



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Mayara Xavier da Silva

**Análise das concentrações sanguíneas de tacrolimo em pacientes transplantados
hepáticos em um hospital universitário do sul do Brasil:
suas consequências para a terapêutica**

Florianópolis
2021

Mayara Xavier da Silva

Análise das concentrações sanguíneas de tacrolimo em pacientes transplantados hepáticos em um hospital universitário do sul do Brasil: suas consequências para a terapêutica

Dissertação submetida ao Curso de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestra em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Regina de Sordi.

Florianópolis
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Mayara Xavier da
Análise das concentrações sanguíneas de tacrolimo em
pacientes transplantados hepáticos em um hospital
universitário do sul do Brasil: suas consequências para a
terapêutica / Mayara Xavier da Silva ; orientador, Regina
de Sordi, 2021.
59 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis,
2021.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Tacrolimo. 3. Imunossupressão. 4.
Transplante de fígado. 5. Efeito adverso. I. Sordi, Regina
de . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa
de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Mayara Xavier da Silva

Análise das concentrações sanguíneas de tacrolimo em pacientes transplantados hepáticos em um hospital universitário do sul do Brasil: suas consequências para a terapêutica

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Dra. Luizita Henckemaier
HU/UFSC/EBSERH

Prof. Dr. Alfeu Zanotto Filho
Departamento de Farmacologia/CCB/UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Farmacologia pelo Curso de Mestrado Profissional em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas.

Coordenação do Curso de Mestrado Profissional

Profa. Dra. Regina de Sordi
Orientadora

Florianópolis, 2021.

Este trabalho é dedicado aos meus familiares, colegas de trabalho e pacientes do núcleo de transplante hepático do HU/UFSC/EBSERH.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, por todo apoio.

A meus colegas de trabalho do HU/UFSC/EBSERH, pela contribuição na realização do curso.

A minha orientadora, professora Regina, que foi muito solícita e compreensiva ao longo de todo o trabalho.

RESUMO

O transplante hepático é o único tratamento definitivo para pacientes com doença hepática cujo tratamento farmacológico não é eficiente. A presente pesquisa é um estudo de natureza observacional analítica e retrospectiva que tem como objetivo analisar as concentrações sanguíneas do tacrolimo (TAC) dos pacientes transplantados hepáticos do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH e a ocorrência de reações adversas ao medicamento e/ou casos de rejeição. O tamanho da amostra correspondeu a 39 pacientes e foram coletados dados epidemiológicos, informações sobre qual a doença hepática de base que levou à realização do transplante, as concentrações sanguíneas do TAC, a ocorrência de reações adversas observando exames laboratoriais, e a ocorrência de rejeição até 3 meses após a realização do transplante. O perfil epidemiológico encontrado foi de pacientes do sexo masculino (64,1%), com uma média de idade de 54,15 anos ($\pm 11,8$) e mediana de 55 anos (variação, 22-70). Quanto ao estado civil, a maioria era casada (53,85%) e com escolaridade média para baixa (Ensino médio 43,58% e Ensino fundamental incompleto 41,06%). As principais causas para a realização do transplante hepático foram cirrose por Vírus da Hepatite C (23,08%) e cirrose por álcool (23,08%). No período analisado, poucos pacientes atingiram a meta terapêutica, cerca de 50%, mostrando que manter as concentrações sanguíneas de TAC dentro da meta é difícil e depende de vários fatores inerentes ao paciente ou não. O presente estudo torna-se importante no sentido de mostrar que o alcance das metas terapêuticas para o TAC é requisito básico para um transplante bem sucedido.

Palavras-chave: imunossupressão; transplante de fígado; efeito adverso; rejeição de transplante.

ABSTRACT

Hepatic transplant is the only definitive treatment for patients with a hepatic disease whose pharmacological treatment proved to be inefficient. This research is a study of observational, analytical and retrospective nature that has the goal of analysing tacrolimus concentrations in the blood stream of patients that underwent hepatic transplant from the Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH, as well as the occurrence of adverse effects to the drug and/or cases of rejection. The sample size was that of 39 patients. The following was analyzed: Epidemiological data, information regarding which hepatic disease led to the transplant, tacrolimus blood concentration, occurrence of adverse effects based on lab data and the occurrence of rejection up until 3 months after the transplant. The epidemiological profile found was that of male patients (64.1%) with an average age of 54.15 (± 11.8) and median age of 55 (variation: 22-70 years old). As to the marital status, the majority was married (53.85%) with an average to low level of education (high school completion: 43.58%, incomplete elementary school: 41.06%). The main causes for the hepatic transplant was cirrhosis from hepatitis C virus (23.08%) and cirrhosis from alcohol (23.08%). During the period of analysis, few patients achieved the therapeutic goal, around 50%, indicating that keeping blood concentrations of tacrolimus within desired bounds is hard and depends on various factors inherent or not to the patient. This research becomes important in showing that reaching therapeutic goals for tacrolimus is a basic requirement for a successful transplant.

Keywords: immunosuppression; liver transplant; adverse effects; rejection in transplant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação do tacrolimo.	24
Figura 2 - Metabolismo do tacrolimo.	25
Figura 3 - Motivos para a realização do transplante hepático por sexo.	38
Figura 4 - Quantidade de pacientes de acordo com a meta terapêutica na primeira semana. ..	40
Figura 5 - Quantidade de pacientes de acordo com a meta terapêutica no primeiro, segundo e terceiro meses.	41
Figura 6 - Percentual de pacientes afetados por RAM.	42
Figura 7 - Percentual de RAM apresentadas pelos pacientes.	43
Figura 8 - Percentual de pacientes afetados por Rejeição.	44
Figura 9 - Percentual do tipo de Rejeição Aguda apresentada pelos pacientes.	45
Figura 10 - Médias das concentrações sanguíneas de TAC nas diferentes coletas e ocorrência de RAM	46
Figura 11 - Médias das concentrações sanguíneas de TAC nas diferentes coletas e ocorrência de Rejeição	47
Figura 12 - Médias das concentrações sanguíneas de TAC nas diferentes coletas e tipos de Rejeição	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Agentes imunossupressores usados no Brasil para transplante de fígado.....	21
Quadro 2 - Reações adversas do TAC e suas intensidades.	27
Quadro 3 - Exames para monitorização da terapia com TAC.....	28
Quadro 4 - Faixa terapêutica do TAC de acordo com o tempo pós-transplante.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes.....	37
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
AUC	Área sob a curva
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos
CHC	Carcinoma hepatocelular
Cirrose OH	Cirrose alcoólica
CNCDO	Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
COVID-19	<i>Corona virus disease 2019</i>
CsA	Ciclosporina
CTU	Cadastro Técnico Único
CYP	Enzimas do citocromo P450
DHENA	Doença hepática não alcoólica
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EIA	Enzima imunoensaio
EUA	Estados Unidos da América
HAI	Hepatite autoimune
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HU	Hospital Universitário
IF	Imunofilina
IL-2	Interleucina 2
INCs	Inibidores da calcineurina
LC-MS	Cromatografia líquida com espectrometria de massas
MEIA	Imunoensaio de micropartículas
MELD	<i>Model End-Stage Liver Disease</i>
MHC	Complexo maior de histocompatibilidade
mL	Mililitro

Mtor	Proteína alvo mecanístico da rapamicina
NFAT	Fator nuclear dos linfócitos T ativados
ng	Nanograma
NIH	National Institute of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Fósforo
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PgP	Glicoproteína-P
PRIM	Primária
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RNI	Relação Normalizada Internacional
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SUS	Sistema Único de Saúde
TAC	Tacrolimo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCR	Receptor de célula T
TIPS	Derivação percutânea transjugular intra-hepática portossistêmica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO: HISTÓRICO E DADOS NACIONAIS.....	13
1.1.1 Sistema Nacional de Transplante	15
1.1.2 MELD.....	16
1.2 O PACIENTE TRANSPLANTADO: DOENTE CRÔNICO	17
1.2.1 Rejeição: fisiopatologia e classificação.....	18
1.3 IMUNOSSUPRESSÃO: PROFILAXIA DA REJEIÇÃO	19
1.4 TACROLIMO.....	22
1.4.1 Tacrolimo: Farmacocinética e Farmacodinâmica	23
1.4.2 Reações adversas.....	26
1.4.3 Doseamento das concentrações sanguíneas do TAC	28
1.4.4 Adesão ao tratamento imunossupressor	30
2 HIPÓTESE	31
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	31
4.1 ASPECTOS ÉTICOS	31
4.2 TIPO DE ESTUDO	32
4.3 LOCAL DO ESTUDO.....	32
4.4 DEFINIÇÃO DA AMOSTRA.....	33
4.5 COLETA DOS DADOS	33
4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
4.8 ANÁLISE DOS DADOS.....	35
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE 1 – Produto técnico/tecnológico derivado da dissertação.....	55
APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	56

1 INTRODUÇÃO

O fígado é a maior víscera do corpo humano e desempenha funções vitais para a saúde. Compreender a fisiologia hepática é fundamental para a análise dos processos patológicos que acometem o órgão. A principal função digestiva do fígado é a secreção da bile e, além disso, o fígado tem papel importante na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, no armazenamento de substâncias e na degradação de hormônios. Outras funções incluem o metabolismo de drogas, a hemostasia e o auxílio à resposta imune (JESUS, 2014). O transplante hepático tem indicação no tratamento da insuficiência hepática aguda, da insuficiência hepática crônica, da cirrose hepática, de distúrbios metabólicos que possam ser corrigidos com o transplante hepático e de carcinoma hepatocelular. Além de ser o único tratamento definitivo para pacientes com doença hepática cujo tratamento farmacológico não é eficiente (AZZAM, 2015). Em 1963 foi realizado o primeiro transplante hepático em humanos. Desde então, os resultados têm melhorado consideravelmente com o advento das drogas de imunossupressão, melhor controle de rejeição e infecções, técnicas cirúrgicas mais aprimoradas e maior disponibilidade de doadores (BERNARDES, 2015).

1.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO: HISTÓRICO E DADOS NACIONAIS

Em março de 1963, Starzl e colaboradores realizaram o primeiro transplante de fígado do mundo. Tratava-se de um menino de três anos de idade com diagnóstico de atresia biliar, mas morreu no intraoperatório por hemorragia. Devido à lesão por isquemia-reperusão e à rejeição que evoluíram para sepse e insuficiência hepática do enxerto, nos primeiros cinco transplantes de fígado realizados os pacientes não sobreviveram mais que 23 dias (STARZL et al., 1968).

Após reconhecer as dificuldades, em 1968, Starzl desenvolveu princípios e procedimentos que atualmente norteiam o transplante de fígado. O primeiro procedimento que obteve sucesso foi o transplante de um paciente com carcinoma hepatocelular avançado, o qual sobreviveu com função hepática preservada por pouco mais de um ano evoluindo a óbito por recidiva do câncer (STARZL et al., 1968).

Mesmo com a melhora da sobrevida, na maioria dos serviços de transplante de fígado, a mortalidade permanecia alta, cerca de 70%. Tal situação era motivada por um esquema de imunossupressão não seletivo e pela complexidade cirúrgica do transplante. Desta

forma, os pacientes ficavam vulneráveis a infecções e à rejeição. Com o passar dos anos, foram desenvolvidos mais estudos com transplante hepático os quais trouxeram o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e o surgimento de novos imunossupressores. O transplante de fígado então passou a ser indicado como terapia para doenças hepáticas terminais na década de 80, após sua aprovação pelo National Institute of Health (NIH, EUA) em 1983 (MEIRELLES JÚNIOR et al., 2015).

Em 1990, Starzl e colaboradores inseriram o novo imunossupressor Tacrolimo (TAC) em pacientes utilizando ciclosporina que apresentavam rejeição mesmo com o tratamento convencional. Essa troca de imunossupressor mostrou-se segura e eficaz para o transplante hepático, por isso foram iniciados novos estudos clínicos utilizando o TAC como principal imunossupressor (FUNG et al., 1990).

