINANCIAMENTO		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (e.x. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.

Fonte: Doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.t001

ANEXO 5

Anexo 5 - Formulário de extração de dados.

Nº estudo:	
Autores	
Título	
Periódico	
Ano/País de origem	
Objetivo	
Método/ Intervenção	Tipo de estudo:
	Local do estudo:
	Amostra (quantidade inicial e final e características):
	Duração total do estudo:
	Condução do ECCR
	Descrever os grupos experimentais
	Controle:
	-Detalhar grupo controle.
	Intervenção:
	-Detalhar intervenção (doses dos imunossupressores, periodicidade de adm., via de adm.).
	Descrever geração de sequência:
	Descrever sigilo de sequência de alocação:
	Cegamento/Mascaramento:
	Outros tipos de viés:
	Análise estatística utilizada:
Resultados	Dados sociodemográficos dos participantes (média e odds ratio de idade, sexo, condição clínica):

	Desfechos: Apontar se houve perda dos sujeitos na análise de cada desfecho. -Como foram medidos: -Quando foram medidos: -Significância estatística?
Conclusão	Descrever as principais conclusões do estudo: Significância clínico-epidemiológica?

Fonte: Adaptado de Ursi (2005).

ANEXO 6

Anexo 6 – SF-36 – Versão em português.

Função exercida no trabalho: _____

Há quanto tempo exerce essa função: _____

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada á um ano atrás, como você classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, marque uma resposta que mais se aproxime com a maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito Nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6

e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Fonte: Ciconelli et al., 1999.

ANEXO 7

Anexo 7 – Recomendações CONSORT 2010 para ECR.

Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
Título e Resumo			
	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	_____
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	_____
Introdução			
Fundamentação e objetivos			
	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	_____
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	_____
Métodos			
Desenho do estudo			
	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	_____
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	_____
Participantes			
	4a	Crítérios de elegibilidade para participantes	_____
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	_____
Intervenções			
	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	_____
Desfechos			
	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	_____
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	_____
Tamanho da amostra			
	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	_____
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	_____
Randomização:			
Seqüência geração			
	8a	Método utilizado para geração de seqüência randomizada de alocação	_____
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	_____
Alocação mecanismo de ocultação			
	9	Mecanismo utilizado para implementar a seqüência de alocação randomizada (como recipients numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da seqüência até as intervenções serem atribuídas	_____
Implementação			
	10	Quem gerou a seqüência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	_____
Cegamento			
	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	_____
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	_____
Métodos estatísticos			
	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	_____
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	_____
Resultados			
Fluxo de participantes (é fortemente recomendado a utilização de um diagrama)			
	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	_____
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	_____
Recrutamento			
	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	_____
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	_____
Dados de Base			
Números analisados			
	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	_____
	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	_____
Desfechos e estimativa			
	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	_____
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	_____
Análises auxiliares			
	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	_____
Danos			
	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	_____
Discussão			
Limitações			
	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	_____
Generalização			
	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	_____
Interpretação			
	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	_____
Outras informações			
Registro			
	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	_____
Protocolo			
	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	_____
Fomento			
	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	_____

ANEXO 8

Anexo 8 – Avaliação da qualidade da evidência e da graduação da recomendação segundo o sistema GRADE.

Questão (PICO)																																	
População: Intervenção: Comparação: Cenário:		Introdução sobre o problema:																															
DOMÍNIO	JULGAMENTO	EVIDÊNCIA DA PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS																														
P R O B L E M A	O problema é prioritário?																																
	<table border="1"> <tr><td>Não</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente não</td><td></td></tr> <tr><td>Incerto</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente sim</td><td></td></tr> <tr><td>Sim</td><td></td></tr> <tr><td>Há variabilidade</td><td></td></tr> </table>	Não		Provavelmente não		Incerto		Provavelmente sim		Sim		Há variabilidade																					
Não																																	
Provavelmente não																																	
Incerto																																	
Provavelmente sim																																	
Sim																																	
Há variabilidade																																	
B E N E F Í C I O S E R I S C O S	Qual a qualidade da evidência (nível de evidência para o conjunto das evidências)?																																
	<table border="1"> <tr><td>Sem estudos concluídos</td><td></td></tr> <tr><td>Muito baixo</td><td></td></tr> <tr><td>Baixo</td><td></td></tr> <tr><td>Moderado</td><td></td></tr> <tr><td>Alto</td><td></td></tr> </table>	Sem estudos concluídos		Muito baixo		Baixo		Moderado		Alto		<table border="1"> <tr><td>Desfechos críticos</td><td>1...</td><td>2...</td><td>3...</td></tr> <tr><td>Alto</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Moderado</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Baixo</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Muito Baixo</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	Desfechos críticos	1...	2...	3...	Alto				Moderado				Baixo				Muito Baixo				
Sem estudos concluídos																																	
Muito baixo																																	
Baixo																																	
Moderado																																	
Alto																																	
Desfechos críticos	1...	2...	3...																														
Alto																																	
Moderado																																	
Baixo																																	
Muito Baixo																																	

