

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JOESA ROSA DA SILVEIRA

**PERFIL DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DO TACROLIMO EM PACIENTES DE
TRANSPLANTE HEPÁTICO NO HU-UFSC NOS PRIMEIROS 4 MESES PÓS-
TRANSPLANTE**

FLORIANÓPOLIS

2015

JOESA ROSA DA SILVEIRA

**PERFIL DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DO TACROLIMO EM PACIENTES DE
TRANSPLANTE HEPÁTICO NO HU-UFSC NOS PRIMEIROS 4 MESES PÓS-
TRANSPLANTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito básico para obtenção do grau de bacharelado do Curso de Graduação em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Claudia Regina dos Santos

Co-orientadora: Prof^a Luciana Maria Kerber

FLORIANÓPOLIS

2015

RESUMO

Introdução: O tacrolimo é um antibiótico macrólido que age suprimindo as respostas imune humoral e celular por meio da inibição da calcineurina. Tem sido o regime terapêutico imunossupressor mais utilizado nos transplantes de órgãos sólidos (fígado, rim e coração). Os parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo são bastante variáveis. No HU-UFSC, desde o primeiro transplante hepático em 2011 foram realizados 50 transplantes (até julho 2015).

Objetivo: Avaliar as concentrações sanguíneas do tacrolimo visando descrever o perfil de variação nos pacientes submetidos ao transplante hepático nos 4 primeiros meses pós-transplante. **Metodologia:** Análise retrospectiva por meio de consultas aos prontuários e ao Sistema Hospitalar da Divisão de Análises Clínicas considerando os primeiros 4 meses após o transplante. Foram incluídos os pacientes ainda vivos e cujos prontuários estavam disponíveis para consulta. Os dados coletados foram analisados e processados pelo programa SPSS® versão 20.0 e Excel 2010. **Resultados:** Foram analisados 24 pacientes, sendo 16 homens e 8 mulheres. A maioria dos pacientes tinha como indicação para o transplante o diagnóstico de Hepatite C (58%). A dose inicial média de tacrolimo foi de $0,133 \pm 0,032$ mg/kg/dia para ambos os gêneros. As intercorrências clínicas foram registradas para 14 pacientes e a mais descrita foi infecção (viral e bacteriana). Todos os pacientes utilizaram glicocorticoides durante o período hospitalar e ambulatorial. No primeiro mês, 42% das concentrações sanguíneas de tacrolimo estavam em níveis subterapêuticos e 33% estavam dentro da faixa de terapêutica. Para os demais meses observou-se que as concentrações ultrapassaram a margem em 65,5% no segundo mês, 50% no terceiro mês e 55,5% no quarto mês. **Conclusão:** No presente estudo foi possível reconhecer o perfil de variabilidade das concentrações sanguíneas de tacrolimo, principalmente no primeiro mês pós-transplante nos pacientes do HU-UFSC. Pode-se concluir que atingir a margem terapêutica de tacrolimo não é uma tarefa fácil frente a grande quantidade de fatores que podem alterar sua concentração sanguínea. É importante ter atenção aos possíveis fatores interferentes na tentativa de garantir a efetividade e segurança da terapia imunossupressora com tacrolimo e a qualidade de vida dos pacientes transplantados.

Palavras-chave: Transplante hepático, tacrolimo, monitoramento terapêutico, farmacocinética.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Relação entre a dose oral e concentrações sanguíneas do tacrolimo dos pacientes submetidos a transplante hepático durante os dez primeiros dias após a cirurgia. 17
- Figura 2. Diagnóstico dos pacientes para a indicação de transplante hepático no HU-UFSC. 25
- Figura 3. Relação entre dose e a primeira determinação da concentração sanguínea de tacrolimo no grupo A (n=24)..... 30
- Figura 4. Média das concentrações sanguíneas de tacrolimo disposta em grupos de acordo com os dias pós-transplante.. 31
- Figura 5. Relação dose e concentração sanguínea em um paciente no primeiro mês pós-transplante..... 32
- Figura 6. Média das concentrações sanguíneas ao longo dos 4 meses do pós-transplante.34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes submetidos a transplante hepático (n=24)....	24
Tabela 2. Intercorrências clínicas pós-transplante (n=14).....	26
Tabela 3. Medicamentos que interferem na concentração de tacrolimo utilizados pelos pacientes durante o período de internação hospitalar (n=24).....	27
Tabela 4. Número de concentrações sanguíneas/pacientes em relação a margem terapêutica no primeiro mês pós-transplante (n=198/24 pacientes).	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Substâncias que podem alterar as concentrações sanguíneas de tacrolimo.	13
Quadro 2. Protocolos das instituições brasileiras e suas margens terapêuticas recomendadas para tacrolimo.	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área sob a curva
CEPSH	Comitê de Ética envolvendo Pesquisas com Seres Humanos
CMIA	Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas
Cp _{vale}	Concentração plasmática (sanguínea) vale
CYP450	Citocromo P450
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAI	Hepatite autoimune
HCV	Vírus Hepatite C
HDA	Hemorragia digestiva alta
HU	Hospital Universitário
IL-2	Interleucina 2
LC MS	Cromatografia líquida com espectrometria de massas
MEIA	Imunoensaio enzimático de micropartículas
MELD	<i>Model end-stage liver disease</i>
RNI	Razão normalizada internacional
MT	Monitoramento terapêutico
NASH	Esteato hepatite não-alcoólica
NF-KB	Fator nuclear <i>kappa</i> B
Pgp	Glicoproteína P
pH	Potencial hidrogeniônico
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TAC	Tacrolimo
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 HISTÓRICO	9
1.2 MECANISMO DE AÇÃO	10
1.3 FARMACOCINÉTICA	10
1.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E EFEITOS ADVERSOS	12
1.5 FORMULAÇÕES: MEDICAMENTO REFERÊNCIA <i>VERSUS</i> MEDICAMENTO GENÉRICO.....	14
1.6 METODOLOGIAS DE ANÁLISE LABORATORIAL	15
1.7 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO (MT)	16
2 OBJETIVOS	21
2.1 GERAL	21
2.2 ESPECÍFICOS.....	21
3 METODOLOGIA	22
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38
APÊNDICE A –.....	43
<i>Check list</i> prontuário	43
APÊNDICE B –.....	44
Dosagens de Tacrolimo.....	44
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP	45

1 INTRODUÇÃO

Transplante é um tratamento que consiste na substituição de um órgão ou de um tecido doente de uma pessoa (chamada de receptor) por outro sadio, de um doador vivo ou falecido. O transplante tem como objetivo prolongar e melhorar a qualidade de vida (EINSTEIN, 2015).

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes, no período de janeiro a junho de 2015 foram realizados 3.770 transplantes de órgãos, sendo 835 de fígado, número menor que dos transplantes renais que correspondem a 2.664 do total realizado no país. No Brasil, o serviço de transplante hepático está disponível em 13 estados com 56 centros atuantes. Em Santa Catarina há três hospitais credenciados: Hospital Santa Isabel em Blumenau, Hospital Municipal São José em Joinville e Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, em Florianópolis (RBT, 2015).

No Brasil, como na maioria dos países, há uma legislação rigorosa para o transplante de órgãos e tecidos. Os principais tópicos são abordados na Portaria nº 2.600 que aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes, contemplando os requisitos mínimos para o credenciamento de hospitais e equipes, a permissão para uso de doador falecido, os critérios diagnósticos de morte, a forma de consentimento, a permissão para o uso de órgãos de doador vivo parente ("doador relacionado"), a restrição ao uso de órgãos de doador vivo não parente ("doador não relacionado"), a proibição de comércio de órgãos e as penalidades para as infrações (BRASIL, 2009).

Na Portaria Nº 1.160 de 29 de maio de 2006 que dispõe os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, são apresentados os critérios de gravidade do estado clínico do paciente para a necessidade do transplante hepático. Para categorizar esses critérios é utilizado o sistema MELD – *Model for end-stage liver disease* (candidatos de 12 anos ou mais) que considera três variáveis: bilirrubina sérica, creatinina sérica e razão normalizada internacional (RNI). Esse sistema é expresso em um valor numérico variando de 6 a 40 (menor a maior gravidade) e trata-se de uma estimativa de óbito se o paciente não fizer o transplante nos próximos três meses. Para o transplante pediátrico é utilizado o sistema PELD – *Pediatric end-stage liver disease* (BRASIL, 2006).

Desde 1994, quando foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), o tacrolimo tem sido usado na terapia imunossupressora, diminuindo o uso de ciclosporina, que era o imunossupressor mais utilizado antes da disponibilidade do tacrolimo. Associado ao micofenolato de mofetila, tem sido o regime terapêutico imunossupressor mais utilizado nos transplantes de órgãos sólidos (fígado, rim e coração) (MEIER-KRIESCHE; LIB;

GRUESSNER, 2006). Dentre os medicamentos da classe dos inibidores da calcineurina, o tacrolimo continua sendo o mais utilizado em cerca de 90% dos pacientes submetidos a transplante hepático (WIESNER; FUNG, 2011).

1.1 HISTÓRICO

Foi no ano de 1963 que ocorreu a primeira tentativa de transplante de fígado em humanos em Denver, Colorado, nos Estados Unidos por Thomas Starzl, quando o mesmo realizou o transplante em uma criança de três anos de idade, portadora de atresia de vias biliares. A criança foi operada e durante a cirurgia apresentou alterações da coagulação sanguínea e acabou falecendo no intraoperatório por sangramento. A segunda tentativa foi realizada também por Starzl, no mesmo ano, em um homem. Este paciente faleceu cerca de 20 dias após, em decorrência de tromboembolismo pulmonar. O mesmo aconteceu com a terceira tentativa, no oitavo dia de pós-operatório, ainda em 1963, também por Starzl (MIES, 1998). As complicações infecciosas e a rejeição crônica foram as principais causas de morte nos transplantados de fígado (MEIRELLES et al., 2015). Em 1984 foi publicado um consenso no qual foram definidas as principais indicações, contraindicações e necessidades institucionais, foi neste momento que o transplante hepático deixava de ser considerado um procedimento experimental para ser um procedimento terapêutico (MIES, 1998).

Em 1990, que Starzl et al. relataram o primeiro uso do novo imunossupressor, tacrolimo, em pacientes transplantados de fígado que apresentavam rejeição ao enxerto com o tratamento imunossupressor convencional (ciclosporina). Com o sucesso na conversão de ciclosporina por tacrolimo nesses pacientes, e demonstrada sua segurança, foram iniciados novos estudos clínicos utilizando-o como principal imunossupressor no transplante hepático. Atualmente, decorridos mais de 50 anos do primeiro transplante de fígado, realizam-se mais de 10 mil transplantes por ano no mundo. A sobrevida destes pacientes no primeiro ano é de 80 a 90% (MEIRELLES et al., 2015).

No Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), o serviço de transplante hepático está vinculado a Central de Captação, Notificação e Distribuição de Órgãos e Tecidos de Santa Catarina – SC Transplantes. Trata-se de uma gerência da Superintendência de Serviços Especiais e Regulação da Secretaria do Estado de Santa Catarina que funciona como agência executiva do Sistema Nacional de Transplantes tendo a função de coordenar as atividades de transplante em âmbito estadual (SANTA CATARINA, 2015). Desde o primeiro transplante

hepático realizado no HU-UFSC, em 26 de novembro de 2011, totalizam-se 50 transplantes (até julho de 2015).