Logo após a primeira tentativa de Starz, em 1968 ocorreu o primeiro transplante hepático no Brasil realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. As tentativas brasileiras ocorreram entre 1968 e 1972, neste mesmo hospital, mas foram interrompidas como consequência de resultados ruins, pois todos os pacientes submetidos ao transplante hepático faleceram dentro do primeiro mês. Com a evolução da terapia imunossupressora e das técnicas utilizadas no procedimento do transplante, em 1985, o programa de transplante hepático do Hospital das Clínicas foi reiniciado, e a equipe desta unidade realizou o primeiro transplante de fígado bem-sucedido na América Latina (D'ALBUQUERQUE; DE OLIVEIRA E SILVA, 1993).

Em 1989, o Brasil publica na revista *The Lancet*, pela primeira vez, a descrição de transplante hepático utilizando enxertos provenientes de doadores vivos (intervivos), o que nos colocou mundialmente em evidência. Com esse importante fato, observou-se nos anos seguintes, um grande desenvolvimento do transplante de fígado no Brasil, ocorrendo um aumento significativo do número de centros transplantadores e o consequente aumento no número dos transplantes. Atualmente, o Brasil é o segundo país do mundo em número absoluto de transplantes hepáticos (PACHECO, 2016).

Com o desenvolvimento de novos imunossupressores, de melhores soluções de preservação do órgão e com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, ocorreu um expressivo aumento de transplantes hepáticos no Brasil. O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por mais de 95% dos transplantes de fígado realizados no país, proporcionando acesso universal a todo o tratamento que envolve um transplante, desde a captação do órgão até a terapia imunossupressora. O Brasil tornou-se o maior sistema público de transplantes do mundo. A conscientização da população sobre transplante de órgãos e tecidos, bem como a

identificação de potenciais doadores pelos profissionais de saúde, foi aperfeiçoada. Por aumentar o número de equipes transplantadoras e por descentralizar esse atendimento, o Brasil destaca-se no cenário mundial na área do transplante de fígado (MEIRELLES JÚNIOR et al., 2015).

No Brasil, o transplante de fígado é realizado em 15 estados da federação, com 74 equipes atuantes. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), numa série histórica de dez anos houve um crescimento no número de transplantes hepáticos no país, onde em 2009 foram realizados 1334 transplantes de fígado e em 2019 o número foi de 2245. Em 2019, foram realizados 137 transplantes de fígado no estado de Santa Catarina, procedimentos estes realizados por quatro equipes distribuídas pelo estado. O estado catarinense realiza transplantes hepáticos somente de doadores falecidos, sendo que outros estados da federação realizam transplantes intervivos, essa modalidade ocorre principalmente em pacientes pediátricos onde um parente da criança doa parte do seu fígado para o receptor. O Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC/EBSERH) é um dos centros transplantadores, do estado de Santa Catarina, cadastrados no Sistema Nacional de Transplantes (SNT) e realiza transplantes hepáticos desde novembro de 2011 (ABTO, 2019).

1.1.1 Sistema Nacional de Transplante

No Brasil, a equipe transplantadora seleciona o paciente que preenche condições de candidato a transplante e envia seus dados à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), ligada ao SNT. Cabe à CNCDO fazer a distribuição dos enxertos, em sua área de atuação, segundo as normas do SNT, órgão regulador de todos os aspectos relacionados ao transplante de órgãos e tecidos. A alocação de enxerto para transplante hepático é dirigida ao paciente e não ao hospital (BRANDÃO, 2007).

A Portaria nº 2600, de 21 de outubro de 2009, que aprova o regulamento técnico do SNT, insere o Sistema de Lista Única para receptores de tecidos, órgãos, células ou partes do corpo obtidos de doador falecido. O Sistema de Lista Única será constituído pelo Cadastro Técnico Único (CTU), o qual é formado pelo conjunto de potenciais receptores brasileiros, natos ou naturalizados, ou estrangeiros residentes no país inscritos para recebimento de órgão, tecido, célula ou parte do corpo. O CTU é regulado por um conjunto de critérios específicos para a distribuição desses órgãos aos potenciais receptores. Os dados clínicos dos candidatos a receptor, inscritos no Sistema de Lista Única, constituem o CTU referente a cada tipo de órgão, tecido ou parte do corpo humano. Para cada órgão ou tecido disponível deve ser feita a

correlação entre as características antropométricas, imunológicas, clínicas e sorológicas do doador falecido e o CTU correspondente, empregando-se os critérios específicos referentes a cada tipo de órgão, tecido, células ou partes do corpo humano, para a ordenação dos potenciais receptores quanto à precedência (BRASIL, 2009).

A inscrição dos pacientes no CTU ocorrerá no serviço de transplante que atua na área de sua residência pelo estabelecimento de saúde e/ou pela equipe responsável pelo seu atendimento, sendo que para a inscrição são necessários vários dados pessoais e exames do possível receptor. Para cada órgão ou tecido específicos são requeridos diferentes dados e exames (BRASIL, 2009).

A Portaria nº 2600 de 2009 destaca que para inscrição em lista de espera de transplantes hepáticos serão aceitos potenciais receptores que estejam em tratamento de enfermidades hepáticas graves e irreversíveis. Dentre as enfermidades dispostas na Portaria, destaca-se: cirrose decorrente da infecção pelo vírus da Hepatite B ou C, cirrose alcoólica, câncer primário do fígado, hepatite fulminante e cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica (BRASIL, 2009).

A Portaria exige que sejam registrados exames específicos para inscrição de pacientes maiores de doze anos em lista de espera de fígado. A ficha de inscrição do receptor deve conter informação referente à realização ou não de diálise e quantidade de sessões semanais, valor de creatinina sérica, bilirrubina total sérica, sódio sérico e RNI (Relação Normatizada Internacional da atividade da protrombina) todos estes com a data do exame (BRASIL, 2009).

1.1.2 MELD

Diversos escores médicos são usados como modelos de prognóstico de gravidade, um destes é a classificação de Child-Turcotte, modificada por Pugh e colaboradores, em 1973, sendo o modelo vigente até o final da década de 90 para a avaliação da doença hepática crônica (PUGH, 1973). Em 2000, o escore MELD (do inglês, *Model End-Stage Liver Disease*) foi descrito por Malinchoc e colaboradores como um modelo matemático capaz de prever a sobrevivência nos primeiros três meses em pacientes submetidos a colocação da derivação percutânea transjugular intra-hepática portossistêmica (TIPS) (MALINCHOC, 2000).

O critério de alocação de enxerto para doenças hepáticas crônicas considerava, além da compatibilidade do sistema ABO, a data da inscrição em lista de espera, porém, em 2006 o Brasil modificou o critério de alocação, de cronológico para o de gravidade, passando a usar o

escore MELD visando distribuição mais justa do órgão captado. Desta forma a prioridade na lista de espera ficou baseada em critérios de gravidade da doença, e não apenas no tempo de espera em lista (BOIN et al., 2008).

O escore MELD é uma escala contínua de gravidade que, de maneira acurada, prediz a mortalidade em três meses de pacientes com doenças hepáticas crônicas, incluindo os pacientes em lista de espera para transplante. Os exames necessários para o cálculo do MELD são as dosagens séricas de creatinina, bilirrubina total e determinação do RNI (BRANDÃO, 2007).

Conforme determinado pela Portaria nº 2006 de 2009, tais exames para cálculo do MELD terão prazo de validade e devem ser renovados de acordo com a frequência estabelecida. A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante hepático será processada mediante regionalização (nos casos em que se aplique), compatibilidade ABO, compatibilidade anatômica do doador, faixa etária, critérios de gravidade (MELD) e tempo de espera (BRASIL, 2009).

1.2 O PACIENTE TRANSPLANTADO: DOENTE CRÔNICO

O transplante de fígado é uma modalidade terapêutica que possibilita a reversão do quadro terminal de um paciente com doença hepática irreversível. Essa doença hepática irreversível, geralmente, origina-se de uma doença de base crônica, como a cirrose. Esses pacientes possuem vários problemas de saúde pelo comprometimento da função hepática o que os leva a procurar atendimento em saúde frequentemente. A síndrome hepatorenal, as alterações cardiovasculares e respiratórias, a icterícia, a ascite, o risco aumentado para infecções e outros problemas advindos da cirrose descompensada são condições peculiares nesses casos. Para tratar desse comprometimento hepático grave, o paciente recebe então um enxerto hepático, sendo submetido a uma intervenção cirúrgica de grande porte que demanda um pós-operatório imediato em terapia intensiva (DE CASTRO-E-SILVA et al., 2002).

Como parte do tratamento pós-transplante, o paciente usa imunossupressores para prevenir a rejeição do novo órgão. Essa fase do tratamento apresenta características de uma condição crônica, por implicar restrições sociais, exames periódicos e terapia medicamentosa permanente. Consequentemente, este é um paciente complexo que demanda assistência multiprofissional (FRAGOSO; GALVÃO; CAETANO, 2010).

A terapia de imunossupressão diminui os episódios de rejeição nos pacientes transplantados de fígado, porém também aumenta as chances dos pacientes apresentarem infecções e efeitos adversos específicos devido ao uso contínuo desses agentes, por isso, o

acompanhamento terapêutico constante dos pacientes é de extrema importância (COELHO et al., 2003).

1.2.1 Rejeição: fisiopatologia e classificação

As alterações histológicas observadas na biópsia em conjunto com a alteração das enzimas hepáticas diagnosticam a piora aguda da função do enxerto, definindo clinicamente a rejeição. Na rejeição hiperaguda ocorre falência do enxerto dentro de 24 horas. Na maioria das vezes se dá em casos de enxertos ABO incompatíveis, quando o receptor já possui anticorpos contra o enxerto do doador, então no momento da reperfusão sanguínea do órgão ocorre uma lesão grave imediata, sendo um caso de rejeição humoral. A rejeição mediada por linfócitos T é designada como aguda sendo a mais frequente. Ocorre, na maioria das vezes, nos primeiros seis meses após o transplante, entretanto, pode se manifestar até anos mais tarde. As mudanças na imunossupressão, por alterações de fármacos ou de doses, é a causa mais comum da rejeição aguda (CRESPO et al., 2001).

Na maioria dos episódios de rejeição, as células T são as principais envolvidas. As células apresentadoras de antígeno captam os antígenos presentes no enxerto e os apresentam aos receptores das células T, iniciando a resposta imune. Este receptor reconhece as moléculas HLA (do inglês, *Human Leukocyte Antigen* ou Antígenos Leucocitários Humanos) do enxerto sinalizando para ativação de vias bioquímicas efetoras. Esses sinais intracelulares são coordenados e ativados por citocinas do tipo interleucina 2 (IL-2). Estas citocinas estimulam a expansão das células T que se diferenciam em células efetoras auxiliares e citotóxicas, as quais induzem a resposta do enxerto contra o hospedeiro causando a destruição do enxerto. As citocinas fazem isso após se ligarem nos receptores da rapamicina, mTOR (do inglês, *mammalian target of rapamycin*) emitindo, desta forma, sinais de transdução para o núcleo das células ativando sistemas enzimáticos importantes. A correta terapêutica da rejeição depende do conhecimento dessa cascata de ativação e do sítio de ação dos medicamentos imunossupressores (PRICILA; MAGANHA; BOLSONI, 2012).

A análise da biópsia hepática definirá o diagnóstico e indicará a intensidade da rejeição. A intensidade da rejeição é estabelecida pelo índice Banff o qual divide o processo de rejeição nos graus leve, moderado e grave. Nos casos leves, observa-se, na biópsia, discreto infiltrado inflamatório com poucos espaços-porta alterados. Nos casos de rejeição moderada, as alterações se estendem para a maioria dos espaços-porta. Já nos casos graves, ocorre também inflamação perivenular que se estende ao parênquima e necrose de hepatócitos (HAAS et al., 2014).

