

Tabela 1- apêndice 1. Fatores que contribuem para o *net state of immunosupression* do recetor de transplante de órgão sólido.

Fatores que contribuem para o <i>net state of immunosupression</i> do recetor de transplante de órgão sólido
Fármacos imunossupressores (tipo, duração, sequência temporal e dose; risco infeccioso associado ao tratamento intensivo da rejeição do aloenxerto muito superior à imunossupressão crónica)
Terapêuticas prévias (quimioterapia e/ou exposição a antimicrobianos)
Presença de neutropenia, linfopenia ou hipogamaglobulinemia (por vezes induzida por fármacos)
Integridade das barreiras mucocutâneas (presença de cateteres vasculares, sonda vesical, drenos cirúrgicos, tubo orotraqueal)
Complicações técnicas associadas ao transplante (lesão do enxerto, coleções líquidas, feridas operatórias)
Défices imunitários prévios (polimorfismos genéticos, doenças autoimunes, entre outros)
Comorbilidades: diabetes, alcoolismo/cirrose, urémia, desnutrição
Imunosenesccência
Infecções víricas (vírus do grupo Herpes, p.e. CMV; hepatite B ou C; VIH; VSR; vírus influenza)

Legenda: CMV: citomegalovírus; VIH: vírus da imunodeficiência humana; VSR: vírus sincicial respiratório.

Tabela 2- apêndice 1. Semi-vida farmacocinética de agentes biológicos e não biológicos¹⁻⁷

Classe farmacológica	Semi-vida Farmacológica	Tempo de espera recomendado até administração de vacina viva atenuada
Inibidores do TNF-alfa		
adalimumab	10-20 dias	3 meses
etanercept	4,2 dias	1 mês
certolizumab pegol	14 dias	3 meses
golimumab	11-12 dias	3 meses
Infliximab	7,7-14,7 dias	3 meses
Inibidores de interleucinas		
anakinra (IL-1)	4-6h	NA
canakinumab (IL-1)	26 dias	NA
tocilizumab (IL-6)	11-13 dias	NA
sarilumab (IL-6)	inicial: 8-10 dias/terminal: 2-4 dias	NA
dupilumab (IL-4)	17-20 dias	NA
secukinumab (IL-17)	27 dias	NA
ixekizumab (IL-17)	13 dias	NA
bimekizumab (IL-17)	17-22 dias	NA
brodalumab (IL-17)	10,9 dias	NA
ustekinumab (IL-17/IL-23)	15-32 dias	NA
guselkumab (IL-23)	15-18 dias	3 meses
risankisumab (IL-23)	20-28 dias	21 semanas
tildrakisumab (IL-23)	24,5 dias	17 semanas
Depletors de células B e T		
rituximab (CD20) - B	20,8 dias	5 a 13 meses (até recuperação de linfócitos B periféricos)
ofatumumab (CD20) - B	14 dias	NA
ocrelizumab (CD20) - B	28 dias	18 meses (até recuperação de linfócitos B periféricos)
belimumab (BLyS) - T	12,5-19,4 dias	NA
alemtuzumab (CD52) - T	2 semanas	mais de um ano (até recuperação de linfócitos B periféricos)
Inibidores de integrinas		
natalizumab	9,6-11,1 dias	3 meses
vedolizumab	25 dias	NA
Moduladores da co estimulação		
abatacept	13,1-16,7 dias	NA
Inibidores IgE		
omalizumab	26 dias	NA
Inibidores do factor C5 do complemento		
eculizumab	12 dias	NA
Inibidores de recetores da esfingosina-1-fosfato		