1.2 MECANISMO DE AÇÃO

O tacrolimo é um antibiótico macrolídeo imunossupressor produzido pelo fungo do solo *Streptomyces tsukubaensis*. Ele suprime a resposta humoral (anticorpos) e a resposta celular, inibindo a ativação de linfócitos T, a proliferação dos linfócitos T-*helper* e a resposta das células B (GOODMAN, 2012). O mesmo forma um complexo que inibe a atividade da calcineurina fosfatase, conhecida também como fosfatase 2B, isso impede a desfosforilação e translocação do fator nuclear das células B ativadas (NF- κ B), do fator nuclear das células T ativadas e a transcrição de interleucina 2 (IL-2) que estimula o crescimento e diferenciação da resposta das células T. Essa interleucina é um potente catalisador inflamatório que está relacionada diretamente com a rejeição do enxerto alogênico (BAUER, 2008; VICARI-CHRISTENSEN; REPPER; BASILE, 2009; Tacrolimus. In: Drugdex®, 2015).

Estudos *in vitro* comparando a atividade da ciclosporina e do tacrolimo demonstraram que a ciclosporina tem um poder maior na atividade de inibição da calcineurina, porém o tacrolimo apresenta concentração efetiva menor que a ciclosporina na inibição da resposta imune, o que levou aos pesquisadores sugerirem que tacrolimo deve possuir algum outro mecanismo de imunossupressão (MASUDA; INUI, 2006).

1.3 FARMACOCINÉTICA

Os parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo são bastante variáveis. A biodisponibilidade oral da formulação clássica de liberação imediata é descrita com faixa entre 5 a 93%, com uma média de aproximadamente 25%. Tem baixa solubilidade em água e a sua absorção gastrointestinal pode ser variável. Normalmente a velocidade de absorção oral na maioria dos pacientes é rápida, de 0,5 a 1 hora. Além disso, um tempo de absorção de até 2 horas tem sido relatado em pacientes de transplante de fígado. Quando administrado junto às refeições principalmente com alto teor de gordura pode-se observar a diminuição da sua biodisponibilidade. Para evitar essas variações de biodisponibilidade, o tacrolimo deve ser sempre administrado de maneira regular em relação ao horário das refeições. O pH alcalino favorece a absorção do tacrolimo, sendo melhor absorvido no duodeno e no jejuno do que no estômago (STAATZ; TETT, 2004; BAUER, 2008).

O fármaco sofre metabolismo pré-sistêmico pelas isoenzimas CYP3A4 do citocromo P450 e é substrato para glicoproteína-P na mucosa intestinal (STAATZ; TETT, 2004; BAUER, 2008; VICARI-CHRISTENSEN; REPPER; BASILE, 2009).

No sangue, o tacrolimo se liga extensivamente aos eritrócitos. No plasma, está associado, principalmente com a alfa1-glicoproteína, lipoproteínas, albumina e globulinas, sendo que aproximadamente 99% do tacrolimo presente (restante) no plasma está ligado a essas proteínas plasmáticas. Atravessa a barreira placentária e é excretado através do leite materno (STAATZ; TETT, 2004).

O tacrolimo é quase que completamente eliminado por metabolismo hepático (>99%); CYP3A4 e CYP3A5 são as principais enzimas responsáveis. Existem mais de 15 metabólitos identificados do tacrolimo, porém nenhum demonstra efeito imunossupressor significativo em humanos. A maioria desses são eliminados na bile, sendo que menos de 1% do fármaco é excretado inalterado nas fezes e urina (STAATZ; TETT, 2004; BAUER 2008). A CYP3A4 está presente no fígado e intestino de todos os indivíduos e a CYP3A5 é polimorficamente expressa no fígado, intestino delgado e rins de indivíduos que apresentam o alelo CYP3A5 * 1 (DAI; HEBERT; SHEN, 2006). A possibilidade de metabolização diferenciada em determinados indivíduos que expressam este alelo, não têm sido considerada no ajuste da dose para o tacrolimo, embora haja uma base genética considerável para esta variabilidade interindividual. Indivíduos que expressam CYP3A5 funcional (portadores do alelo CYP3A5 * 1) são considerados metabolizadores extensivos e requerem aproximadamente o dobro da dose inicial (NIIOKA; KAGAYA; SAITO, 2015). Estima-se que a genética possa ser responsável por uma variabilidade de 20 a 95% da biodisponibilidade e efeito do fármaco (STAATZ et al., 2010).

Em relação a raça e etnias, pacientes afro-americanos exigem maior dose (mg/kg) de tacrolimo do que pacientes caucasianos para atingir concentrações sanguíneas semelhantes. A concentração máxima de tacrolimo e a biodisponibilidade absoluta foram menores em afro-americanos do que nos indivíduos brancos. As diferenças entre grupos étnicos podem ser resultantes da expressão CYP3A4 intestinal ou da atividade da glicoproteína-P (STAATZ; TETT, 2004; MARE-BREDEMEIJER; METSELAAR, 2012).

O tamanho do enxerto também influencia a depuração do fármaco. Quando o enxerto possui um tamanho reduzido, conseqüentemente a depuração total de tacrolimo também reduz. Uma vez que o enxerto adquire um volume maior durante o pós-transplante, a depuração de tacrolimo também é afetada, aumentando (STAATZ; TETT, 2004; MASUDA; INUI, 2006). A má função hepática pode reduzir a depuração de tacrolimo em até dois terços e aumentar o tempo de meia-vida em três vezes. O tempo de isquemia e reperusão após a cirurgia de um fígado transplantado também pode alterar a depuração (STAATZ; TETT,

2004). A média dos parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo para todos os tipos de transplante é: depuração de 0,06 L/h/kg, volume de distribuição de 1 L/kg e tempo de meia-vida de eliminação de 12 horas em adultos (BAUER, 2008).

As características do órgão do doador podem influenciar a farmacocinética do tacrolimo. Em 118 pacientes que receberam transplante de fígado, a média das dosagens de tacrolimo foi menor nos pacientes cujos doadores foram indivíduos com ≥ 65 anos do que de doadores entre 10-25 anos. Esse resultado deve-se possivelmente a diminuição da capacidade metabólica nos fígados de indivíduos com mais idade (TEPERMAN et al, 1998).

Não eram observados efeitos específicos de gênero sobre o perfil farmacocinético do tacrolimo (STAATZ; TETT, 2004). No entanto, estudos mais recentes em receptores de transplante de rim, demonstraram que a área sob a curva (AUC_{0-12}) mostrou uma considerável variação interindividual após a primeira dose oral de tacrolimo. Foram relatados valores significativamente menores da AUC em mulheres do que em homens ($p < 0,05$) evidenciando a necessidade de maior dose inicial para as mulheres (VELICKOVIC-RADOVANOVIC et al., 2011). No estado de equilíbrio, não houve diferença estatisticamente significativa na variabilidade da concentração sanguínea dos valores da AUC_{0-12} entre os pacientes em função do sexo (VELICKOVIC-RADOVANOVIC et al., 2014).

Diante do exposto é possível observar que as variações na farmacocinética do tacrolimo, não são apenas relacionadas a genética, mas também às características do doador do órgão, do tempo pós-transplante e do tamanho do enxerto.

1.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E EFEITOS ADVERSOS

Como o tacrolimo é metabolizado extensivamente pelas isoenzimas CYP3A4, as substâncias que são inibidoras ou indutoras desse sistema enzimático podem aumentar ou diminuir as concentrações sanguíneas do fármaco. O Quadro 1 apresenta uma síntese de substâncias que influenciam na concentração sanguínea do tacrolimo.

Quadro1. Substâncias que podem alterar as concentrações sanguíneas de tacrolimo.

Aumento	Redução
<ul style="list-style-type: none"> - Agentes antifúngicos: fluconazol, voriconazol, cetoconazol, itraconazol, e clotrimazol; - Bloqueadores dos canais de cálcio: diltiazem, nifedipina, nicardipina, verapamil; - Antibióticos macrolídeos: eritromicina, claritromicina e troleandomicina; - Medicamentos pró-cinéticos: metoclopramida e cisaprida; - Inibidores da protease: indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, e atazanavir; - Suco de toranja. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital; - Rifamicinas: rifampicina e rifabutina; - Antiácidos; - Glicocorticoides; - Erva de São João.

Fonte: (BAUER, 2008; VICARI-CHRISTENSEN; REPPER; BASILE, 2009). Elaborado pela autora, 2015.

Os efeitos adversos associados ao tacrolimo incluem principalmente nefrotoxicidade, neurotoxicidade, diabetogênese, distúrbios gastrointestinais, hipertensão arterial, infecções e complicações malignas. A nefrotoxicidade, neurotoxicidade, diabetogênese, distúrbios gastrointestinais e infecções ocorrem mais frequentemente ou de forma mais severa com altas concentrações sanguíneas do fármaco. Por seu potencial nefrotóxico, outros medicamentos com o mesmo potencial não devem ser utilizados concomitantemente, como por exemplo: aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina B, cisplatina e anti-inflamatórios não esteroidais. Os efeitos adversos ocorrem de maneira mais frequente nos primeiros meses após o transplante e tendem a diminuir de acordo com a diminuição da concentração sanguínea de tacrolimo (STAATZ; TETT, 2004)

1.5 FORMULAÇÕES: MEDICAMENTO REFERÊNCIA *VERSUS* MEDICAMENTO GENÉRICO

A terapia medicamentosa imunossupressora apresenta custos elevados. Essa situação tem levado ao desenvolvimento de medicamentos genéricos, que são considerados semelhantes em termos de qualidade, segurança e eficácia em relação aos medicamentos referência. No entanto, a substituição de medicamentos referência para genérico com um índice terapêutico estreito, como imunossupressores, deve ser realizada com cautela (TAUBE et al., 2014). Uma análise de custos financeiros realizado por Mcdevitt-potter et al. (2011) em pacientes submetidos a transplante de fígado, rim e múltiplo de órgãos, chegaram aos custos médios mensais de U\$ 645 para medicamento referência e U\$ 593 para genérico.

Em um estudo realizado por Spence et al. (2012), foi relatado que 29 receptores de transplante hepático que trocaram para a formulação genérica seis meses pós-transplante, apresentaram concentrações sanguíneas de $6,5 \pm 1,53$ ng/mL antes da conversão e $6,98 \pm 2,14$ ng/mL após a conversão ($p=0,279$). Não houve casos de rejeição aguda comprovada por biópsia e nem óbitos.

Em uma meta análise realizada por Molnar et al. (2015), apenas três dos 12 estudos relataram critérios de bioequivalência para tacrolimo genérico. Todos os três foram ensaios clínicos randomizados e conduzidos em transplantes de rim. Em relação aos efeitos adversos, não houve diferença significativa quando observado o potencial de dano renal comparado a concentração de creatinina sérica entre indivíduos que receberam medicamento referência ou genéricos em qualquer um dos estudos descritos.

É possível observar que não há diferença significativa entre a utilização de tacrolimo genérico e referência no que diz respeito às concentrações sanguíneas e o aparecimento de efeitos adversos. Desta forma a intercambialidade pode ser realizada, no entanto é necessário acompanhamento, principalmente, quando houver a troca do medicamento referência para o genérico (TAUBE et al., 2014).