A rejeição aguda mediada por anticorpos caracteriza-se, de acordo com a classificação internacional de Banff, por alterações histológicas sugestivas no tecido da biópsia e pela presença de Cd4 e anticorpos específicos anti-HLA (*Donor Specific Antibodies*). A perda progressiva dos ductos biliares e a vasculopatia obliterativa caracterizam a rejeição crônica de enxertos, que também é conhecida como ductopênica. Geralmente resulta de episódios de rejeições agudas recorrentes, sendo a principal causa de perda de enxerto pós-transplante de fígado bem sucedido e maior indicação para retransplante hepático (HAAS et al., 2014).

1.3 IMUNOSSUPRESSÃO: PROFILAXIA DA REJEIÇÃO

O desenvolvimento de novos agentes imunossupressores e mudanças no regime de imunossupressão pós-transplante são fatores importantes para a melhora dos resultados desse procedimento de alta complexidade. No entanto, enquanto o uso crônico dos imunossupressores diminui a ocorrência de episódios de rejeição, também coloca os pacientes transplantados em maior risco de infecção e reações adversas específicas. Há diferentes protocolos de imunossupressão, e essa terapia deve ser individualizada equilibrando os benefícios e os potenciais riscos associados. Para a individualização do regime imunossupressor devem-se levar em consideração os aspectos clínicos específicos do receptor como comorbidades, doença hepática que levou ao transplante, idade e condições associadas (MOINI; SCHILSKY; TICHY, 2015).

A maioria dos esquemas imunossupressores utiliza a combinação de fármacos que atuam em diferentes sítios de ação na cascata da resposta imunológica que ocorre na rejeição. Quando há uma associação de fármacos, pode-se reduzir as doses diminuindo a probabilidade de ocorrência de reações adversas e toxicidade desses medicamentos. Desta forma, ocorre um efeito sinérgico entre os fármacos, sendo possível atingir um nível adequado de imunossupressão com menos efeitos adversos. Os agentes imunossupressores são utilizados para indução da imunossupressão, nos estágios iniciais, para a manutenção da imunossupressão, nos estágios tardios, e para o tratamento de rejeição. A terapia de indução ocorre no período transoperatório e durante os três primeiros meses pós-transplante e a terapia de manutenção é o regime imunossupressor que ocorre após esse período inicial (PILLAI; LEVITSKY, 2009).

Regimes imunossupressores são compostos por medicamentos com diferentes mecanismos de ação, porém todos atuam no processo de resposta imune que ocorre na rejeição. Os esquemas incluem os inibidores da calcineurina (INCs), inibidores de mTOR,

corticosteroides, agentes antimetabólicos e anticorpos anti-células T. Esses agentes possuem como alvos diferentes sítios de ação na cascata de ativação da célula T, eles atuam inibindo a ativação ou proliferação de células T. Atualmente, na grande maioria dos casos, é utilizada a classe farmacológica dos INCs como base da terapia imunossupressora. O Quadro 1 mostra os agentes imunossupressores que estão disponíveis no Brasil para uso em transplante de fígado em adultos (GONWA et. al., 2001).

Quadro 1 - Agentes imunossupressores usados no Brasil para transplante de fígado.

Fármaco	Classificação	Ação na cascata da célula T
Metilprednisolona	Corticosteroide	Anti-inflamatório esteroide que atua em vários pontos da cascata de ativação das células T.
Prednisona	Corticosteroide	Anti-inflamatório esteroide que atua em vários pontos da cascata de ativação das células T.
Prednisolona	Corticosteroide	Anti-inflamatório esteroide que atua em vários pontos da cascata de ativação das células T.
Azatioprina	Agente antimetabólico	Inibidor da síntese de purinas, interferindo na síntese de ácidos nucleicos do ciclo celular da célula T.
Micofenolato de mofetila	Agente antimetabólico	Inibidor da síntese de purinas, interferindo na síntese de ácidos nucleicos do ciclo celular da célula T.
Micofenolato de sódio	Agente antimetabólico	Inibidor da síntese de purinas, interferindo na síntese de ácidos nucleicos do ciclo celular da célula T.
Ciclosporina	INC	Inibidor da síntese de IL-2.
Tacrolimo	INC	Inibidor da síntese de IL-2.
Basiliximabe	Anticorpo anti-células T	Anticorpo monoclonal, liga-se ao receptor de IL-2 diminuindo a proliferação de células T.
Imunoglobulina antitimócito	Anticorpo anti-células T	Anticorpo policlonal, liga-se a vários receptores gerando depleção de células T.
Everolimo	Inibidor de mTOR	Inibidor do sinal de proliferação celular.

Fonte: adaptado de Moini; Schilsky; Tichy, 2015.

1.4 TACROLIMO

Em 1990, Fung e colaboradores estudaram a conversão do tratamento imunossupressor com Ciclosporina (CsA) para TAC em receptores de enxerto de fígado que haviam desenvolvido complicações relacionadas à CsA. O esquema imunossupressor com CsA aumentou a sobrevida dos pacientes pós-transplante na época, porém começaram a aparecer problemas como a nefrotoxicidade. Para contornar esse problema, os clínicos usaram estratégias como reduzir a dose de CsA e adicionar outros imunossupressores ao esquema. Essa estratégia também trouxe problemas, como aumento da probabilidade de rejeição ao aumentar a susceptibilidade a infecções. Desta forma, os pesquisadores iniciaram estudos com o novo agente imunossupressor da época, o TAC, isolado em 1984 por pesquisadores japoneses. O estudo avaliou a efetividade, segurança e efeitos adversos do TAC em pacientes que tiveram problemas com a CsA incluindo a falha no controle da rejeição. Nesse estudo o TAC foi usado como droga de resgate e mostrou-se eficaz e com baixa frequência de reações adversas. O estudo concluiu que o TAC pode ser usado para diminuir ou eliminar complicações relacionadas a CsA enquanto preserva uma imunossupressão adequada, sendo que esses fármacos não podem ser associados (FUNG et al., 1990).

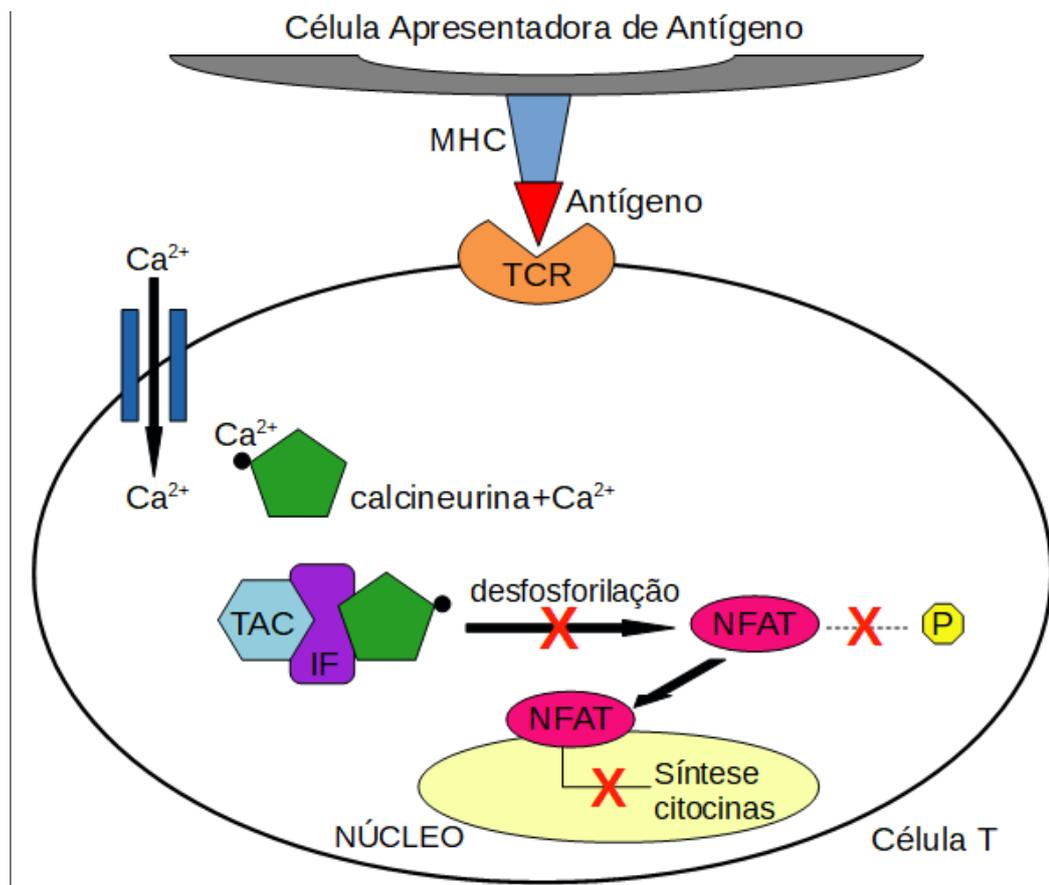
O grupo de estudos americano multicêntrico do fígado e TAC, em 1994, comparou o TAC e CsA para imunossupressão em transplante de fígado. Os regimes baseados em CsA resultavam em 70% de sobrevida após um ano de transplante, porém a rejeição ao enxerto permanecia como a maior causa de retransplante e morte. Naquele momento, o TAC já estava sendo usado com sucesso em transplantes de rim e coração, e o grupo então resolveu conduzir um estudo aberto, multicêntrico e randomizado para comparar a eficácia e segurança entre regimes imunossupressores baseados em TAC e CsA no transplante de fígado. Participaram do estudo 529 pacientes, sendo que 263 usaram TAC e 266 CsA. Esse estudo concluiu que o TAC é mais efetivo que a CsA em prevenir as rejeições aguda, corticoide resistente e refratária, mas foi associado com um aumento na incidência de reações adversas (ROSELL et al., 1994).

Em 1987, Kino e colaboradores, estudaram os efeitos *in vitro* do TAC, substância que eles mesmos haviam descoberto. Esse grupo japonês realizou um programa de pesquisa para descoberta de substâncias imunossupressoras em produtos naturais. Foi então que isolaram o novo imunossupressor denominado FK-506 de cepas de *Streptomyces*, o qual possui a estrutura de um macrolídeo. O TAC mostrou-se mais eficiente *in vitro*, pois suprimiu o sistema imune com uma concentração cem vezes menor que a concentração da CsA (KINO et al., 1987).

1.4.1 Tacrolimo: Farmacocinética e Farmacodinâmica

A CsA e o TAC são inibidores da calcineurina e atuam inibindo a síntese de IL-2. Embora não estejam relacionados estruturalmente e se liguem a alvos moleculares diferentes, esses fármacos inibem a transdução dos sinais das células-T praticamente pelo mesmo mecanismo. Esses fármacos ligam-se a uma imunofilina, cada um numa imunofilina diferente, resultando na interação subsequente com a calcineurina para bloquear a atividade da fosfatase. O processo de rejeição inicia-se quando um antígeno do enxerto é apresentado à célula T, o que leva a um aumento da concentração citoplasmática de cálcio. Esta resposta ativa a calcineurina que catalisa a desfosforilação; essa perda de fósforo é necessária para a translocação do fator nuclear dos linfócitos T ativados (NFAT) para dentro do núcleo. Por sua vez o NFAT é necessário à indução de alguns genes das citocinas, incluindo-se o da IL-2, um protótipo do fator de crescimento e diferenciação dos linfócitos T. O TAC liga-se a uma imunofilina intracelular conhecida como proteína-12 de ligação do FK506 (FKBP-12). Em seguida, forma-se um complexo entre tacrolimo-FKBP12- Ca^{2+} e calcineurina, o que inibe a atividade fosfatase de calcineurina, sendo assim o NFAT não perde o fósforo não conseguindo estimular a síntese de citocinas (IL-2). A Figura 1 mostra o mecanismo de ação do TAC (KINO et al., 1987).

Figura 1 - Mecanismo de ação do tacrolimo.



MHC= complexo maior de histocompatibilidade; IF = imunofilina (FKBP-12); NFAT = fator nuclear dos linfócitos T ativados; P = fósforo; TCR = receptor de célula T; TAC = tacrolimo.