fingolimod	6-9 dias	2-3 meses
siponimod	30 horas	NA
ozanimod	17-21 horas	3 meses
Inibidores das Janus Kinases		
tofacitinib	3 horas	NA
baricitinib	12,5 horas	NA
upadacitinib	8 a 14h	NA
Antagonista do folato		
metotrexato (MTX)	<30 mg/m ² : 3-10h ≥30 mg/m ² : 8-15h	1 a 3 meses
Inibidores da calcineurina	26 dias	
tacrolimus	35 horas	3 dias
ciclosporina	18 horas	7 dias
Agentes alquilantes		
ciclofosfamida	7 horas	NA
Análogos das purinas		
Azatioprina ≥ 3 mg/Kg/dia*	5 horas	2 meses
cladribina (depletor de células B e T)	1 dia	9 meses (até recuperação de linfócitos B periféricos)
Inibidor da inosina monofosfato desidrogenase		
micofenolato de mofetil	17,9 horas	5 dias
Glucocorticóides		
prednisolona ≥ 20mg/dia por mais de 2 semanas	2-4 horas	1 mês (após terminar “desmame”)
Inibidor da fosfodiesterase-4		
apremilast	8,9-9,7 horas	NA
Isoxazole		
leflunomida	14 dias	2 anos
teriflunomida	18 a 19 dias	6 meses

NA=não disponível

Tabela 3 – apêndice 1. Terapêutica imunossupressora, mecanismo de ação e risco infeccioso associado^{8,9}

Fármaco	Mecanismo de acção	Risco infeccioso associado
Globulinas anti-tímócito/anti-linfócito	promovem a sua fagocitose ou lise de células T. São utilizadas para indução da imunossupressão e para o tratamento da rejeição aguda	Linfócitos T: reativação de vírus latentes; Linfócitos B: infeção por bactérias encapsuladas.
Corticosteroides:	potentes, mas pouco seletivos; reduzem a resposta inflamatória.	infecções por bactérias, fungos (PCP), hepatite B.
Azatioprina (AZA)	Antimetabolito; inibe a síntese de DNA e RNA.	neutropenia, possível infeção por papilomavírus.
Micofenolato de mofetil (MMF)	Antimetabolito; inibe a síntese de DNA e RNA. O MMF é mais potente e seletivo que a AZA, não afetando significativamente a hematopoiese.	infecções bacterianas precoces, infeção tardia por CMV
Inibidores da calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus)	promovem o bloqueio da produção de citocinas pelas células T.	potenciadores da replicação de herpes vírus, gengivite/periodontite, infeções por microrganismos intracelulares
Inibidores da mTOR (sirolimus e everolimus)	bloqueiam a proliferação de linfócitos através da inibição de uma cinase denominada mTOR (<i>mammalian target of rapamycin</i>) e da via de sinalização da IL-2.	aumento do risco de infeção em combinação com outros agentes, reduz capacidade de cicatrização, pneumonite intersticial idiossincrásica.

AZA: azatioprina; CMV: citomegalovírus; EBV: vírus Epstein-Barr; MMF: micofenolato de mofetil; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; PCP: Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

Referências:

1. Infectious Diseases Society of America, Centers for Disease Control and Prevention. General best practice guidelines for immunization: altered immunocompetence. [consultado 2025 jan 3]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>.
2. Public Health Agency of Canada. Immunization of immunocompromised persons: Canadian immunization guide. [consultado 2025 fev 5]. Disponível em: .
3. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Australian immunisation handbook: vaccination for people who are immunocompromised. 2022. [consultado 2025 fev 5]. Disponível em: [Vaccination for people who are immunocompromised | The Australian Immunisation Handbook](#)
4. Immunisation Advisory Centre. Vaccination of special groups. [consultado 2025 fev 5]. Disponível em: <https://www.immune.org.nz/immunisation/programmes/special-groups>.
5. Visser LG. The immunosuppressed traveler. Infect Dis Clin North Am. 2012 Sep;26(3):609-24.
6. Nesbitt C, Rath L, Zhong M, Cheng AC, Butzkueven H, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: review and recommendations. Med J Aust. 2021 May;214(8):350-354.e1.
7. Narbutt J, Żuber Z, Lesiak A, Bień N, Szepietowski JC. Vaccinations in Selected Immune-Related Diseases Treated with Biological Drugs and JAK Inhibitors-Literature Review and Statement of Experts from Polish Dermatological Society. Vaccines (Basel). 2024 Jan 13;12(1):82.
8. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2019). Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, 6th edition: Elsevier Health Sciences.
9. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-879. doi:10.1111/ajt.14208