Após consulta junto ao Serviço de Farmácia, atualmente no HU, são padronizados os medicamentos Prograf® Janssen-Cilag Farmacêutica 5 mg (referência) e tacrolimo 1 mg genérico da indústria Libbs Farmacêutica.

1.6 METODOLOGIAS DE ANÁLISE LABORATORIAL

O tacrolimo possui elevada concentração nas hemácias, por esta razão as determinações são realizadas em amostras de sangue total, sendo reconhecidas duas metodologias: enzimaímmunoensaio e cromatografia líquida com espectrometria de massas (LC-MS). A determinação de rotina de tacrolimo tem sido dominada majoritariamente pela técnica de imunoensaio de micropartículas (MEIA). A utilização da cromatografia líquida de alta eficiência convencional iniciou como metodologia de determinação, porém a molécula de tacrolimo possui um pobre espectro de absorção no ultravioleta, devido a isso, a técnica utilizada atualmente é LC-MS (WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009).

Os imunoensaios oferecem flexibilidade operacional e relativa facilidade de incorporação em sistemas de automação já existentes. No entanto, o custo dos reagentes é relativamente elevado e muitos ensaios têm desempenho limitado, quando se trata de sensibilidade analítica e especificidade. Os imunoensaios são suscetíveis a interferências como reação cruzada com outras substâncias e metabólitos, reação com anticorpos heterófilos e influência de fatores endógenos, como hematócrito ou albumina (ANNESLEY et al., 2013; SHIPKOVA et al., 2014).

O método de LC-MS oferece especificidade e sensibilidade analítica bastante favorável. No entanto, há desvantagens tais como custos dos instrumentos, falta de automação, suporte técnico 24h e necessidade de profissionais aptos e qualificados, inviabilizando sua implantação em laboratórios de pequeno porte. Atualmente, é a metodologia de referência (padrão ouro) para a dosagem do tacrolimo. A técnica também tem sido mostrada isenta de muitos fatores que interferem negativamente nos imunoensaios como, por exemplo, os metabólitos do tacrolimo e anticorpos heterófilos. Porém, há uma necessidade de padronização em termos de metodologia (extração, calibração, coluna analítica, cromatografia, instrumentação). Esse nível de padronização representa um grande avanço em relação aos imunoensaios (ANNESLEY et al., 2013).

Diferenças são observadas por esses métodos analíticos para determinação do tacrolimo. Além das discrepâncias de valores das concentrações observadas por essas metodologias, há também alguns interferentes que afetam essas técnicas. Valores reduzidos de hematócrito (<30%) têm sido observados como sendo a causa de concentrações de tacrolimo falsamente elevadas (10-40%) nos imunoensaios, uma superestimação quando comparados MEIA e LC-MS. Por outro lado, o aumento do hematócrito pode resultar em subestimação de concentrações de tacrolimo entre 0 e 20%. Observações semelhantes foram feitas para as concentrações diminuídas de albumina (<3,0

g/dL), resultando em um desvio positivo para as concentrações de tacrolimo determinadas por MEIA. Essas interferências não foram observadas utilizando as técnicas mais recentes como imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA) (WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009; AGRAWAL et al., 2014).

As variações técnico-laboratoriais da determinação das concentrações sanguíneas também são um desafio no ajuste da dose, pois o resultado obtido para as concentrações sanguíneas do tacrolimo é diferente de acordo com métodos utilizados para seu monitoramento (MASUDA; INUI, 2006; WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009).

Portanto, torna-se necessário a padronização da técnica para a dosagem de tacrolimo de acordo com os custos, a demanda na rotina e a estrutura laboratorial. Essa padronização da metodologia seria capaz de comparar os resultados de pacientes entre laboratórios clínicos e propiciar o ajuste de dose do medicamento de forma otimizada sem sub ou superestimacões, além de garantir a efetividade da terapia dos pacientes.

1.7 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO (MT)

O monitoramento terapêutico é utilizado em serviços farmacêuticos para melhorar a assistência ao paciente. Foi introduzido pela primeira vez na prática clínica no início do ano de 1970. O MT é a medida da concentração do fármaco em intervalos específicos, a fim de manter uma concentração relativamente constante do fármaco na corrente sanguínea. Os medicamentos que são monitorados tendem a ter uma margem terapêutica estreita. A manutenção do estado de equilíbrio não é tão simples e não ocorre com a administração de uma dose padrão do medicamento. Cada indivíduo irá absorver, metabolizar, eliminar o fármaco de uma maneira diferente em relação a sua idade, estado geral de saúde, genética, e também interferência de outros medicamentos. Estas variáveis podem mudar ao longo do tempo e também dia após dia (GUNDARAPU et al., 2012).

A falta de correlação entre a dose oral diária de tacrolimo e a sua concentração sanguínea é um importante fator que justifica a utilização do MT (MASUDA; INUI, 2006; WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009). A maioria dos centros de referência de transplante utiliza as concentrações sanguíneas mínimas ($C_{p_{vale}}$) que correspondem a coleta ocorrer entre 11,5 – 12h após a administração do medicamento quando o mesmo é administrado de 12 em 12h (SCHIFF; COLE; CANTAROVICH, 2007). A área sob a curva (AUC) é considerada o melhor marcador da exposição ao fármaco, um indicador da

biodisponibilidade de uma substância presente no organismo (KAHAN et al., 2002; BAUER, 2008) porém trata-se de uma variável difícil de quantificar por motivos financeiros e práticos. Para o tacrolimo a correlação entre $C_{p_{vale}}$ e AUC_{0-12h} é melhor durante a fase inicial do pós-transplante (primeiro mês) do que mais tarde (WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009).

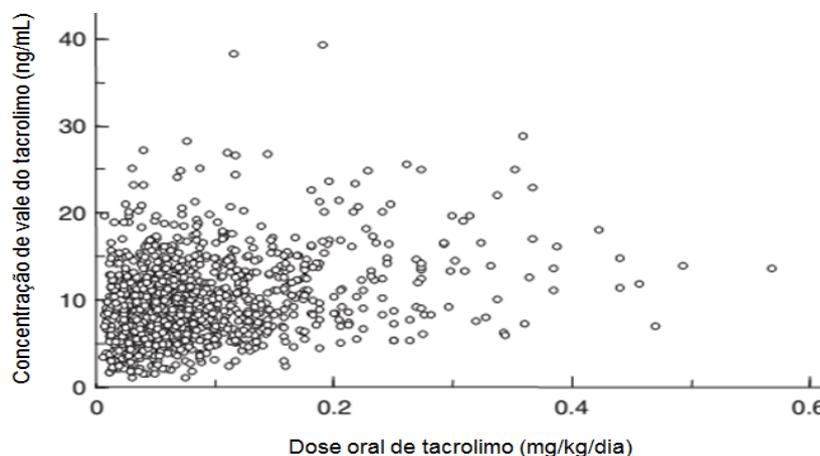
Diversos fatores podem influenciar a $C_{p_{vale}}$. A concentração mínima de manhã pode ser diferente da concentração mínima da noite. A $C_{p_{vale}}$ normalizada tende a aumentar com o tempo de pós-transplante (WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009).

As recomendações para as margens terapêuticas nas fases do pós-transplante de acordo com consensos internacionais de imunossupressão consideram $C_{p_{vale}}$: no primeiro mês entre 10 e 20 ng/mL; de 1 a 3 meses, entre 5 e 15 ng/mL; e após os 3 meses, entre 5 e 10 ng/mL (BUSUTTIL et al., 1996; STAATZ; TETT, 2004; WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009).

Um estudo multicêntrico prospectivo realizado por Ventakaranaman (2001) demonstrou uma relação significativa entre o aumento das concentrações de tacrolimo com um risco menor de rejeição aguda e aumento da incidência de efeitos adversos ($p=0,046$).

Entretanto a literatura mostra que mesmo existindo uma faixa terapêutica esperada, alcançá-la pode não ser uma tarefa fácil. O estudo de Masuda e Inui (2006) ilustra essa variabilidade da relação entre a dose oral do tacrolimo e a concentração sanguínea. (Figura 1).

Figura 1. Relação entre a dose oral e concentrações sanguíneas do tacrolimo dos pacientes submetidos a transplante hepático durante os dez primeiros dias após a cirurgia.



Fonte: adaptado de Masuda e Inui (2006).

Considerando que a frequência de rejeição celular aguda é superior em pacientes com a concentração abaixo da margem terapêutica logo após o transplante, a efetividade da terapia imunossupressora com tacrolimo imediatamente após o transplante hepático é de extrema importância clínica (MASUDA; INUI, 2006; SCHIFF; COLE; CANTAROVICH, 2007; WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009). Já a relação entre concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimo e toxicidade é melhor estabelecida (WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009). A variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos faz com que a uniformização da dose aumente o risco de falha terapêutica e o surgimento de efeitos adversos. Portanto, superar essa grande variação na farmacocinética é uma etapa crítica para a sobrevivência do enxerto após transplante, evitando a sub e a sobre imunossupressão. O monitoramento tem como objetivo assegurar que as concentrações sanguíneas do fármaco permaneçam dentro da sua margem terapêutica para que seja evitado o risco de rejeição do enxerto e também o risco de toxicidade. O grande desafio é estabelecer qual o regime terapêutico a ser proposto inicialmente, pois o monitoramento permite apenas um acompanhamento das concentrações sanguíneas após o início da farmacoterapia. De acordo com a resposta do paciente ao medicamento, é de responsabilidade da equipe clínica fazer os ajustes de dose, se necessário, conferindo a efetividade e segurança do tratamento (STAATZ; TETT, 2004; MOHAMMADPOUR; ELYASI; VAHDATI, 2011).

Mesmo com evidências comprovadas de que as variações genéticas influenciam nos parâmetros farmacocinéticos, o MT do tacrolimo continua sendo a única ferramenta a fim de garantir eficácia, prevenir eventos adversos, ou suspeitar de influências farmacogenéticas inesperadas.

No HU, há um protocolo elaborado pela equipe multiprofissional do transplante hepático que contempla os principais processos que o paciente é submetido, durante o pré, intra e pós-transplante (acompanhamento pré-operatório, conscientização, vacinas que devem ser feitas, rotina e orientações para centro cirúrgico, para UTI, para clínica cirúrgica e por fim orientações de alta hospitalar e acompanhamento ambulatorial). O protocolo utilizado pela instituição é baseado no Protocolo do Hospital Mount Sinai, Nova Iorque, EUA (GUNTHER, 2015).

A margem terapêutica utilizada pelo HU, segundo o protocolo, é que seja monitorada $C_{p\text{vale}}$, sendo o desejável entre 8 – 12 ng/mL no primeiro mês pós-transplante, de 6 – 8 ng/mL no segundo mês, e de 4 – 6 ng/mL a partir do terceiro mês. A dosagem de tacrolimo é solicitada durante a internação e após a alta. Inicialmente, no ambulatório do pós-transplante, as consultas são semanais durante o primeiro mês, após quinzenais no

segundo mês e mensais após o terceiro mês. A partir do terceiro mês, quando é marcado o retorno é solicitado novamente a dosagem de tacrolimo e conforme as condições clínicas do paciente, é remarcada a consulta a cada 2 meses. Os pacientes iniciam tacrolimo após serem extubados, na UTI, se estiverem em condições clínicas (sem infecção significativa ou insuficiência renal) inicialmente em associação ao micofenolato e glicocorticoide. As concentrações sanguíneas são ajustadas conforme o período do pós-transplante e as condições clínicas do paciente. Para a realização do ajuste de tacrolimo é considerado a bioquímica hepática, a presença de rejeição e a presença ou não de infecções (GUNTHER, 2015).