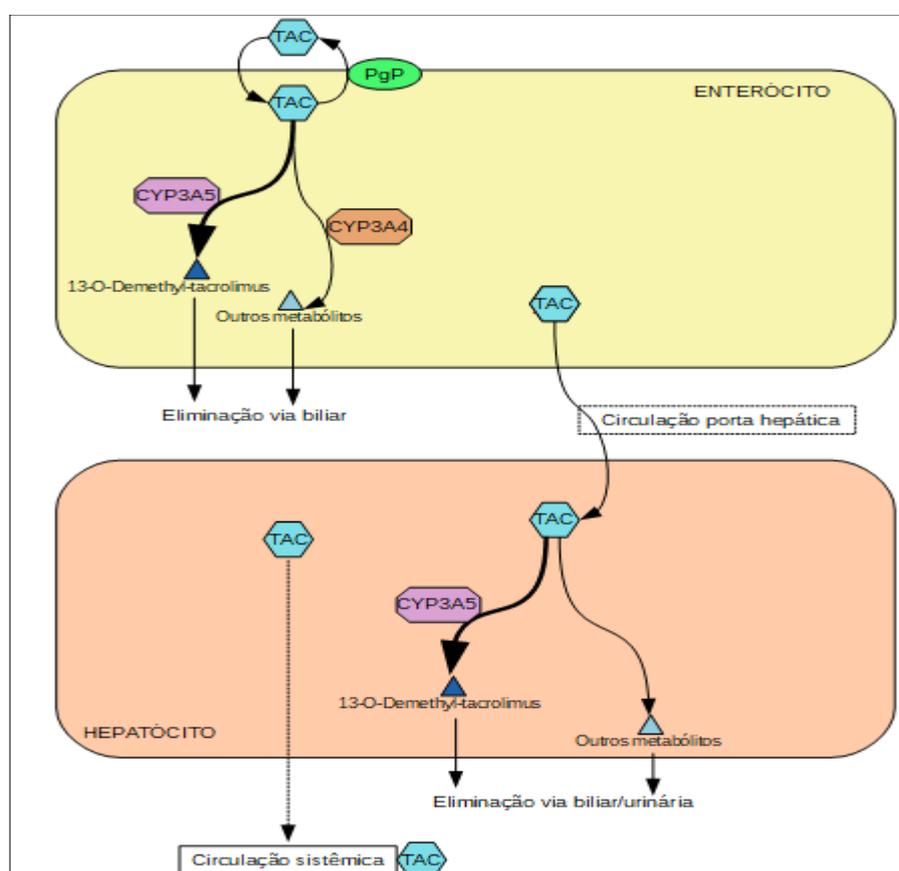
TAC liga-se a FKBP-12, forma-se o complexo entre tacrolimo-FKBP12- Ca^{2+} e calcineurina, o qual inibe a atividade fosfatase de calcineurina, o NFAT não perde o fósforo impedindo o estímulo a síntese de citocinas.

Fonte: adaptado de Castro, 2006.

A absorção por via oral é incompleta e variável apresentando baixa disponibilidade oral, cerca de 25%. Os alimentos reduzem sua taxa e extensão de absorção. Após atingir a circulação sistêmica, o TAC liga-se extensamente às proteínas plasmáticas chegando a 99% de ligação, com uma meia-vida de cerca de 12 horas. Uma vez dentro do enterócito, o TAC é metabolizado pelas isoenzimas gastrointestinais da família CYP3A, predominantemente CYP3A4 e CYP3A5, sendo que a CYP3A5 é predominante no metabolismo do TAC. O fármaco inalterado, que escapou do metabolismo intestinal, entra na circulação porta hepática e vai para o fígado, onde as enzimas CYP3A4 e CYP3A5 metabolizam mais uma parte do que foi absorvido. Cerca de 15 metabólitos do TAC podem ser formados, sendo que o 13-O-Demetil-tacrolimus é o mais prevalente. Com sua extensa metabolização, menos de 1% do

fármaco inalterado é eliminado na urina e nas fezes. Aproximadamente 95% dos metabólitos do TAC são eliminados por via biliar, tendo uma taxa de eliminação renal de cerca de 2%. Em conjunto com as enzimas CYP3A4 e CYP3A5, o transportador de efluxo glicoproteína-P (PgP) também é de grande importância na farmacocinética do TAC. Esta proteína é codificada pelo gene ABCB1, e bombeia xenobióticos do citoplasma para o exterior da célula. Como a PgP transporta o TAC para fora da célula, sua expressão influencia na concentração disponível do fármaco. Interações medicamentosas ocorrem quando TAC é coadministrado com um inibidor ou indutor de CYP3A ou PgP. A Figura 2 mostra um esquema para o metabolismo do TAC (VENKATARAMANAN et al., 1991).

Figura 2 - Metabolismo do tacrolimo.



TAC = tacrolimo; PgP = transportador glicoproteína-P; CYP3A4 e CYP3A5 = enzimas do Citocromo P450.

TAC entra no enterócito onde sofre metabolismo de primeira passagem, o que permaneceu inalterado chega ao hepatócito pela circulação porta-hepática, o que foi metabolizado é eliminado. A PgP atua deslocando o TAC para fora da célula. Dentro do hepatócito o TAC é metabolizado e eliminado, as moléculas inalteradas entram na circulação sistêmica.

Fonte: adaptado de BARBARINO, 2013.

1.4.2 Reações adversas

Em 2006, Haddad e colaboradores fizeram uma revisão sistemática comparando TAC e CsA para pacientes transplantados hepáticos. Neste estudo concluiu-se que o TAC é superior a CsA em promover sobrevida do enxerto e prevenir rejeição em pacientes pós-transplante hepático (HADDAD et al., 2006).

A terapia padrão para profilaxia de rejeição em transplante hepático é baseada no uso do TAC, pois demonstra eficácia superior quando comparado com CsA. No entanto, este fármaco apresenta reações adversas importantes. Em 1991, Fung e colaboradores determinaram o perfil dos efeitos adversos associados ao uso do TAC. Sabe-se que, por serem da mesma classe, TAC e CsA dividem algumas reações adversas semelhantes, no entanto, diferem em aspectos importantes. O estudo categorizou as reações adversas ao TAC em alterações da função renal, alterações no metabolismo da glicose, neurotoxicidade e susceptibilidade a infecção e malignidade (FUNG et al., 1991).

Em 1998, Margarit e colaboradores estudaram a eficácia e a segurança do tratamento com TAC em dose oral baixa nos pacientes transplantados hepáticos. Eles observaram que as principais reações adversas apresentadas foram hipertensão, tremor, diabetes, diarreia, nefrotoxicidade e cefaleia, sendo a maioria destas reações dependentes da dose (MARGARIT et al., 1998).

A maioria dos esquemas imunossupressores é baseada em TAC em conjunto com outros agentes com mecanismos de ação diferentes. Estas associações de medicamentos permitem a diminuição das doses do TAC o que gera um benefício ao paciente, já que a maioria das reações adversas ao TAC é dose-dependente. O Quadro 2 apresenta as reações adversas do TAC e suas intensidades. Os pacientes transplantados devem ser acompanhados sistematicamente pela equipe de saúde a longo prazo. Deve-se realizar monitorização contínua do tratamento imunossupressor para a avaliação da função do enxerto e de ocorrência de reações adversas. Para auxiliar na monitorização podem ser realizados exames para diagnosticar precocemente a rejeição e as reações adversas ao TAC. O Quadro 3 resume os exames necessários para se monitorar a efetividade e segurança do TAC, sugeridos no PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

Quadro 2 - Reações adversas do TAC e suas intensidades.

Reação Adversa	Intensidade
Nefrotoxicidade	++
Hiperglicemia	++
Diabete mérito	++
Alteração gastrointestinal	++
Hipertensão	+ / ++
Hipomagnesemia	+
Hiperpotassemia	+
Alergia alimentar	+
Hepatotoxicidade	+
Hiperlipemia	+
Neurotoxicidade	+
Osteoporose	+
Alopecia	+

Fonte: adaptado de Brasil, 2017.

Quadro 3 - Exames para monitorização da terapia com TAC.

Hemograma completo
Glicemia de jejum
Creatinina
Perfil lipídico
Eletrólitos
AST/ALT
Fosfatase alcalina
Bilirrubinas
Nível sérico do fármaco

Fonte: adaptado de Brasil, 2017.

1.4.3 Doseamento das concentrações sanguíneas do TAC

Jusko e colaboradores elaboraram um consenso sobre a monitorização terapêutica do TAC, em 1995. Os pesquisadores recomendaram o monitoramento regular dessa terapia, pois o fármaco possui uma grande variabilidade interindividual na sua farmacocinética e requer doses individualizadas para otimizar o tratamento. As doses de TAC devem ser ajustadas para que se mantenha a concentração terapêutica, pois concentrações sanguíneas acima da faixa terapêutica aumentam a incidência de efeitos adversos (JUSKO et. al., 1995). Como há grande variabilidade interindividual no metabolismo do TAC, o conhecimento sobre sua farmacogenética é importante para direcionar a conduta terapêutica. Considerando que o metabolismo desse fármaco é controlado principalmente por bombas de efluxo e enzimas metabolizadoras encontradas no fígado e no trato gastrointestinal, os estudos farmacogenéticos focam principalmente na contribuição dos polimorfismos em enzimas metabolizadoras da família CYP3A e na proteína transportadora PgP. Esses polimorfismos são determinantes para farmacocinética do TAC (CHOI et. al., 2007).

Em 1995, Iwasaki e colaboradores, compararam a determinação dos níveis de TAC em sangue de ratos por três métodos diferentes, sendo esses a enzima imunoensaio (EIA), a cromatografia líquida com espectrometria de massas (LC-MS) e a cromatografia líquida de

alta eficiência (HPLC). Os resultados deste estudo indicaram que os níveis de TAC mensurados por EIA refletem os níveis do fármaco inalterado no sangue dos ratos e sugerem que a quantidade de metabólitos no sangue aumenta com o passar do tempo após a administração do TAC (IWASAKI et al., 1995).

O TAC liga-se extensamente às hemácias, por este motivo as determinações dos seus níveis são realizadas em amostras de sangue total. As metodologias reconhecidas são EIA e LC-MS. A determinação dos níveis de TAC é realizada principalmente pela técnica de imunoenensaio de micropartículas (MEIA) (SHIPKOVA et al., 2014).

O uso clínico do inibidor da calcineurina TAC no início dos anos 90 trouxe um incremento no sucesso da terapia imunossupressora. Monitoramento terapêutico do fármaco foi recomendado com a introdução do TAC na clínica e contribuiu para seu sucesso como terapia imunossupressora. No entanto, o perfil de toxicidade deste fármaco permanece como importante preocupação, sendo um desafio para a equipe de saúde. Novas estratégias para promover a preservação do enxerto e para reduzir efeitos adversos a longo prazo são fundamentais (JUSKO, 1995).

O monitoramento terapêutico é fundamental quando o TAC é administrado, pois há uma pobre correlação entre a dose diária e sua concentração sanguínea sendo difícil o manejo dessa terapia. A amostra de sangue total é coletada aproximadamente 12 horas após a administração do medicamento, sendo que o TAC é administrado de 12 em 12 horas. Desta maneira, o nível do fármaco mensurado reflete a sua concentração mínima diária, ou seja, a concentração no vale (C_0). A área sob a curva (AUC) é considerada o melhor marcador da exposição ao fármaco (SCHIFF; COLE; CANTAROVICH, 2007).

Por apresentar uma estreita faixa terapêutica, é necessário o monitoramento sistemático das concentrações do TAC. Para otimização da terapia a dose de TAC deve ser ajustada de acordo com os níveis sanguíneos dosados no vale e com o período pós-transplante. O Quadro 4 mostra as faixas terapêuticas de acordo com as fases do pós-transplante hepático (BRASIL, 2017).

Quadro 4 - Faixa terapêutica do TAC de acordo com o tempo pós-transplante.

Tempo pós-transplante	Nível sanguíneo no vale em ng/mL
0 – 3 meses	8 - 12
3 – 6 meses	7 - 10
Acima de 6 meses	5 - 7

Fonte: Brasil, 2017.