DOMÍNIO		JULGAMENTO	EVIDÊNCIA DA PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS												
R E C U R S O S	Os custos ou uso de recursos associados à intervenção são pequenos? (valores unitários – perspectiva focada no indivíduo)	<table border="1"> <tr><td>Não</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente não</td><td></td></tr> <tr><td>Incerto</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente sim</td><td></td></tr> <tr><td>Sim</td><td></td></tr> </table>	Não		Provavelmente não		Incerto		Provavelmente sim		Sim					
	Não															
Provavelmente não																
Incerto																
Provavelmente sim																
Sim																
	Os custos incrementais (ou uso de recursos) são pequenos em comparação aos benefícios esperados?	<table border="1"> <tr><td>Não</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente não</td><td></td></tr> <tr><td>Incerto</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente sim</td><td></td></tr> <tr><td>Sim</td><td></td></tr> <tr><td>Há variabilidade</td><td></td></tr> </table>	Não		Provavelmente não		Incerto		Provavelmente sim		Sim		Há variabilidade			
Não																
Provavelmente não																
Incerto																
Provavelmente sim																
Sim																
Há variabilidade																
E Q U I D A D E	Quais os impactos referentes às inequidades em saúde?	<table border="1"> <tr><td>Aumento</td><td></td></tr> <tr><td>Provável aumento</td><td></td></tr> <tr><td>Incerto</td><td></td></tr> <tr><td>Provável redução</td><td></td></tr> <tr><td>Redução</td><td></td></tr> <tr><td>Há variabilidade</td><td></td></tr> </table>	Aumento		Provável aumento		Incerto		Provável redução		Redução		Há variabilidade			
Aumento																
Provável aumento																
Incerto																
Provável redução																
Redução																
Há variabilidade																

DOMÍNIO		JULGAMENTO	EVIDÊNCIA DA PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS												
A C E I T A B I L I D A D E	A opção é aceitável para as principais partes interessadas?	<table border="1"> <tr><td>Não</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente não</td><td></td></tr> <tr><td>Incerto</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente sim</td><td></td></tr> <tr><td>Sim</td><td></td></tr> <tr><td>Há variabilidade</td><td></td></tr> </table>	Não		Provavelmente não		Incerto		Provavelmente sim		Sim		Há variabilidade			
Não																
Provavelmente não																
Incerto																
Provavelmente sim																
Sim																
Há variabilidade																
V I A B I L I D A D E	A opção é viável para implementar?	<table border="1"> <tr><td>Não</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente não</td><td></td></tr> <tr><td>Incerto</td><td></td></tr> <tr><td>Provavelmente sim</td><td></td></tr> <tr><td>Sim</td><td></td></tr> <tr><td>Há variabilidade</td><td></td></tr> </table>	Não		Provavelmente não		Incerto		Provavelmente sim		Sim		Há variabilidade			
Não																
Provavelmente não																
Incerto																
Provavelmente sim																
Sim																
Há variabilidade																

RECOMENDAÇÃO						
QUESTÃO DE PESQUISA						
Balanço entre riscos e benefícios.	As desvantagens claramente superam as vantagens.	As desvantagens provavelmente superam as vantagens.	O balanço entre vantagens e desvantagem é incerto*.	O balanço entre vantagens e desvantagem indica que eles são semelhantes*.	Os benefícios provavelmente superam as consequências indesejáveis.	As vantagens claramente superam as desvantagens.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Recomendação forte contra adoção da intervenção.	Recomendação fraca contra a não adoção da intervenção.			Recomendação fraca A FAVOR da adoção da intervenção.	Recomendação forte A FAVOR da adoção da intervenção.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Decisão						
Recomendação (texto)						
Observações e justificativa						
Considerações para implementação						
Prioridades em pesquisa						
*Nessas situações, não fornecer recomendação é uma alternativa justificável.						
Fonte: Elaboração GRADE working group - < http://www.gradeworkinggroup.org >.						