Em busca na literatura, foram encontrados os protocolos utilizados pelas instituições brasileiras. Pode-se observar variações entre as margens terapêuticas estabelecidas em cada protocolo, observa-se que não há uma padronização em relação a margem terapêutica de tacrolimo (Quadro 2).

A faixa terapêutica de tacrolimo é compreendida entre 5 a 20 ng/mL e pode variar de acordo com os meses do pós-transplante (STAATZ; TETT, 2004; WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009). De acordo com o levantamento dos protocolos utilizados, é possível observar que a margem terapêutica é dividida por meses e que ao longo dos meses ele se torna mais estreita, apenas o protocolo do Hospital Albert Einstein não define diferentes margens terapêuticas em função do período pós-transplante. A diminuição da margem terapêutica tem como objetivo de controlar as concentrações para que o paciente não se exponha a eventos adversos e nem efeitos tóxicos mesmo depois de certo período pós-transplante, já que a terapia imunossupressora com tacrolimo é duradoura. Constata-se também que não existe uma padronização em relação a margem terapêutica de tacrolimo. Os protocolos são relativamente recentes e publicados praticamente no mesmo período de 2011 a 2012. Os protocolos são ferramentas de trabalho que visam padronizar o serviço dentro de uma instituição. Durante o levantamento foi observado que os protocolos não haviam referências bibliográficas registradas que contribuíssem para sua elaboração.

Quadro 2. Protocolos das instituições brasileiras e suas margens terapêuticas recomendadas para tacrolimo.

Protocolos Instituições	Margem Terapêutica	Ano
Hospital Universitário Walter Cantídio – Ceará	1º mês: 8 – 12 ng/mL 2º mês: 8 – 10 ng/mL 3º ao 5º mês: 6 – 8 ng/mL > 6º mês: 4 – 6 ng/mL	2012
Hospital das Clínicas FMRP – USP	0 a 15 dias: 10 – 15 ng /mL 15 a 6 meses: 9 – 10 ng/mL > 6 meses: 5 – 7 ng/mL	2012
Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina	1º mês: 12 – 15 ng/mL 2º mês: 10 – 12 ng/mL > 3º mês: 8 – 10 ng/mL	2012
Hospital Israelita Albert Einstein	5 – 10 ng/mL	2011
Ministério da Saúde	0 – 6 meses: 7 – 10 ng/mL > 6 meses: 5 – 7 ng/mL	2011
HU-UFSC	1º mês: 8 – 12 ng/mL 2º e 3º mês: 6 – 8 ng/mL > 3º mês: 4 – 6 ng/mL	2011

Fonte: elaborado pela autora, 2015.

Considerando a importância do tacrolimo na terapia imunossupressora do transplante hepático, este trabalho tem como proposta a realização de uma análise retrospectiva das concentrações sanguíneas do tacrolimo dos pacientes submetidos a transplante hepático no HU-UFSC, bem como descrever o perfil de variação na farmacocinética desse medicamento.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Realizar uma análise retrospectiva das concentrações sanguíneas do tacrolimo e descrever o perfil das mesmas nos pacientes submetidos ao transplante hepático no HU-UFSC nos primeiros quatro meses pós-transplante.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil demográfico dos pacientes incluindo idade, peso, gênero e indicação para o transplante;
- Levantar informações relacionadas a administração do tacrolimo (regime terapêutico);
- Obter informações relacionadas às intercorrências no pós-operatório;
- Verificar nas prescrições dos pacientes a existência de medicamentos que reconhecidamente interferem na concentração de tacrolimo;
- Verificar as concentrações sanguíneas do tacrolimo, bem como o horário da última dose e da coleta;
- Tabular os dados obtidos e analisá-los;
- Confrontar as informações obtidas com as descritas na literatura.

3 METODOLOGIA

Realizou-se estudo retrospectivo em prontuários e nos dados do Sistema Hospitalar da Divisão de Análises Clínicas dos pacientes do HU-UFSC submetidos a transplante de fígado, no período de novembro de 2011 a julho de 2015. Durante esse período foram realizados 50 transplantes hepáticos. Foram incluídos os pacientes que no momento da coleta de dados permaneciam vivos, que receberam tacrolimo como terapia imunossupressora e que possuíam os prontuários disponíveis para a consulta, totalizando, então, 24 pacientes. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) sob parecer número 1.334.193 (ANEXO A).

Foi utilizado o *Check list* de prontuário (APÊNDICE A) para registro das seguintes informações: idade, gênero, peso, morbidade relacionada a necessidade do transplante, data do transplante, data e horário do início da terapia com tacrolimo, dose diária e regime terapêutico, medicamentos que reconhecidamente interferem na concentração do tacrolimo e intercorrências clínicas do pós-transplante coletadas de acordo com o registro dos profissionais da equipe de transplante. Para a coleta dos dados laboratoriais: data e horário de coleta registrado pelo laboratório, no momento da entrada da amostra, e a concentração sanguínea, por um período de 120 dias pós-transplante. Utilizou-se uma tabela padronizada (APÊNDICE B) para facilitar a organização da informação coletada.

A determinação das concentrações sanguíneas de tacrolimo no Laboratório de Análises Clínicas é realizada pelo setor de imunologia por método de imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA – Siemens e Abbott) nas segundas e quintas-feiras. Há um plantão, caso necessário em outros dias, para dosagens dos pacientes internados. A amostra utilizada é sangue total (200 μ L) coletado com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). A faixa de detecção do método é de 2 – 30 ng/mL. A metodologia não sofre interferência pelo hematócrito, substâncias endógenas e nem outros medicamentos (SIEMENS, 2008; ABBOTT, 2009). Apresenta precisão dentro dos limites aceitáveis de acordo com a RDC 27/2012, que estabelece os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos (BRASIL, 2012).

Os dados foram tabulados em planilhas do Excel 2010 (Microsoft Office) para organização e para realização da avaliação descritiva relacionadas às variáveis qualitativas. Posteriormente realizou-se avaliação das variáveis quantitativas buscando acompanhar o perfil relacionando essencialmente a dose administrada com a concentração sanguínea. Para obtenção de média, desvio padrão e confecção de gráficos foi utilizado o programa Excel 2010 e para análise estatística foi utilizado o programa SPSS® 20.0. Realizou-se teste

t para as variáveis idade, gênero e peso. As concentrações nos diferentes momentos de tratamento foram avaliadas por análise de variância utilizando o Teste *Holm-Sidak* (para distribuição normal) e Teste *Dunn* (distribuição não normal).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 24 pacientes incluídos na pesquisa, 16 eram homens e 8 eram mulheres, dos quais a síntese dos dados demográficos pode ser observada na Tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes submetidos a transplante hepático (n=24).

	Total (média ± DP)	Masculino (média ± DP)	Feminino (média ± DP)	Significância entre grupos (p)
Idade (anos)	48,3 ± 17,6	51,6 ± 23,7	44,9 ± 18,6	0,387
Peso (kg)	68,1 ± 14,0	74,8 ± 10,8	61,5 ± 11,4	0,010
Dose inicial TAC (mg/kg/dia)	0,133 ± 0,032	0,126 ± 0,033	0,140 ± 0,027	0,374

DP = desvio padrão. TAC = tacrolimo.

Fonte: elaborado pela autora, 2015.

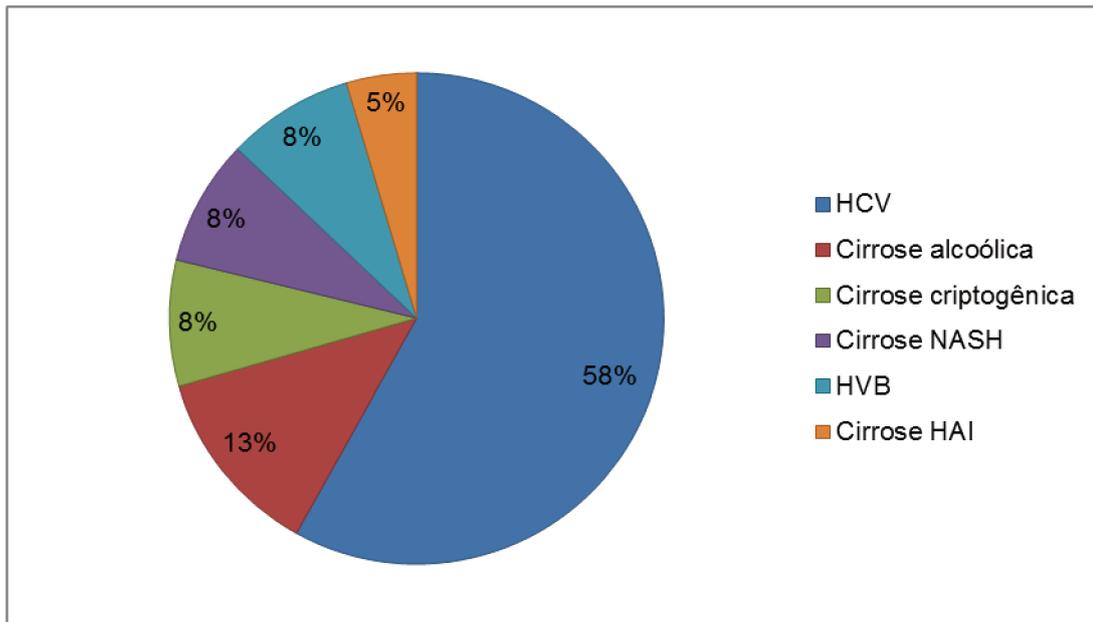
Dos pacientes submetidos a transplante hepático, observa-se a predominância do gênero masculino (67%). A média de idade de ambos os gêneros é de 48,3 ± 17,6 anos, sem diferença significativa entre os grupos. O peso (kg) foi estatisticamente maior nos homens em relação as mulheres, este achado é esperado pois normalmente a população masculina apresenta maior peso quando comparado a população feminina, porém quando observada a dose inicial para os dois gêneros, constatamos uma maior dose em mulheres (0,140 ± 0,027 mg/kg/dia). Um fator para justificar esse resultado é que o ajuste de dose inicial pode ser realizado também de acordo com as apresentações disponíveis do tacrolimo no hospital.

A dose inicial de tacrolimo (mg/kg/dia) foi de 0,133 ± 0,032 não havendo diferenças significativas entre homens e mulheres. Para tacrolimo, a dose inicial é estipulada pelo peso do paciente, isso impõe uma limitação na terapia imunossupressora já que a dose inicial estabelecida não possui relação com as concentrações sanguíneas medidas no estado de equilíbrio. A dose inicial preconizada pela instituição é de 0,05 – 0,1 mg/kg/dia. De acordo com protocolo do Ministério da Saúde a dose inicial pode compreender de 0,1 – 0,3 mg/kg/dia (BRASIL, 2011). O resultado da dose inicial média desse estudo encontra-se um

pouco acima do intervalo proposto pelo HU-UFSC, mas dentro da faixa estabelecida no protocolo disponibilizado pelo Ministério da Saúde.

Os resultados de morbidade para a indicação do transplante hepático constam na Figura 2.

Figura 2. Diagnóstico dos pacientes para a indicação de transplante hepático no HU-UFSC.