1.4.4 Adesão ao tratamento imunossupressor

Adesão ao tratamento é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “o grau de colaboração que uma pessoa, fazendo uso de medicamento, seguindo orientação dietética e/ou adotando mudanças no estilo de vida, demonstra após concordar com as recomendações feitas pelo profissional responsável pelos cuidados com sua saúde.” No âmbito do transplante de fígado, a adesão ao tratamento imunossupressor é fundamental em virtude das consequências da não adesão como a ocorrência de rejeição, disfunção do enxerto o que pode levar a perda do enxerto (FILHO, 2010).

Os pacientes transplantados mantêm a condição de portadores de doenças crônicas mesmo após o transplante e, por essa razão, a adesão a todas as recomendações da equipe de saúde é fundamental. O paciente e seu cuidador devem obedecer a rigorosas mudanças nas suas rotinas de vida, como mudanças nos hábitos de higiene, nos hábitos alimentares e também no comportamento social. Além disso, o paciente passa a estar numa situação de polifarmácia tendo que utilizar diversos medicamentos concomitantemente (OLIVEIRA et al., 2019a).

Para que o transplante de fígado seja bem-sucedido é necessário um esquema de atenção e cuidado envolvendo a equipe de saúde, pacientes e cuidadores que se estende por toda a vida, auxiliando na adesão ao tratamento dos pacientes transplantados. Nenhuma intervenção isolada mostrou-se eficaz em promover a adesão ao tratamento, mas sim uma combinação de intervenções que devem ser executadas pela equipe de saúde para promover a adesão a longo prazo (DE BLESER et al., 2009).

2 HIPÓTESE

Pode haver pacientes transplantados hepáticos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH que não alcançam a meta terapêutica para as concentrações sanguíneas de TAC, podendo ocorrer reações adversas, inefetividade terapêutica e rejeição do órgão.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as concentrações sanguíneas do TAC dos pacientes transplantados hepáticos do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH e a ocorrência de reações adversas ao medicamento e/ou casos de rejeição.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o perfil epidemiológico dos pacientes transplantados hepáticos do HU;
- Determinar qual a doença hepática de base que levou o paciente a fazer o transplante hepático;
- Verificar a quantidade de pacientes que não atingiu as concentrações sanguíneas terapêuticas do TAC;
- Detectar a ocorrência e classificar as reações adversas;
- Avaliar a ocorrência e classificar os casos de rejeição;
- Correlacionar as concentrações sanguíneas de TAC com as possíveis reações adversas e/ou casos de rejeição.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Todo o estudo foi desenvolvido com o devido respeito às normas éticas da Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Ministério da Saúde. A pesquisa foi autorizada pela Gerência de Ensino e Pesquisa do HU/UFSC/EBSERH. Dessa forma, o estudo foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEPSH-UFSC) através do envio por meio da Plataforma Brasil. O projeto possui Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 21474919.5.0000.0121 e foi aprovado pelo parecer número 3.688.705.

4.2 TIPO DE ESTUDO

Após a elaboração da hipótese e dos objetivos do estudo, verificou-se que, entre os diferentes tipos de estudo, a combinação que melhor se aplicou foi de uma pesquisa de natureza observacional analítica e retrospectiva. Num estudo de natureza observacional o investigador atua como expectador de fenômenos ou fatos, sem, no entanto, realizar qualquer intervenção que possa interferir no curso natural e/ou no desfecho dos mesmos. O pesquisador realiza medições, análises e outros procedimentos para coleta de dados. A forma de abordagem analítica envolve uma avaliação mais aprofundada das informações coletadas no estudo observacional na tentativa de explicar o contexto de um fenômeno no âmbito de um grupo, grupos ou população. Possui o intuito de explicitar a relação entre a causa e o efeito. Quanto ao desenvolvimento no tempo, trata-se de uma pesquisa retrospectiva, pois o estudo é desenhado para explorar fatos do passado (FONTELLES et al., 2009).

4.3 LOCAL DO ESTUDO

Esse estudo foi realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH. O Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina foi inaugurado no dia 2 de maio de 1980, é vinculado ao SUS e localiza-se no município de Florianópolis, Santa Catarina. A Instituição é referência em atendimentos de saúde de média e alta complexidade (HU-UFSC, 2021a). Segundo o Mapa Estratégico do HU/UFSC/EBSERH, o propósito da instituição é ensinar para transformar o cuidar, tendo como visão ser reconhecido no estado de Santa Catarina pelo ensino, pesquisa e assistência multiprofissional de qualidade em oncologia, com ênfase no sistema digestivo, alicerçados na inovação tecnológica e na gestão sustentável e participativa (HU-UFSC, 2021b).

A porta de entrada ao serviço de transplante hepático do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH é o ambulatório de gastroenterologia, que atende aos pacientes referenciados da atenção básica de todos os municípios do estado de Santa Catarina. A equipe do núcleo de transplante hepático do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH é multidisciplinar e trabalha dentro da lógica das redes de atenção à saúde. Uma vez realizadas consultas médicas e exames, que enquadrem o paciente nos parâmetros legais, para tornar-se um candidato ao transplante, esse é avaliado por profissionais de diferentes áreas, que compõem a equipe, para então ser inserido em lista de espera por um órgão. A avaliação dos profissionais da equipe multidisciplinar, como assistente social, nutricionista, psicóloga,

farmacêutica, enfermeira, dentista, consegue elaborar um perfil desse candidato a transplante levando em consideração todos os seus aspectos biopsicossociais.

4.4 DEFINIÇÃO DA AMOSTRA

Desde novembro de 2011 até dezembro de 2020 já foram realizados 142 transplantes hepáticos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH. Desses 142, 49 pacientes foram a óbito nesse período. Todos os atendimentos dos profissionais da equipe multidisciplinar do transplante são registrados em prontuários. Esses prontuários estão arquivados no hospital, seja ele eletrônico ou físico. A amostra foi composta pelos prontuários dos pacientes que realizaram transplante hepático no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH desde novembro de 2011 até dezembro de 2020. Realizou-se uma amostragem por conveniência dos pacientes que estavam agendados para consulta médica no ambulatório do transplante. Abordou-se os pacientes na sala de espera para a solicitação de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice 2). Obteve-se 40 TCLEs assinados, ou seja, 43% dos pacientes que realizaram o transplante no HU/UFSC/EBSERH e que estavam sendo acompanhados pela equipe do hospital.

4.5 COLETA DOS DADOS

Após a autorização do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEPSH-UFSC), foi realizada a coleta de dados dos prontuários. Foram coletados dados epidemiológicos dos pacientes como sexo, idade, escolaridade e estado civil, mês e ano que foi realizado o transplante. Foram coletadas informações sobre qual a doença hepática de base que levou à realização do transplante, as concentrações sanguíneas do TAC, a ocorrência de reações adversas observando exames laboratoriais tais como creatinina, glicemia, enzimas hepáticas, magnésio, potássio e a ocorrência de rejeição até 3 meses após a realização do transplante.

Os dados epidemiológicos e o motivo do transplante foram coletados e alocados em tabela no programa LibreOffice Calc®. Foram registrados os dados: código, data do transplante, sexo, idade no momento do transplante, escolaridade, estado civil e motivo do transplante. Os dados sobre escolaridade foram colocados de acordo com o nível cursado pelo paciente no momento do transplante como “Ensino fundamental incompleto”, “Ensino fundamental”, “Ensino médio incompleto”, “Ensino médio”, “Ensino superior incompleto” e

“Ensino superior”. As informações sobre estado civil foram classificadas em “Solteiro(a)”, “Casado(a)”, “Viúvo(a)”, “Divorciado(a)”.

Os dados das concentrações sanguíneas foram coletados de acordo com o período pós-transplante. Esses dados foram alocados em uma tabela no programa LibreOffice Calc® para registro das concentrações sanguíneas de TAC durante a internação do paciente, foram coletados sete resultados de concentração. O registro das concentrações sanguíneas de TAC foram feitos numa tabela no programa LibreOffice Calc®, durante o primeiro, segundo e terceiro meses de acompanhamento ambulatorial, ou seja, pós alta hospitalar. No primeiro mês foram coletadas as concentrações sanguíneas de TAC quinzenais, no segundo e terceiro meses foi coletada a primeira concentração do referido mês pós-transplante. Os registros das ocorrências de reações adversas e de rejeição também foram feitos em uma tabela no programa LibreOffice Calc®.

No Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH os pacientes iniciam TAC após serem extubados, já na UTI (Unidade de Terapia Intensiva), 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 TAC é considerado a função hepática, a presença de rejeição e a presença ou não de infecções e reações adversas.

Durante a internação hospitalar as concentrações sanguíneas de TAC são medidas várias vezes até que se atinja a concentração terapêutica preconizada. A margem terapêutica utilizada pelo HU/UFSC/EBSERH, segundo o protocolo do hospital que é baseado no PCDT do Ministério da Saúde, deve ser monitorada a concentração no vale, sendo o desejável entre 8 – 12 ng/mL até o terceiro mês pós-transplante. A dosagem de TAC é solicitada durante a internação e após a alta. Inicialmente, no ambulatório do pós-transplante, as consultas médicas são semanais durante o primeiro mês, após quinzenais no segundo mês e mensais após o terceiro mês.

Não foi realizada nenhuma intervenção junto ao paciente ou aos profissionais de saúde, somente coleta de dados de prontuários. Foram garantidos a privacidade, o sigilo e a confidencialidade dos dados coletados.

4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ter realizado transplante hepático no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH de 01 de novembro de 2011 a 31 de dezembro de 2020;
- Ser maior de 18 anos;
- Ter usado TAC no esquema imunossupressor.

4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Ter abandonado o acompanhamento no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH antes dos 3 meses pós-transplante;
- Falta de dados suficientes no prontuário do paciente.

4.8 ANÁLISE DOS DADOS

As informações extraídas através da análise dos prontuários dos pacientes foram compiladas e inseridas em planilhas criadas no Programa LibreOffice Calc®6.1.6.3 para quantificação e posterior interpretação, sendo as variáveis organizadas e apresentadas por distribuição em tabelas e gráficos. Para comparações entre os grupos, foi realizado o teste ANOVA de uma via com medidas repetidas através do software GraphPad Prisma 9.0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O transplante hepático exige um acompanhamento contínuo dos pacientes. A atenção ao transplantado deve ser multiprofissional visando a integralidade da assistência. Os cuidados no pós-transplante requerem mudanças no estilo de vida do paciente transplantado que englobam mudanças na alimentação, convívio social, o uso de medicamentos imunossupressores, profilaxias, tratamento de infecções secundárias e tratamento de comorbidades. Para o sucesso do transplante, deve-se realizar o monitoramento do tratamento farmacológico com o objetivo de promover o uso racional dos medicamentos. O acompanhamento do nível sanguíneo do TAC, o monitoramento da ocorrência de rejeição e reações adversas a medicamentos (RAM) são fundamentais para a sobrevida do enxerto. O presente estudo torna-se importante no sentido de mostrar que o alcance das metas terapêuticas para o TAC é requisito básico para um transplante bem-sucedido (LIMA et al., 2020).

A técnica de amostragem utilizada foi de amostragem por conveniência devido à vigência da pandemia da COVID-19 durante a realização do estudo, houve dificuldades em se

obter as assinaturas de TCLE. Neste contexto, conseguiu-se 40 participantes no total. Desses 40, apenas um participante entrou no critério de exclusão, pois deixou de fazer o acompanhamento no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH. Uma participante, do sexo feminino, realizou retransplante devido à ocorrência de trombose de artéria hepática.

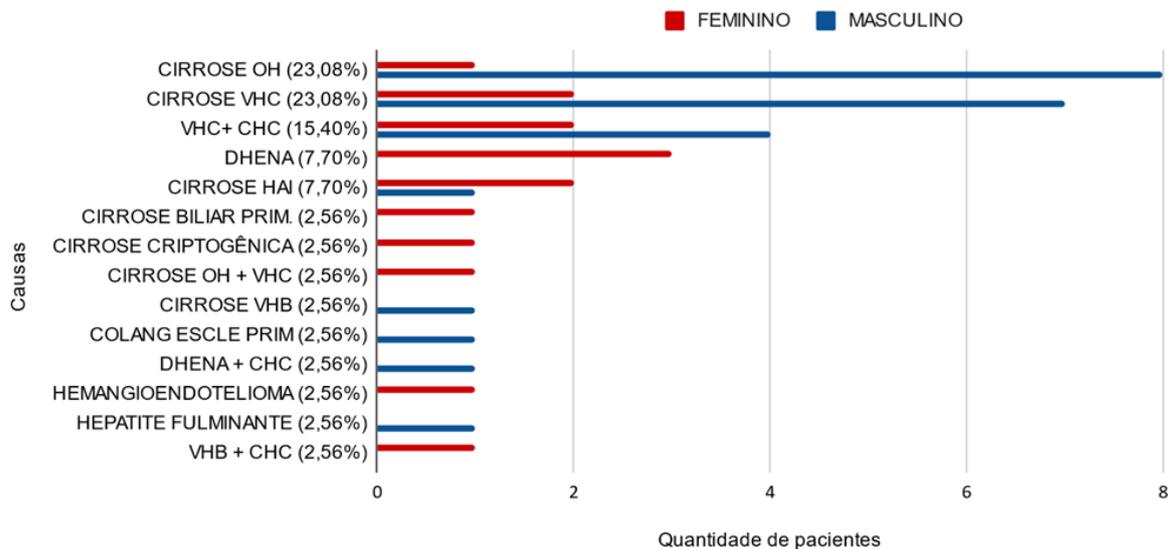
Durante a coleta dos dados, houve dificuldades em encontrar certos dados. Alguns pacientes não tinham todos os resultados de concentrações de TAC registrados, sendo que uns fizeram o exame com maior frequência que outros. Por este motivo, alterou-se a quantidade de concentrações sanguíneas de TAC coletadas. Inicialmente coletar-se-ia, no primeiro mês pós-alta hospitalar, as concentrações de TAC semanalmente, porém muitos pacientes não tinham resultados semanais, por isso optou-se por coletar o dado quinzenalmente. A princípio seriam coletadas as oito primeiras medidas das concentrações de TAC durante a internação, alterou-se para sete medidas, já que muitos pacientes não realizaram oito exames seguidos durante a internação. Desta forma, coletou-se os sete primeiros resultados de concentração de TAC, ou seja, as concentrações obtidas na primeira semana de tratamento. Além dos dados da primeira semana, coletou-se também os dados de concentração de TAC ao final de primeira quinzena do primeiro mês, ao final da segunda quinzena do primeiro mês, ao final do segundo mês e ao final do terceiro mês pós-transplante.

Os dados epidemiológicos encontrados estão na Tabela 1. A Figura 3 apresenta os motivos que levaram os pacientes a realizar o transplante hepático por sexo. Os motivos mais frequentes foram cirrose alcoólica (23,08%) e cirrose por VHC (vírus da hepatite C) (23,08%). Analisando os dados epidemiológicos observa-se que a maioria dos pacientes é do sexo masculino, com uma média de idade 54,15 (\pm 11,80) anos, que faziam uso abusivo de álcool, casados e com pouca escolaridade. Esse perfil de paciente necessita de efetivo apoio familiar para os cuidados pós-transplante. Durante o acompanhamento ambulatorial desses pacientes nota-se que muitas vezes o apoio familiar é restrito, pois, por se tratar de pacientes ex-alcoolistas, os vínculos familiares são fracos ficando os cuidados na maioria das vezes para esposas e irmãs.

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes.

Parâmetro	Pacientes (n=39)
Sexo (n/%)	Masculino=25/64,10% Feminino= 14/35,90%
Média da idade (anos)	54,15 (desvio padrão ± 11,80)
Mediana da idade (anos)	55 (variação, 22-70)
Estado civil (n/%)	Solteiro=9/23,07% Casado=21/53,85% Divorciado=5/12,83% Separado=1/2,56% Viúvo=3/7,69%
Escolaridade	Ensino fundamental incompleto=16/41,06% Ensino fundamental=2/5,12% Ensino médio incompleto=2/5,12% Ensino médio=17/43,58% Ensino superior incompleto=1/2,56% Ensino superior=1/2,56%

Figura 3 - Motivos para a realização do transplante hepático por sexo.



Cirrose OH=alcoólica; VHC=vírus da hepatite C; CHC=carcinoma hepatocelular; DHENA=doença hepática não alcoólica; HAI=hepatite autoimune; PRIM=primária; VHB=vírus da hepatite B.

Num estudo realizado em um hospital de ensino do estado de São Paulo, Ferreira e colaboradores verificaram maior prevalência para a hepatite por vírus C e a hepatite alcoólica como motivo para realização do transplante, sendo o gênero masculino o mais afetado, com idade de $51 \pm 10,9$ anos. O perfil epidemiológico identificado no estudo é semelhante ao encontrado na presente pesquisa (FERREIRA et al., 2013).

Lima e colaboradores realizaram um estudo que caracterizou o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos ao transplante hepático em Boa Vista – Roraima. O perfil identificado foi de pacientes do sexo masculino, faixa etária entre 46 e 60 anos de idade, com nível de escolaridade de ensino fundamental completo e em relação ao estado civil, notou-se 33,3% de casados e taxa igual com relação a solteiros 33,3%. No estudo de Lima observa-se que a taxa de solteiros e casados foi igual, diferentemente do que o presente estudo encontrou. Porém, o perfil masculino de baixa escolaridade é semelhante (LIMA et al., 2020).

Em 2017, Oliveira e colaboradores desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar os pacientes submetidos ao transplante hepático em um hospital referência do norte do estado de Minas Gerais. Dos 22 pacientes, 81,8% eram do sexo masculino e 59% dos participantes eram casados. A predominância etiológica da injúria hepática foi a cirrose alcoólica presente em 50% dos pacientes, seguida de cirrose criptogênica com 22,7%. O nível de escolaridade identificado foi de que 59,1% tinham menos do que oito anos de estudo, ou

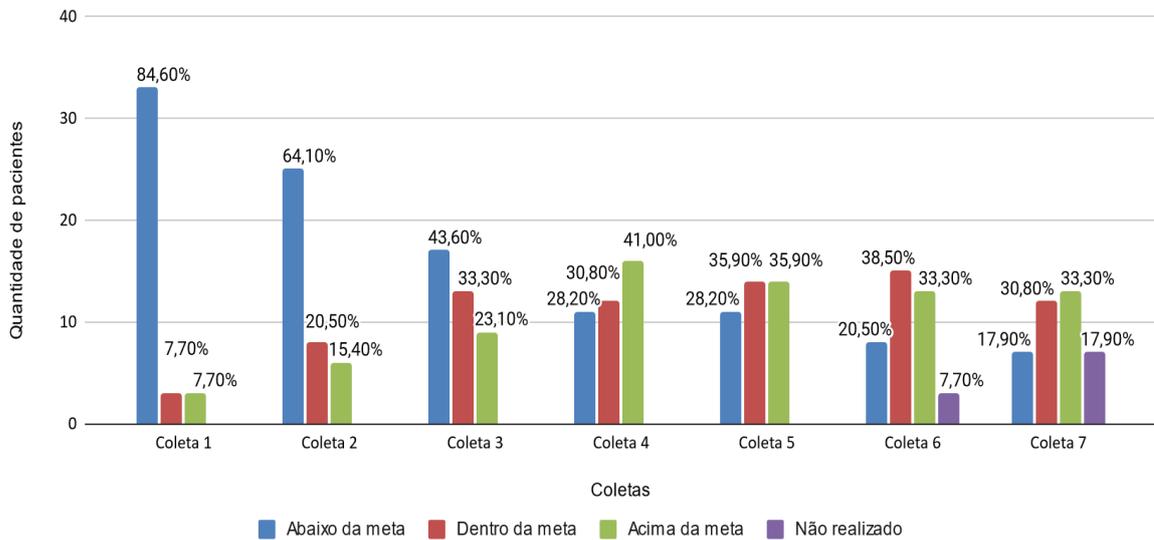
seja, ensino fundamental incompleto. Observa-se que o perfil de homens, ex-alcoolistas, casados e com baixa escolaridade também foi identificado (OLIVEIRA et al., 2017). Oliveira e colaboradores, em um estudo realizado num hospital universitário do nordeste brasileiro, detectaram que as maiores causas para realização de transplante hepático foram cirrose por álcool e cirrose por VHC, dados semelhantes aos encontrados na presente pesquisa (OLIVEIRA et al., 2019b).

Em 2013, Nacif e colaboradores estudaram dados de 44 pacientes submetidos a transplante de fígado e constataram alta prevalência de pacientes do sexo masculino (68,18%). A idade média dos pacientes foi de 52,43 ($\pm 12,33$) e mediana de 55,5 (variação, 19-71 anos). Sendo a causa principal para o transplante foi cirrose por VHC (47,7%). O perfil epidemiológico encontrado por Nacif e colaboradores é semelhante ao encontrado no presente trabalho (NACIF et al., 2013).

O perfil epidemiológico dos pacientes que realizaram o transplante hepático no HU/UFSC/EBSERH reflete na dificuldade que a equipe de saúde tem para fazer com que o paciente cumpra os cuidados no pós-transplante. Devido à baixa escolaridade e um apoio familiar muitas vezes restrito e insuficiente, a equipe de saúde tem que trabalhar com tabelas, figuras, vídeos, grupos de rede social, entre outras estratégias, para tentar alcançar a adesão adequada ao tratamento.

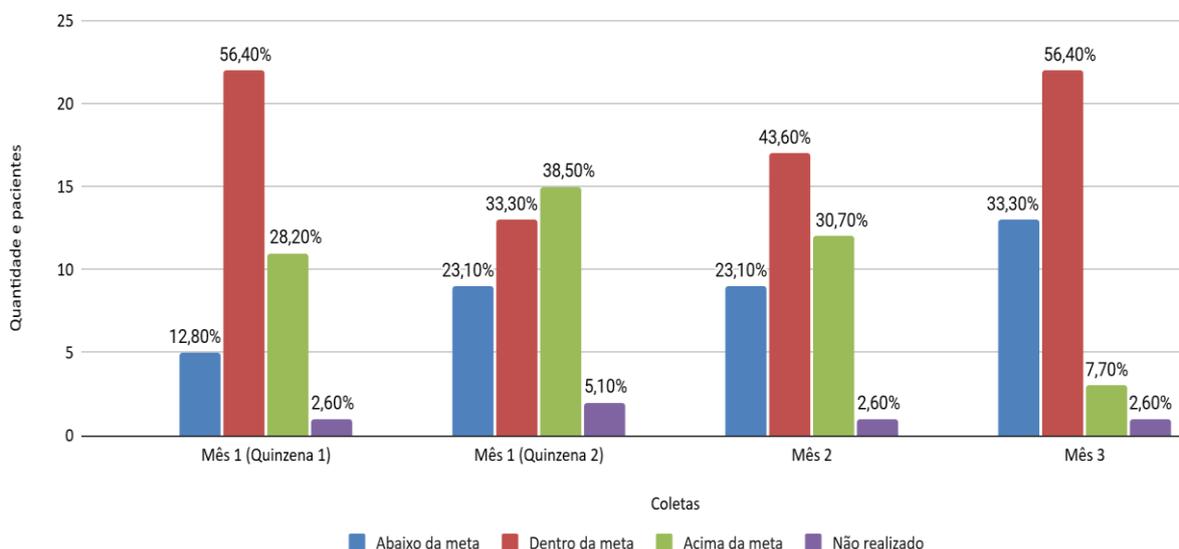
Neste contexto, elaborou-se um vídeo orientativo para os pacientes transplantados. O vídeo é o produto técnico/tecnológico derivado da dissertação que se enquadra como material didático instrucional, e orientará os pacientes sobre o uso dos imunossuppressores. O vídeo tem como objetivo fomentar a educação em saúde dos pacientes e seus cuidadores, utilizando uma linguagem simples e de fácil entendimento e imagens que coadunam com o que está sendo falado pelo narrador. A finalidade é promover a adesão ao tratamento imunossupressor, algo fundamental para a sobrevivência do enxerto. Será enviado aos pacientes e cuidadores via aplicativo de mensagens, além disso, será publicado na página da internet do hospital. O link para acessar o vídeo está no Apêndice 1.