HCV = Hepatite C. **NASH** = Esteato hepatite não-alcoólica. **HVB** = Hepatite B. **HAI** = Hepatite Autoimune.

Fonte: elaborado pela autora, 2015.

A maioria dos pacientes que realizaram a cirurgia tinha como indicação para o transplante, hepatite C (58%), seguido de cirrose alcóolica (13%). Em contrapartida, num estudo realizado na China por Jia et al. (2014) a maior indicação para transplante foi de infecção pelo vírus da hepatite B (59,6%). Em outro estudo feito por Venkataramanan et al. (2001), nos Estados Unidos, observou-se um perfil diferente, 35% tinham como diagnóstico para realizar o transplante por cirrose pós-necrótica, 18,2% hepatite C, 18,2% cirrose alcoólica, 10,8% cirrose criptogênica e 4,5% de hepatite B.

A transmissão da hepatite C encontra-se relativamente estável no Brasil, em termos de número de casos novos diagnosticados por ano, no período entre 2004 e 2014, com exceção do ano de 2013, que mostrou um aumento de 49% em relação ao número médio de casos notificados entre 2004 e 2014. As regiões Sudeste e Sul concentram 86% dos casos notificados de hepatite C no Brasil (BRASIL, 2015). Essa informação permite inferir

que a amostra desse estudo está de acordo com os dados epidemiológicos dos últimos anos.

Dos 24 pacientes, 7 (29,2%) pacientes iniciaram tacrolimo 48 horas após transplante e 17 (70,8%) iniciaram após 24 horas. De acordo com o consenso europeu, o início da terapia com tacrolimo deve ser feito em até 24 horas após o transplante (WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRNET, 2009), não foi encontrado nenhuma evidência bibliográfica a respeito do tempo de início de tacrolimo com eventos adversos, rejeição ou toxicidade. De acordo com a informação obtida junto a equipe de transplante do HU-UFSC o início da administração de tacrolimo ocorre após os pacientes serem extubados na UTI, se tiverem condições clínicas (sem infecção significativa ou piora da função renal).

As intercorrências clínicas pós-transplante foram coletadas de acordo com o registro no prontuário do paciente pela equipe profissional. A maioria dos pacientes apresentaram intercorrências clínicas, tendo sido registradas em 14 (58,3%) pacientes. As mais descritas foram infecções (virais e bacterianas) (45,8%), rejeições agudas (25%) e piora da função renal (16,6%) (Tabela 2).

Tabela 2. Intercorrências clínicas pós-transplante (n=14).

Intercorrências	Número de pacientes
Infecções	12
Rejeições agudas	6
Alteração da função renal	4
Diabetes mellitus	2
HDA/Varizes esofágicas	2
Recidiva HCV	2
Outras	7

Outras: Osteopenia, anemia hemolítica, citopenia, depressão, estenose via biliar, esteato hepatite, crises convulsivas.

HDA = Hemorragia digestiva alta

HCV = Vírus hepatite C

Fonte: elaborado pela autora, 2015.

Em um estudo realizado por Jia et al. (2014), que avaliou os eventos adversos relacionados ao tacrolimo em pacientes submetidos a transplante de fígado (n=235), foi observado uma predominância de eventos de rejeição do enxerto em 38 pacientes, seguido de infecções em 55 pacientes e insuficiência renal (considerado como creatinina sérica \geq 130 $\mu\text{mol/L}$) em 7 pacientes. Neste trabalho, no HU, as principais intercorrências clínicas no pós-transplante observadas foram infecções (virais e bacterianas) (45,8%), que podem estar relacionadas com a própria combinação de terapia imunossupressora (glicocorticoide, micofenolato e tacrolimo) proporcionando uma diminuição na resposta imune do paciente, visto que é esse o seu principal objetivo para evitar a rejeição do enxerto, porém um desequilíbrio ou uma super imunossupressão (como por exemplo concentrações elevada de tacrolimo) podem expor o paciente ao risco de infecções. A taxa de rejeição aguda em 25% dos pacientes pode estar relacionada a uma resposta imunológica do mesmo frente a alguma falha da terapia imunossupressora (STAATZ; TETT, 2004; MASUDA; INUI, 2006) e a piora da função renal (16,6%), pode ser em decorrência da terapia imunossupressora com tacrolimo, pois é sabido que uma das principais reações adversas do medicamento é nefrotoxicidade (STAATZ; TETT, 2004; BAUER, 2008).

Os medicamentos que reconhecidamente interferem na concentração de tacrolimo e que foram utilizados pelos pacientes durante o período de internação hospitalar pós-transplante foram registrados, como é possível observar na Tabela 4.

Tabela 3. Medicamentos que interferem na concentração de tacrolimo utilizados pelos pacientes durante o período de internação hospitalar (n=24).

Medicamento	Número de pacientes em uso
Glicocorticoides	24
Fenitoína	1
Fluconazol	1

Fonte: elaborado pela autora, 2015.

Vários medicamentos são reconhecidos como interferentes na concentração sanguínea do tacrolimo (Quadro 1) como por exemplo os glicocorticoides, os quais podem diminuir essas concentrações (VICARI-CHRISTENSEN; REPPER; BASILE, 2009) e que foram utilizados por todos os pacientes durante o período hospitalar e ambulatorial. Dois pacientes utilizaram juntamente com tacrolimo medicamentos que podem interferir na sua

concentração, fluconazol que pode aumentar sua concentração e fenitoína que pode diminuir.

Nesse trabalho, não foi realizado nenhum comparativo e nenhuma correlação entre a utilização dos medicamentos frente a variabilidade da concentração sanguínea de tacrolimo, pelo fato do registro realizado envolver a presença do medicamento na prescrição, sem levar em consideração o regime terapêutico.

Foram coletadas a partir da consulta ao Sistema de Divisão de Análises Clínicas um total de 441 determinações sanguíneas ao longo dos 120 dias pós-transplante. Dessas, foram desconsideradas 45 resultados pois foram coletadas em horário inadequado (fora da $C_{p_{vale}}$) totalizando por fim, 396 resultados. As concentrações coletadas fora da $C_{p_{vale}}$ podem propiciar um ajuste de dose de tacrolimo errôneo, visto que é necessário a coleta no intervalo de 30 minutos ou imediatamente antes da próxima administração do medicamento, pois é na $C_{p_{vale}}$ que há a correlação com AUC, ou seja, a quantidade do fármaco biodisponível no organismo. É importante a conscientização da coleta da amostra do paciente para a determinação de tacrolimo no horário correto, respeitando o tempo necessário para a obtenção da $C_{p_{vale}}$, assim como o registro do horário de coleta e o horário da última dose tomada pelo paciente, que devem estar presentes no laudo para dar confiabilidade ao resultado expresso pelo laboratório. A coleta em horário inadequado compromete o ajuste de dose de tacrolimo, inviabilizando o monitoramento (BAUER, 2008; WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009).

Para uma melhor análise, as concentrações sanguíneas do primeiro mês pós-transplante foram divididas em 3 grupos: grupo A, primeiros 10 dias pós-transplante; grupo B, 10 a 20 dias e grupo C, 20 a 30 dias.

No primeiro mês pós-transplante foram inicialmente avaliados nos grupos (A, B e C) o número de determinações que não atingiram a margem terapêutica ($C_{p_{vale}}$) (<8 ng/mL), o número dentro da margem (8 – 12 ng/mL), e o número maior que a margem (> 12 ng/mL), respectivamente de acordo com o protocolo utilizado pela instituição (Tabela 4).

Tabela 4. Número de concentrações sanguíneas/pacientes em relação a margem terapêutica no primeiro mês pós-transplante (n=198/24 pacientes).

	< 8 ng/mL (n pacientes)	8 – 12 ng/mL (n pacientes)	> 12 ng/mL (n pacientes)	Total
Grupo A 10 dias pós-Tx	38 (20)	16 (3)	4 (1)	58 (24)
Grupo B 10 a 20 dias pós-Tx	18 (5)	34 (12)	23 (7)	75 (24)
Grupo C 20 a 30 dias pós-Tx	27 (3)	15 (10)	23 (11)	65 (24)

Tx = Transplante

Fonte: elaborado pela autora, 2015.

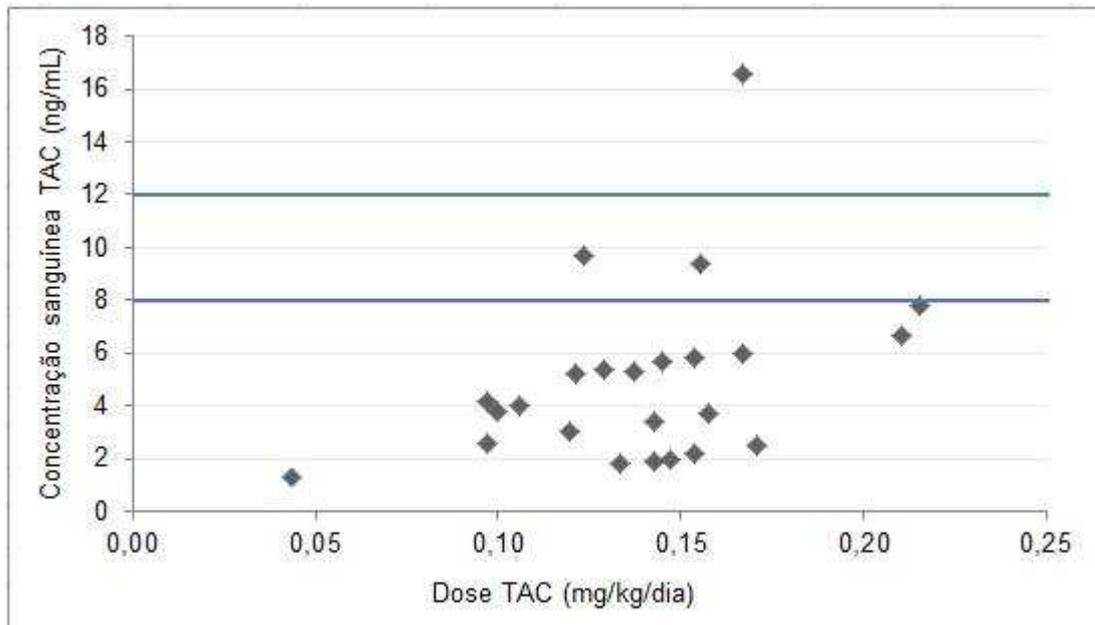
Observa-se que nos 10 primeiros dias pós-transplante (grupo A), 65,5% das concentrações não atingiram a margem terapêutica, apenas 27,6% das concentrações estavam dentro do intervalo terapêutico e 6,9% haviam ultrapassado. No grupo B, a predominância foi de concentrações sanguíneas dentro da margem terapêutica, 45,3%, 24% ainda não estavam dentro da margem terapêutica e 30,7% a ultrapassaram. Já no grupo C, 35,4% das concentrações ultrapassou a margem. Dentro do limite terapêutico encontraram-se 23,1% e 41,5% ainda estavam em níveis subterapêuticos.