Figura 4 - Quantidade de pacientes de acordo com a meta terapêutica na primeira semana.



Para a identificação do alcance ou não dos níveis terapêuticos do TAC utilizou-se a faixa terapêutica entre 8 – 12 ng/mL até o terceiro mês pós-transplante. Em algumas situações específicas, os níveis desejados são próximos ao limite máximo ou ao limite mínimo. Quando o paciente apresenta alguma RAM, a concentração alvo de TAC desejada é a menor possível dentro da faixa terapêutica. Quando há um processo de rejeição a concentração alvo desejada é a maior dentro da faixa terapêutica. Analisando a Figura 4, observa-se que ao longo da primeira semana de tratamento os níveis sanguíneos do TAC vão aumentando assim como a porcentagem de pacientes dentro da meta terapêutica. Na primeira coleta 84,60% dos pacientes ficaram abaixo da meta, sendo que na coleta 7 apenas 17,90% ficaram abaixo da meta. A partir da coleta 3, aproximadamente 35% dos pacientes ficaram dentro da meta terapêutica, já na coleta 1 somente 7,70% atingiu a meta.

Figura 5 - Quantidade de pacientes de acordo com a meta terapêutica no primeiro, segundo e terceiro meses.



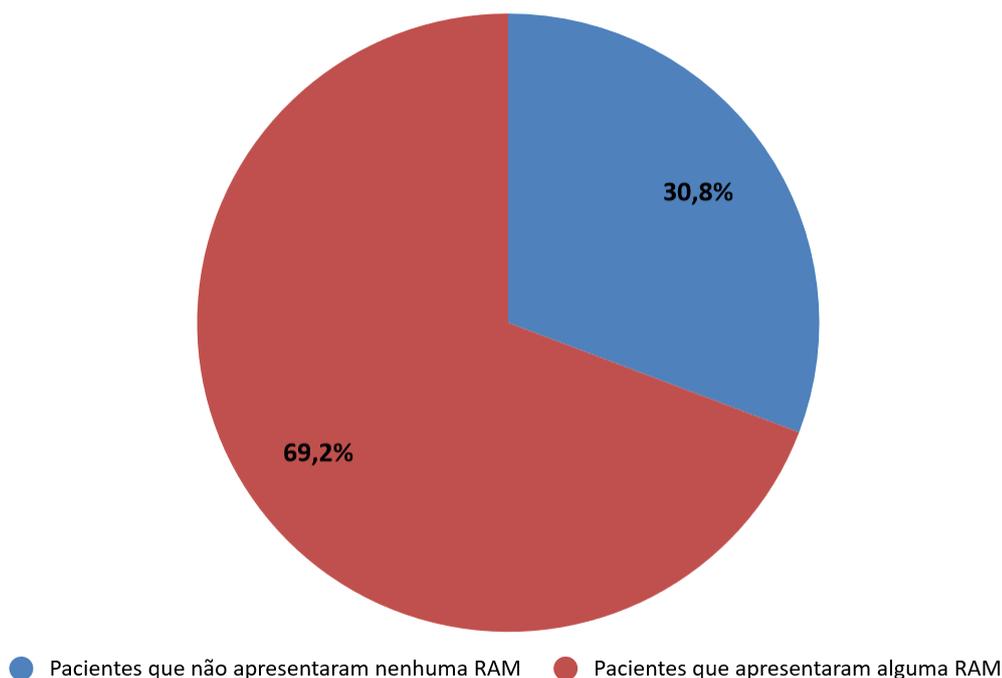
Na Figura 5 observa-se o período em que maior parte dos pacientes esteve dentro da meta terapêutica. Ao final da primeira quinzena e ao final do terceiro mês, 56,40% dos pacientes estavam dentro da meta. Nota-se que ao final da primeira quinzena foi onde obteve-se os melhores resultados, pois apenas 12,80% estavam abaixo da meta. As informações mostram que não há uma constante em relação ao alcance da meta terapêutica, os melhores resultados foram obtidos ao final da primeira quinzena e ao final do terceiro mês.

No primeiro mês pós-transplante a maioria dos pacientes ficou fora da meta terapêutica, já no segundo e terceiro meses a maioria ficou dentro da meta. O não alcance da meta terapêutica pode aumentar as chances de rejeição, caso esteja abaixo da meta, e de RAM, caso esteja acima da meta. Além disso, a ocorrência de RAM e de rejeição aumenta o tempo de internação e os custos para o sistema de saúde.

No período analisado, cerca da metade dos pacientes atingiram a meta terapêutica, mostrando que manter as concentrações dentro da meta é difícil e depende de vários fatores ligados ao paciente ou não. Além disso, nota-se que ao final do terceiro mês cerca de 33% dos pacientes estavam abaixo da meta, mesmo após 90 dias de administração oral do TAC a cada doze horas. O TAC possui uma estreita faixa terapêutica (8-12 ng/mL) interferindo diretamente na proporção de pacientes que permanecem dentro dessa faixa. Entre os fatores que podem dificultar a permanência dentro da faixa terapêutica estão a farmacogenética, os polimorfismos em enzimas metabolizadoras da família CYP3A e na proteína transportadora

PgP são determinantes para farmacocinética do TAC; a qualidade dos comprimidos fornecidos; baixa correlação entre a dose administrada e a concentração sanguínea; a adesão ao tratamento; as interações medicamentosas; características do doador/enxerto; entre outros.

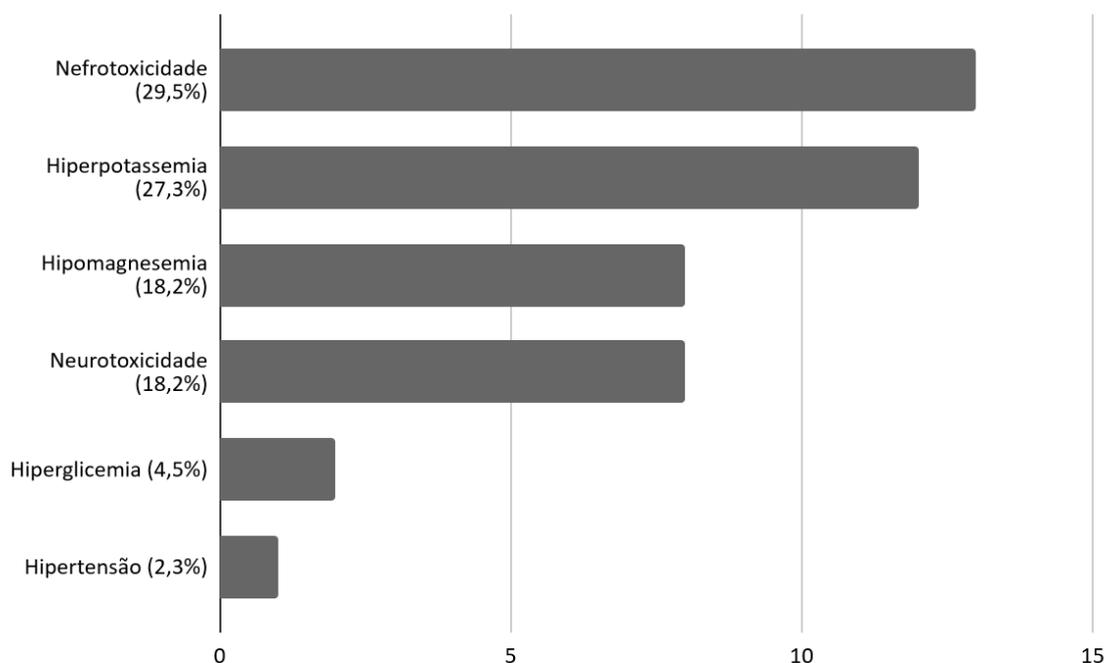
Figura 6 - Percentual de pacientes afetados por RAM.



A verificação da ocorrência de RAM ao TAC se deu através da análise das evoluções médicas em prontuário e dos valores de exames laboratoriais. No caso da nefrotoxicidade, foram observados os valores de creatinina, e no caso da hiperpotassemia, os valores de potássio sérico. As RAM foram analisadas apenas no aspecto qualitativo, identificando a ocorrência ou não do evento.

Cerca de 70% dos pacientes apresentaram alguma RAM, a mais prevalente foi a nefrotoxicidade (29,50%) seguida de hiperpotassemia (27,30%) conforme observado nas Figuras 6 e 7. Sete pacientes nunca estiveram acima da meta no primeiro mês, porém mesmo assim apresentaram RAM. Sabe-se que as RAM's podem ocorrer mesmo em doses terapêuticas, portanto não é necessário que o paciente esteja acima da meta para que ocorram. Dentro do grupo de pacientes que apresentaram alguma RAM, 74,07% estavam acima da meta em, pelo menos, uma coleta durante o primeiro mês pós-transplante.

Figura 7 - Percentual de RAM apresentadas pelos pacientes.



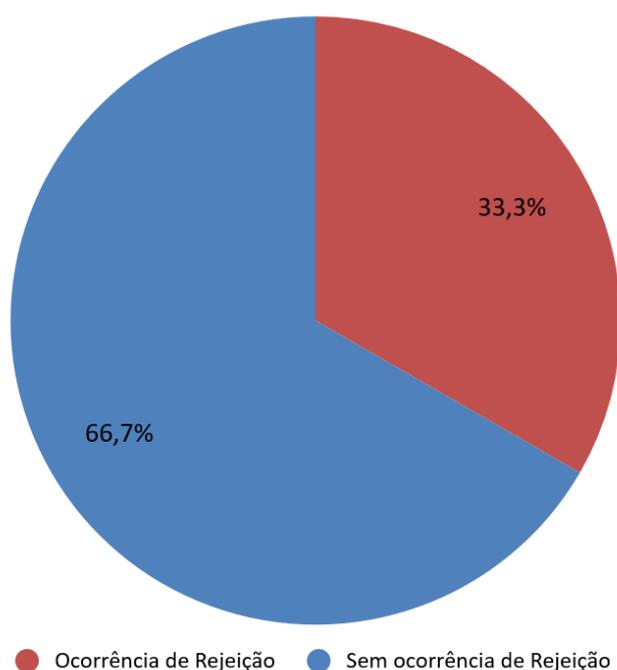
Algumas reações adversas associadas ao TAC não são detectadas nos meses iniciais de uso. A alopecia, a osteoporose, a hiperlipemia e o diabetes podem ocorrer devido ao uso crônico do TAC, por isso não foi visto nenhum caso no presente estudo, já que este se deu até o fim do terceiro mês pós-transplante.

Durante a leitura das evoluções médicas em prontuário, notou-se que alguns pacientes já tinham outros problemas de saúde, além do problema hepático, muitos já eram portadores de diabetes, doença renal, osteoporose, hipertensão, obesidade, dentre outros. Para os pacientes que já eram diabéticos, valores de glicemia acima do valor recomendado não foram considerados como reação adversa de hiperglicemia. Para pacientes que já tinham insuficiência renal antes do transplante, também não foi considerado reação adversa de nefrotoxicidade valores de creatinina alterados. Muitos casos de hiperglicemia verificados foram associados ao uso de glicocorticoide, no caso a prednisona, que na fase de indução da imunossupressão é utilizada em doses maiores.

Existiram dificuldades em correlacionar a ocorrência de hipertensão arterial ao TAC, pois muitos pacientes já eram hipertensos antes do transplante. Observou-se apenas um caso de aumento de pressão arterial de difícil controle, sendo que este foi relacionado ao TAC.