O período inicial pós-transplante é bastante crítico. É nesse momento que as concentrações sanguíneas estão suscetíveis a maior variabilidade. A utilização de glicocorticoides em altas doses que resultam na diminuição da concentração sanguínea de tacrolimo (BAUER, 2008; VICARI-CHRISTENSEN; REPPER; BASILE, 2009), a recém inserção de um novo enxerto que ainda não está totalmente apto as condições fisiológicas como por exemplo a metabolização de substâncias (STAATZ; TETT, 2004), além de toda a condição pós-cirúrgica e também a instabilidade hemodinâmica. Esses fatores contribuem para que essa variabilidade ocorra, e que a maioria das concentrações sanguíneas não atinja a margem terapêutica que corresponde 65,5% das determinações no grupo A. Do décimo ao vigésimo dia, já é possível constatar uma mudança nesse perfil, possivelmente pela normalização da função hepática e estabilização da dose de tacrolimo. No grupo C, é observado que 41,5% das concentrações ainda permaneciam em níveis subterapêuticos.

Essa fase correspondente as primeiras semanas pós-transplante são bastante instáveis, com o passar das semanas, tem-se um aumento das concentrações na margem terapêutica, porém isso não é estendido a todas as concentrações, pois mesmo no fim do primeiro mês, observa-se que haviam concentrações que estavam em limites menores que 8 ng/mL.

A relação entre a dose e a primeira concentração sanguínea é realizada em média 4 ± 1 dias após o transplante e está representada na Figura 3. As linhas destacadas mostram a margem terapêutica a ser atingida.

Figura 3. Relação entre dose e a primeira determinação da concentração sanguínea de tacrolimo no grupo A (n=24).



Fonte: elaborado pela autora, 2015.

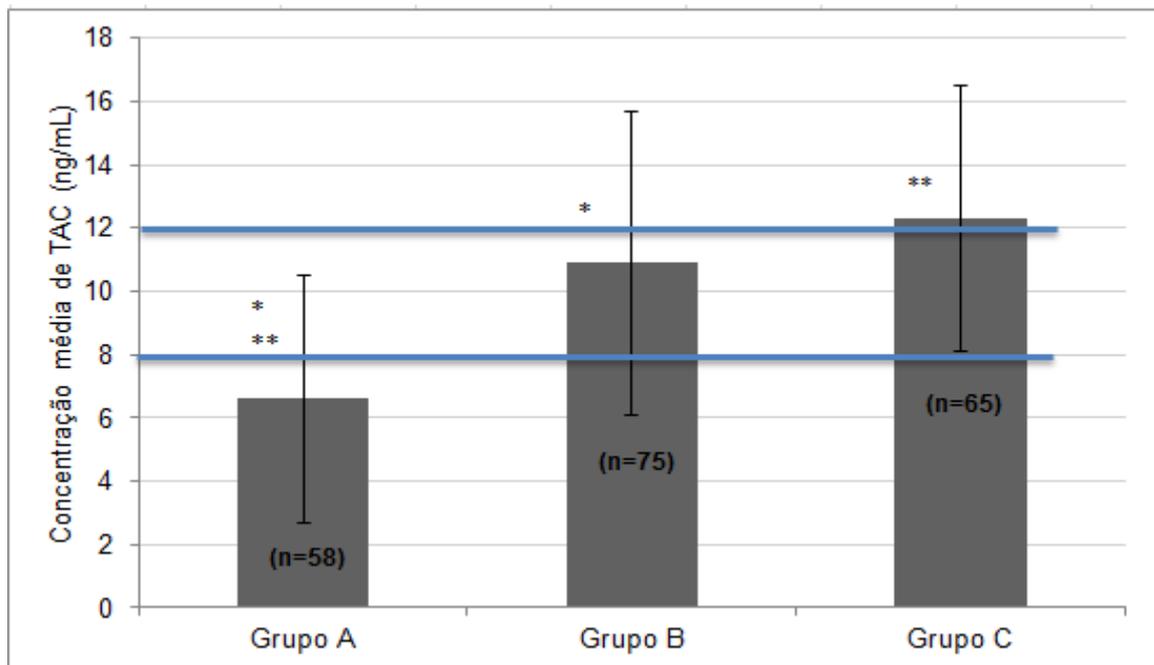
A figura ilustra a primeira concentração obtida, colhida no vale relacionada a dose administrada. De acordo com o gráfico, é constatado a dificuldade de atingir a margem terapêutica na primeira determinação, tendo apenas uma concentração acima da margem. Em média, levaram 11 ± 8 dias para as concentrações atingirem a margem terapêutica. Não foram observadas na literatura informações que demonstrem o tempo ideal para as concentrações sanguíneas de tacrolimo atingirem a margem terapêutica. Alguns pacientes mudaram 6 vezes a dose, enquanto em alguns pacientes não foi preciso mudança de dose, pois a dose inicial prescrita atingiu a margem terapêutica. A média calculada para essa variável foi de 3 ± 2 mudanças de dose até o alcance da margem terapêutica.

A dose média para atingir a margem terapêutica no primeiro mês pós-transplante foi de $0,23 \pm 0,09$ mg/kg/dia. Demonstra-se que a dose de manutenção é o dobro da dose inicial preconizada pelo protocolo da instituição.

Esses dados comprovam que a dose, mesmo quando igual, repercute numa concentração diferente para cada paciente. Esta constatação vista no gráfico justifica o MT, pois a uniformização da dose pode ocasionar uma falha terapêutica.

A variação das concentrações do tacrolimo ao longo do primeiro mês pode ser observada na Figura 4.

Figura 4. Média das concentrações sanguíneas de tacrolimo disposta em grupos de acordo com os dias pós-transplante. As linhas destacadas representam a margem terapêutica (n=198).



* ANOVA seguida do Teste *Holm-Sidak* ($p=0,025$)

** ANOVA seguida do Teste *Holm-Sidak* ($p=0,017$)

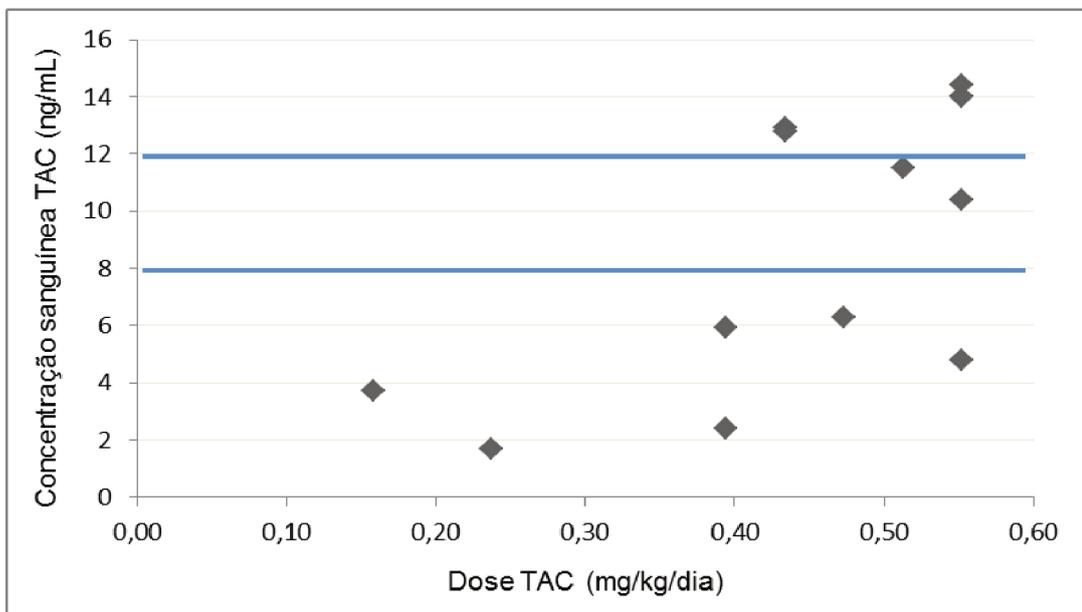
Fonte: elaborado pela autora, 2015.

Na figura 4, o gráfico retrata que a média das concentrações de tacrolimo no grupo A (6,6 ng/mL) estavam em níveis subterapêuticos, devido a todos possíveis fatores já discutidos. Observa-se um aumento da média das concentrações ao longo dos grupos. Esse fato reflete o período de normalização do novo órgão transplantado bem como suas funções fisiológicas. A diminuição da dose de glicocorticoide também repercute numa estabilização

na concentração sanguínea de tacrolimo, visto que os glicocorticoides são indutores do sistema CYP3A4 e podem interferir na sua concentração (BAUER, 2008; VICARI-CHRISTENSEN; REPPER; BASILE, 2009). No grupo B, observa-se um maior número de determinações sanguíneas (75), infere-se que é nesse período onde há um maior controle justificando a concentração média de tacrolimo (10,9 ng/mL) dentro da margem terapêutica. No grupo C observamos uma diminuição na frequência de dosagens de tacrolimo e uma concentração média pouco acima da margem terapêutica. O gráfico ilustra além das concentrações médias dos grupos, o número de dosagens de tacrolimo. Um maior número de dosagens de tacrolimo garantiu que a concentração média permanecesse dentro da margem terapêutica estabelecida.

Para demonstrar a variabilidade intraindividual de tacrolimo, a qual é definida como uma flutuação nas concentrações de tacrolimo no mesmo indivíduo durante certo período de tempo durante o qual a dose é inalterada foi selecionado um paciente, aleatoriamente, e disposto em gráfico a relação entre dose administrada e a concentração sanguínea do tacrolimo durante o primeiro mês pós-transplante (Figura 5).

Figura 5. Relação dose e concentração sanguínea em um paciente no primeiro mês pós-transplante. As linhas destacadas representam a margem terapêutica.



Fonte: elaborado pela autora, 2015.

É possível observar a variabilidade das concentrações sanguíneas mesmo sendo administrada uma dose fixa. Normalmente, espera-se que conforme a dose é aumentada, a concentração sanguínea também aumente, porém não é o que se observa.

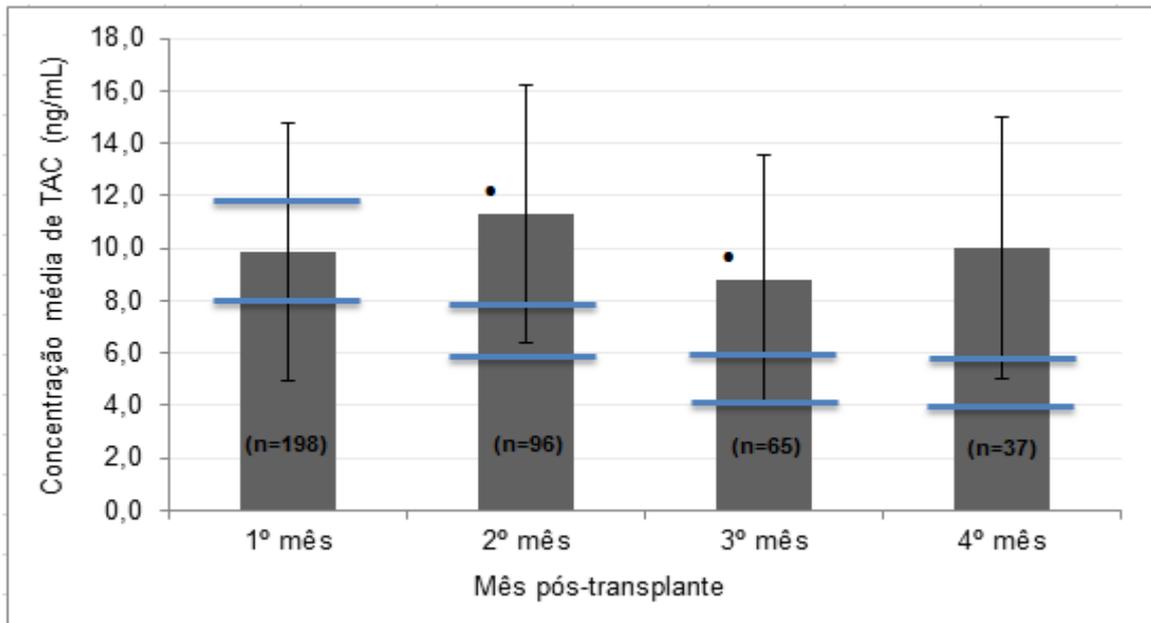
Essa variabilidade intraindividual pode ser atribuída a algumas situações. A ingestão concomitante de alimentos com tacrolimo podem reduzir significativamente a biodisponibilidade em comparação com o estado de jejum, mas não possui interferência quanto a seu o seu tempo de meia-vida (SHUKER; VAN GELDER; HESSELINK, 2015). Distúrbios gastrointestinais, como diarreia podem aumentar a concentrações sanguíneas de tacrolimo (STAATZ; TETT, 2004; SHUKER; VAN GELDER; HESSELINK, 2015). Em um estudo realizado por Maes et al. (2002) em 26 pacientes submetidos a transplante renal que apresentaram um quadro de diarreia grave (mais de 3 episódios por dia), observou-se um aumento significativo nas concentrações de tacrolimo. Esse aumento nas concentrações sanguíneas de tacrolimo teve que ser corrigido com a redução da dose administrada e pode ser atribuído ao aumento na biodisponibilidade oral, devido a redução da atividade da P-gp possivelmente originária da lesão da mucosa (WATKINS, 1997; MAES et al, 2002).

O uso concomitante de outros medicamentos também pode afetar as concentrações de tacrolimo. A maioria das interações medicamentosas para tacrolimo é por inibição ou indução da CYP3A4. Os medicamentos que são bem reconhecidos como possíveis interferentes são os glicocorticoides que foram utilizados por todos os pacientes neste trabalho (prednisona, hidrocortisona, metilprednisolona), bloqueadores dos canais de cálcio, antifúngicos, rifampicina e vários medicamentos anti-epilépticos (MAES et al, 2002; STAATZ; TETT, 2004).

Ainda, outra possibilidade para justificar as variações observadas é a não administração do medicamento, a não ingesta ou também um equívoco no horário da coleta ou mesmo no registro do horário da coleta de sangue para a determinação da concentração sanguínea.

A análise das 396 concentrações foram dispostas de acordo com os 4 meses no pós-transplante. As linhas destacadas representam a margem terapêutica indicada pela instituição nos diferentes meses (Figura 6).

Figura 6. Média das concentrações sanguíneas ao longo dos 4 meses do pós-transplante. As linhas destacadas representam a margem terapêutica (n=396).



• ANOVA seguida do teste Kruskal Wallis e Método de Dunn's ($p < 0,05$)

Fonte: elaborado pela autora, 2015.

Apesar do gráfico demonstrar a média do primeiro mês dentro da margem terapêutica, nesse período obteve-se 42% das concentrações abaixo da margem, 33% na margem e 25% que haviam ultrapassado. É no primeiro mês que há uma grande variabilidade por parte das concentrações, devido a utilização de doses elevadas de glicocorticoides, estabilização do enxerto, neste momento o fígado transplantado ainda não consegue exercer toda sua capacidade de metabolização. Constata-se que nos meses subsequentes, a média das concentrações ultrapassa a margem terapêutica. É observado também, que a partir do segundo mês a margem terapêutica é alterada (6 – 8 ng/mL) tornando-se mais estreita que a do primeiro mês. Isso também é observado no terceiro e quarto mês, onde a margem terapêutica é a mesma, porém menor que a do segundo mês (4 – 6 ng/mL). Ao longo dos meses a tendência observada foi de diminuição das determinações sanguíneas de tacrolimo, isso é consequência da diminuição da periodicidade das consultas médicas (de semanais, tornam-se mensais e após, trimestrais), ao longo dos meses o monitoramento ocorre num maior intervalo de tempo, diferente do que é visto no primeiro mês. Esse espaçamento no MT explica o perfil demonstrado no gráfico. Observa-se uma frequência menor nas determinações de tacrolimo, e a concentração média encontra-se acima da margem designada para o período.

Entende-se que no primeiro mês o grande objetivo da terapia com tacrolimo é imunossuprimir o paciente a fim de que não haja rejeição do órgão, por isso a margem

terapêutica com um intervalo maior e por isso também a maior frequência de dosagens. O objetivo de imunossupressão pode resultar em eventos adversos como as infecções constadas nesse trabalho como principal intercorrência clínica observada no pós-transplante. Ao longo dos meses, com a estabilização do enxerto, recuperação das funções normais e manutenção da dose de tacrolimo, o objetivo da terapia, nesse momento, é prevenir os efeitos adversos que podem surgir com uma concentração elevada de tacrolimo, por isso a margem terapêutica se torna menor e mais estreita (STAATZ; TETT, 2004; WALLEMACQ; ARMSTRONG; BRUNET, 2009). Após análise de variância a diferença é estatisticamente significativa apenas entre o 2º e o 3º mês. O fato preocupante demonstrado no gráfico é a média das concentrações de tacrolimo elevada no 2º, 3º e principalmente 4º mês, onde 55,5% das concentrações medidas encontravam-se acima da margem terapêutica.

Em um estudo realizado no Hospital São Lucas em Porto Alegre, com pacientes submetidos a transplante de pâncreas, pâncreas e rim simultaneamente e pâncreas pós-rim, demonstrou um perfil semelhante quando comparado a este estudo, os resultados mostram que as concentrações se encontravam, em sua maioria, em níveis sub terapêuticos (39,1%) e tóxicos (43,4%) (OLIVEIRA et al., 2007).

Numa perspectiva geral dos 4 meses, com o passar do tempo, as concentrações sanguíneas e a dose de tacrolimo tendem a se estabilizar e por isso o monitoramento terapêutico tende a ser mais espaçado, não havendo a necessidade de acompanhamentos semanais como é feito de forma mais intensa no primeiro mês pós-transplante. Observa-se uma tendência à relação inversamente proporcional entre a frequência de dosagens com a concentração média. Deve-se lembrar de que enquanto o paciente está internado, administram-se os medicamentos padronizados na instituição, que também podem ter variações das marcas de acordo com os processos licitatórios para a compra dos medicamentos. Após a alta do paciente os medicamentos utilizados no pós-transplante são retirados no município de origem, pois fazem parte do componente especializado da assistência farmacêutica e são fornecidos pelo estado e assim possivelmente podem ser de marcas diferentes das utilizadas no período hospitalar. Segundo Taube et al. (2014), a troca de medicamentos referência para genéricos deve ser realizada com cautela, esta situação pode também contribuir para esse perfil demonstrado no gráfico. Sendo assim, não apenas o controle laboratorial é importante, mas também identificar continuamente a marca do medicamento administrado, bem como mudanças deste tipo ao longo do tratamento. Entretanto essa prática não é feita, a marca dos medicamentos utilizados pelos pacientes não é registrado no acompanhamento ambulatorial.

Ao longo dos 4 meses, foi coincidente a diminuição do número de concentrações sanguíneas e valores de concentração média acima da margem terapêutica. Sabe-se da importância do monitoramento de forma mais intensa nas primeiras semanas, mas isso não justifica a ausência do acompanhamento nos meses subsequentes, pois ele é também de grande importância nesse período, principalmente em relação ao cuidado do aparecimento dos eventos adversos e potencialmente, o alcance a níveis tóxicos, podendo causar prejuízos consideráveis na qualidade de vida dos pacientes.

5 CONCLUSÃO

Durante a elaboração deste trabalho, obteve-se que a idade média dos pacientes foi de $48,3 \pm 17,6$ anos, sendo 16 homens e 8 mulheres, com peso médio para ambos os grupos de $68,1 \pm 14,0$ kg.

A infecção pelo vírus da hepatite C é principal diagnóstico responsável pela indicação de transplante hepático (58%) nos pacientes deste estudo. A administração do medicamento é realizada de 12 em 12 horas. A dose necessária para atingir a margem foi de $0,23 \pm 0,09$ mg/kg/dia, ou seja, o dobro da dose inicial que de acordo com as recomendações é ajustada pelo peso. Dentre as intercorrências clínicas observadas, as infecções (45,8%) apresentaram maior frequência. A dose inicial média foi de $0,133 \pm 0,032$ mg/kg/dia sendo a maioria iniciada em 24 horas após o transplante.

No HU-UFSC, no primeiro mês pós-transplante, a maior parte das concentrações estavam em níveis subterapêuticos (42%), nos demais meses observou-se que as concentrações ultrapassaram a margem terapêutica, 65,5% no segundo mês, 50% no terceiro mês e 55,5% no quarto mês. Foram realizados em média 3 ± 2 mudanças de dose envolvendo um período médio de 11 ± 8 dias para atingir a margem terapêutica.

É importante o rigor no momento da coleta da amostra do paciente para que a determinação de tacrolimo seja realizada na $C_{p_{vale}}$, assim o registro do horário de coleta e o horário da última dose tomada pelo paciente devem estar presentes no laudo para dar confiabilidade ao resultado expresso pelo laboratório. A coleta em horário inadequado compromete o ajuste de dose de tacrolimo, inviabilizando o monitoramento.

A partir deste trabalho pode-se concluir que atingir a margem terapêutica de tacrolimo não é uma tarefa fácil frente a grande quantidade de fatores que podem alterar sua concentração sanguínea. É importante ter atenção aos possíveis fatores interferentes na tentativa de garantir a efetividade e segurança da terapia imunossupressora com tacrolimo e a qualidade de vida dos pacientes transplantados

Este trabalho pode servir como fundamentação e como inspiração para estudos futuros, de modo a realizar essa análise em caráter prospectivo, como também a realização desse mesmo perfil de análise nos pacientes transplantados que foram a óbito e comparar com os resultados encontrados neste estudo.

REFERÊNCIAS

ABBOTT. **ARCHITECT Tacrolimus Assay**. Bula kit de reagentes. Wiesbaden: Abbott Laboratories Diagnostics Division, 2009.

AGRAWAL, Yash Pal et al. Transplant Patient Classification and Tacrolimus Assays: More Evidence of the Need for Assay Standardization. **Ther Drug Monit**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.706-709, dez. 2014.

ANNESLEY, T. M. et al. Standardization of LC-MS for Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus. **Clinical Chemistry**, [s.l.], v. 59, n. 11, p.1630-1637, jul. 2013.

BAUER, L. A. **Applied Clinical Pharmacokinetics**. 2. ed. New York: Mcgraw Hill, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1160 de 29 de maio de 2006. **Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente**. Brasília, 22 de maio de 2006. Disponível em: < <http://www.hepcentro.com.br/portaria1160.htm>>. Acesso em: 18 nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. **Aprova O Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes**.. Brasília, 21 out. 2009. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>. Acesso em: 15 dez. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas imunossupressão no transplante hepático em adulto**. Brasília, dez. 2011. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt>>. Acesso em: 30 set. 2015.

BRASIL. Resolução - RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. **Requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos**. Brasília, 20 de maio de 2012. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2012+noticias/agencia+fixa+novos+critérios+para+estudos+bioanalíticos>>. Acesso em 03 nov. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hepatites Virais - Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 4, n. 1, p.1-29, abr. 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58210/_p_boletim_hepatites_final_web_pdf_p__16377.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2015.

BUSUTTIL, R. et al. General guidelines for the use of tacrolimus in adult liver transplant patients. **Transplantation**, San Francisco, v. 61, n. 5, p.845-847, mar. 1996.

DAI, Y.; HEBERT, M. F.; SHEN, D. D. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. **Drug Metabolism And Disposition**, Seattle, v. 5, n. 34, p.836-847, fev. 2006.

EINSTEIN, Sociedade Beneficente Israelita Albert (Ed.). **Transplante de Órgãos**. 2015. Disponível em: <<http://www.einstein.br/hospital/transplantes/transplanteorgaos/Paginas/transplante-de-orgaos.aspx>>. Acesso em: 18 nov. 2015.

GOODMAN, L. S.; BRUNTON, L. L. (Ed.) et al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, p. 1821-1822, 2012.

GUNDARAPU, V. et al. Therapeutic Drug Monitoring of tacrolimus and cyclosporine, phenytoin and valproic acid. **International Research Journal Of Pharmacy**. [s.l.], p. 180-184. set. 2012.

GUNTHER, Fernanda. TCC sobre Transplante Hepático - Informações. [mensagem pessoal] Mensagem recebida por: <fegunther@gmail.com>. em: 23 nov. 2015.

HOSPITAL DE CLÍNICAS FMRP USP. **Grupo integrado de transplante de fígado**. Ribeirão Preto, out. 2012.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. **Internação para o transplante de fígado: admissão e acompanhamento pós operatório**. São Paulo, jul. 2011.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO. **Serviço de transplante de fígado do Universidade Federal do Ceará**. Ceará, maio 2012.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO. **Protocolo de transplante hepático HU-UFSC**. Florianópolis, ago. 2011.

JIA, J. et al. "Minimizing tacrolimus" strategy and **long-term survival after liver transplantation**. *World Journal Of Gastroenterology*, [s.l.], v. 20, n. 32, p.11363-11369, ago. 2014

KAHAN, B. D. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs in Clinical Practice. **Clinical Therapeutics**, [s.l.], v. 3, n. 24, p.330-350, out. 2002.

MAES, B. D. et al. Differential Effect of Diarrhea on FK506 Versus Cyclosporine A Trough Levels and Resultant Prevention of Allograft Rejection in Renal Transplant Recipients. **American Journal Of Transplantation**, [s.l.], v. 35, n. 2, p.989-992, jul. 2002.

MARE-BREDEMEIJER, E.; METSELAAR, H. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.85-95, fev. 2012.

MASUDA, S.; INUI, K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. **Pharmacology And Therapeutics**. Kyoto, p. 184-198, fev. 2006.

MCDEVITT-POTTER, L. M. et al. A Multicenter Experience With Generic Tacrolimus Conversion. **Transplantation**, [s.l.], v. 92, n. 6, p.653-657, set. 2011.

MEIER-KRIESCHE, H.; LIB, S.; GRUENNER, R. W. G.. Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994–2004. **American Journal Of Transplantation**. Gainesville, p. 1111-1131. jun. 2006.

MEIRELLES J.; R. F. et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. **Einstein (São Paulo)**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.149-152, fev. 2015.

MIES, S.. Transplante de Fígado. **Ass Med Brasil**, São Paulo, v. 2, n. 44, p.127-134, jan. 1998.

MOHAMMADPOUR, N.; ELYASI, S.; VAHDATI, N. A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. **Iranian Journal Of Basic Medical Sciences**. Mashhad, p. 485-498. dez. 2011.

MOLNAR, A. O. et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. [s.l.], v. 350, n. 4, p.1-9, jun. 2015.

NIIOKA, T.; KAGAYA, H.; SAITO, M. Capability of Utilizing CYP3A5 Polymorphisms to Predict Therapeutic Dosage of Tacrolimus at Early Stage Post-Renal Transplantation. **Int. J. Mol. Sci**. Akita, p. 1840-1854. jan. 2015.

OLIVEIRA, L. M. de et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus in pancreas transplantation at São Lucas Hospital. **J Bras Patol Med Lab**, Porto Alegre, v. 43, n. 5, p.339-345, out. 2007.

RBT. Registro Brasileiro de Transplantes. **Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**. São Paulo, p. 1-21. jul. 2015. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/rbt2015-1sem-lib2907.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2015.

SANTA CATARINA. Central de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos do Estado de Santa Catarina. **SC Transplantes**. Disponível em: <<http://sctransplantes.saude.sc.gov.br/>>. Acesso em: 25 out. 2015.

SCHIFF, J.; COLE, E.; CANTAROVICH, M. Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the Nephrologist. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.374-384, fev. 2007.

SHIPKOVA, M. et al. Multi-center analytical evaluation of a novel automated tacrolimus immunoassay. **Clinical Biochemistry**, [s.l.], v. 47, n. 12, p.1069-1077, ago. 2014.

SHUKER, N.; VAN GELDER, T.; HESSELINK, D. A. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. **Transplantation Reviews**, [s.l.], v. 29, n. 2, p.78-84, abr. 2015.

SIEMENS. **Emit® 2000 Tacrolimus (TACR) Assay**. Bula kit de reagentes. Deerfield: Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2008.

SPENCE, M. M. et al. Evaluation of Clinical and Safety Outcomes Associated with Conversion from Brand-Name to Generic Tacrolimus in Transplant Recipients Enrolled in an Integrated Health Care System. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [s.l.], v. 32, n. 11, p.981-987, out. 2012

STAATZ, C. E. et al. Effect of CYP3A and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Calcineurin Inhibitors: Part I. **Clin Pharmacokinet**, Brisbane, v. 3, n. 49, p.141-175, mar. 2010.

STAATZ, C. E.; TETT, S. E. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. **Clin Pharmacokinet**, Brisbane, v. 10, n. 43, p.623-653, dez. 2004.

Tacrolimus. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (20/09/2015)

TAUBE, D. et al. Generic tacrolimus in solid organ transplantation. **Clinical Transplantation**, [s.l.], v. 28, n. 5, p.623-632, abr. 2014.

TEPERMAN L. W. et al. Tacrolimus dose is donor age dependent [abstract]. 24th Annual Scientific Meeting of the American Society of Transplant Surgeons; 1998 May 13-15; Chicago.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO. ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA. **Atendimento ao paciente no pós-operatório de transplante hepático**. São Paulo, jan. 2012.

VELICKOVIC-RADOVANOVIC, R. et al. Gender Differences in Pharmacokinetics of Tacrolimus and Their Clinical Significance in Kidney Transplant Recipients. **Gender Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.23-31, fev. 2011.

VELICKOVIC-RADOVANOVIC, R. et al. Gender-dependent predictable pharmacokinetic method for tacrolimus exposure monitoring in kidney transplant patients. **European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.95-102, mar. 2014.

VENKATARAMANAN, R. et al. Clinical Utility of Monitoring Tacrolimus Blood Concentrations in Liver Transplant Patients. **J Clin Pharmacol**. [s.l.], p. 542-551. mar. 2001.

VICARI-CHRISTENSEN, M.; REPPER, S.; BASILE, S. Tacrolimus: review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence. **Progress In Transplantation**, Jacksonville, v. 3, n. 19, p.277-284, set. 2009.

WALLEMACQ, P.; ARMSTRONG, V. W.; BRUNET, M. Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference. **Ther Drug Monit**, Brussels, v. 2, n. 31, p.139-152, abr. 2009.

WATKINS, P. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s.l.], v. 27, n. 2-3, p.161-170, set. 1997.

WIESNER, R. H.; FUNG, J. J.. Present State of Immunosuppressive Therapy in Liver Transplant Recipients. **Liver Transplantation**. Rochester, v. 17, n. 11, p. 1-9. set. 2011.

APÊNDICE B – Dosagens de Tacrolimo

Paciente:		Tx:			
Data:	UD:	Data:	UD:	Data:	UD:
Cp:	HC:	Cp:	HC:	Cp:	HC:
Data:	UD:	Data:	UD:	Data:	UD:
Cp:	HC:	Cp:	HC:	Cp:	HC:
Data:	UD:	Data:	UD:	Data:	UD:
Cp:	HC:	Cp:	HC:	Cp:	HC:
Data:	UD:	Data:	UD:	Data:	UD:
Cp:	HC:	Cp:	HC:	Cp:	HC:
Data:	UD:	Data:	UD:	Data:	UD:
Cp:	HC:	Cp:	HC:	Cp:	HC:
Data:	UD:	Data:	UD:	Data:	UD:
Cp:	HC:	Cp:	HC:	Cp:	HC:

HC = Horário coleta (h)

UD = Última dose (h)

Tx = Data transplante

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DO TACROLIMO EM PACIENTES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO NO HU-UFSC E OS POSSÍVEIS FATORES DE VARIAÇÃO NA FARMACOCINÉTICA

Pesquisador: Claudia Regina dos Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48649615.3.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.334.193

Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo em prontuários e nos dados do Sistema Hospitalar da Divisão de Análises Clínicas dos pacientes do HU-UFSC submetidos a transplante de fígado, no período de novembro de 2011 a novembro de 2014 (57 participantes). Os dados dos prontuários serão tabulados, analisados e confrontados com a literatura, considerando os aspectos descritos nos objetivos. As informações serão coletadas com o auxílio de um check list padronizando a consulta aos prontuários. Sempre que possível serão coletadas informações dos primeiros 6 meses após o transplante. Serão coletados dados sócio-demográficos, como idade, raça e gênero, dados laboratoriais, como albumina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), glicose, hemoglobina glicada (HbA1C), hematócrito, hemoglobina, ureia, creatinina e concentração de tacrolimo (TAC) e informações relacionadas à administração do tacrolimo, como dose, horário, descrição do produto dispensado. Ainda serão registradas informações que poderão estar relacionadas com reações adversas como hipertensão, infecções e outras complicações.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Realizar análise retrospectiva das concentrações sanguíneas e reconhecer os possíveis fatores de alterações na farmacocinética e as reações adversas do tacrolimo nos

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.334.193

pacientes submetidos ao transplante hepático no HU-UFSC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por tratar-se de pesquisa em prontuários, os pesquisadores avaliam que não há riscos. Entretanto, é preciso ter clareza que sempre há o risco de quebra de sigilo, ainda que não intencional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto vem assinada pela pesquisadora responsável e pela chefe do Departamento de Patologia da UFSC. Os pesquisadores apresentam declaração da direção geral do HU informando que tomou conhecimento da pesquisa e que cumprirá os termos da resolução 466/12 e complementares. A coleta de dados está prevista para ocorrer entre 01/10/2015 e 31/03/2016. O TCLE está claro e adequado às exigências da res. 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_555017.pdf	10/11/2015 15:13:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Tacrolimo.pdf	10/11/2015 15:10:36	Claudia Regina dos Santos	Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_1248887.pdf	10/11/2015 15:04:58	Claudia Regina dos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	26/08/2015 15:20:08	Claudia Regina dos Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	26/08/2015 15:17:43	Claudia Regina dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	26/08/2015	Claudia Regina dos Santos	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3721-6034 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.334.193

Folha de Rosto	Folha.pdf	15:17:11	Santos	Aceito
----------------	-----------	----------	--------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 23 de Novembro de 2015

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br