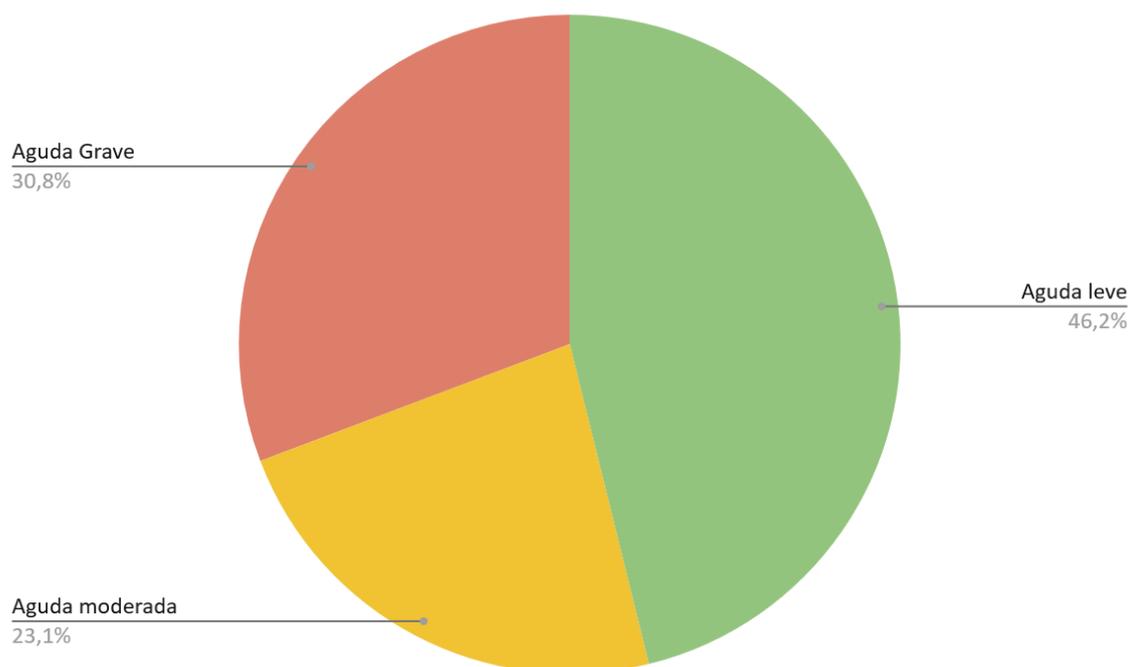
As informações coletadas por Nacif e colaboradores, em 2013, demonstraram uma correlação significativa entre o valor sérico de TAC, com a deterioração da taxa de filtração glomerular bem como da creatinina sérica. O que mostra que a nefrotoxicidade é uma RAM importante para esse medicamento. Na população estudada, 11,37 % dos pacientes apresentou rejeição celular aguda, um valor relativo menor do que o encontrado no presente trabalho que foi de 33,3% (NACIF et al., 2013).

Figura 8 - Percentual de pacientes afetados por Rejeição.



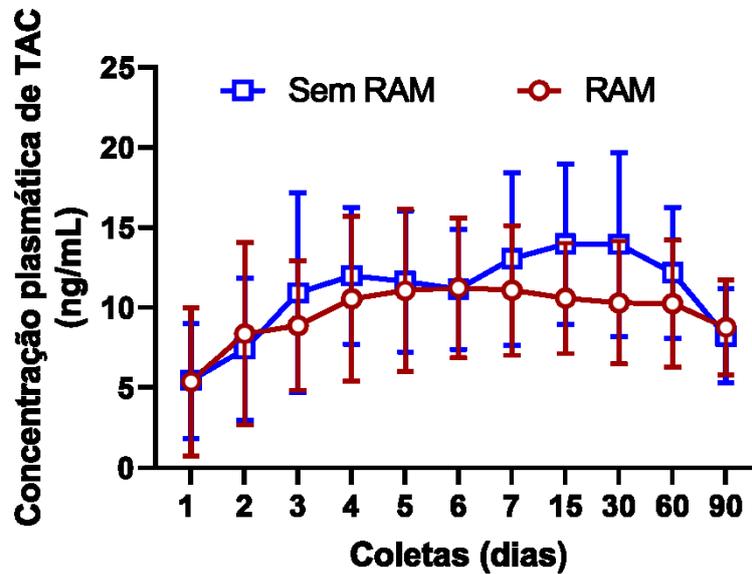
As Figuras 8 (acima) e 9 (abaixo) mostram que aproximadamente 33% dos pacientes tiveram episódio de rejeição, sendo que a mais prevalente foi a Rejeição Aguda Leve (46,20%). Dentro do grupo dos pacientes que apresentaram rejeição, 84,61% estiveram abaixo da meta em alguma coleta dentro do primeiro mês pós-transplante.

Figura 9 - Percentual do tipo de Rejeição Aguda apresentada pelos pacientes.



Identificou-se dois pacientes que nunca estiveram abaixo da meta no primeiro mês, ou seja, estavam acima ou dentro da meta, e mesmo assim tiveram rejeição aguda. Constatou-se a situação de outros dois pacientes que não atingiram a meta terapêutica em nenhum momento do período da pesquisa, e mesmo assim não apresentaram rejeição. Os pacientes que se submetem a um transplante hepático fazem imunossupressão para a profilaxia da rejeição com um conjunto de fármacos que atuam em sinergismo. Nenhum paciente utilizou TAC em monoterapia, todos utilizavam associações de medicamentos. Essa associação é composta de TAC, micofenolato e prednisona, onde cada medicamento atua com mecanismos de ação diferentes de forma sinérgica. Desta maneira, mesmo não atingindo a meta terapêutica do TAC o paciente não apresenta rejeição, pois os outros medicamentos associados conseguem ser efetivos em evitar a rejeição.

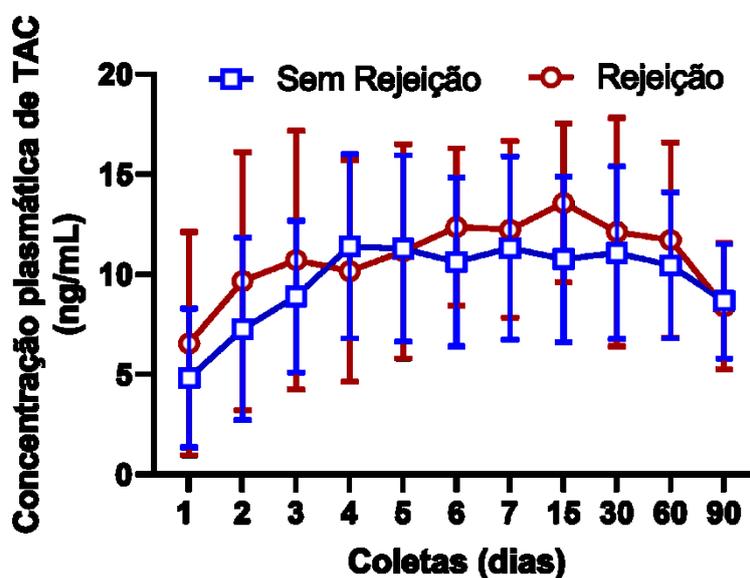
Figura 10 - Médias das concentrações sanguíneas de TAC nas diferentes coletas e ocorrência de RAM



Dados apresentados como média das concentrações de TAC \pm desvio padrão de cada coleta. Paciente com RAM n=27; pacientes sem RAM n=12.

Ao analisar a Figura 10, que compara as médias das concentrações de TAC ao longo de todas as coletas entre o grupo que apresentou alguma RAM com o grupo que não apresentou RAM, observa-se que há pouca variação entre os dois grupos. Isso mostra que não há uma significância estatística entre os grupos, já que as médias das concentrações de TAC são semelhantes tanto para quem apresentou RAM quanto para quem não apresentou. Ou seja, permanecer acima da meta terapêutica não significou apresentar RAM.

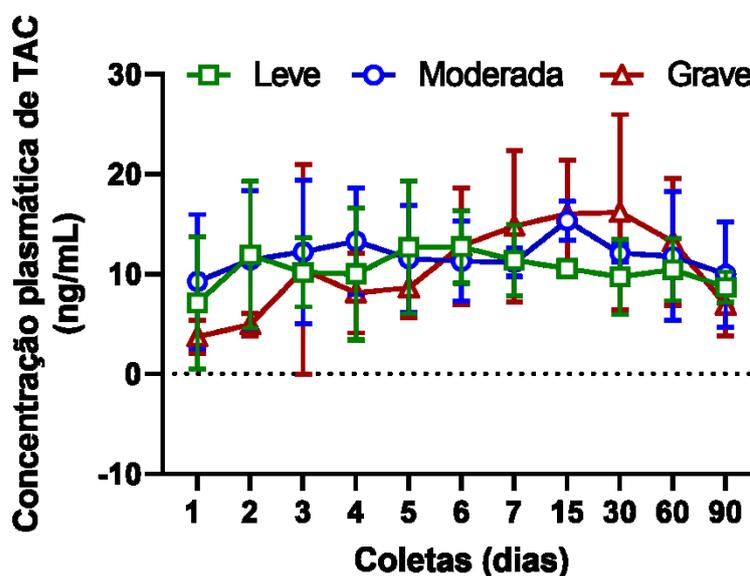
Figura 11 - Médias das concentrações sanguíneas de TAC nas diferentes coletas e ocorrência de Rejeição



Dados apresentados como média das concentrações de TAC \pm desvio padrão de cada coleta. Paciente com Rejeição n=13; pacientes sem Rejeição n=26.

Na Figura 11, tem-se a comparação de todas as médias das concentrações de TAC entre o grupo que apresentou rejeição com o grupo que não apresentou rejeição. Nota-se que as linhas permanecem muito próximas o que indica que não há uma diferença significativa entre os dois grupos, já que as médias das concentrações de TAC são semelhantes. Estar abaixo da meta terapêutica não significou ocorrência de rejeição para os pacientes estudados.

Figura 12 - Médias das concentrações sanguíneas de TAC nas diferentes coletas e tipos de Rejeição



Dados apresentados como média das concentrações de TAC \pm desvio padrão de cada coleta. Paciente com Rejeição leve n=6; Rejeição moderada n=3; Rejeição grave n=4.

O gráfico acima compara as médias de todas as concentrações de TAC entre os pacientes que apresentaram rejeição aguda leve, moderada e grave. Ao se avaliar a Figura 12, constata-se que a rejeição aguda grave ocorreu em concentrações de TAC maiores que 12 ng/ml. Isso significa que não foi possível vincular as baixas concentrações de TAC com a ocorrência de rejeição. Neste contexto, pacientes que estiveram acima da meta terapêutica apresentaram rejeição inclusive do tipo mais grave.

O estudo teve algumas limitações tais como: dificuldade em se conseguir assinaturas do TCLE; pouco tempo de coleta de dados; apenas uma coleta nos meses 2 e 3; alguns pacientes sem resultados de exames; pacientes em uso de combinação de imunossupressores, sendo que esses não possuem monitoramento sérico; avaliação apenas qualitativa de RAM. Neste contexto, são necessários mais estudos para verificação do impacto das concentrações sanguíneas de TAC na terapêutica da profilaxia de rejeição.

6 CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico encontrado foi de pacientes do sexo masculino (64,1%), com uma média de idade de 54,15 anos (\pm 11,80) e mediana de 55 anos (variação, 22-70). Quanto ao estado civil, a maioria era casada (53,85%) e com escolaridade média para baixa (Ensino médio 43,58% e Ensino fundamental incompleto 41,06%). As principais causas para a realização do transplante hepático foram cirrose por VHC (23,08%) e cirrose por álcool (23,08%).

Embora o presente estudo não tenha conseguido encontrar uma relação entre concentrações sanguíneas de TAC, episódios de rejeição e ocorrências de RAM, isto não significa que o acompanhamento deste parâmetro não seja importante. As concentrações sanguíneas de TAC como um único parâmetro não nos permitem dizer se um paciente irá ou não apresentar RAM ou rejeição, mas em conjunto com outras variáveis podem ser importantes para a ocorrência destes eventos.

No período analisado, poucos pacientes atingiram a meta terapêutica, cerca de 50%, mostrando que manter as concentrações sanguíneas de TAC dentro da meta é difícil e depende de vários fatores inerentes ao paciente ou não. O serviço prestado pela equipe do núcleo de transplante hepático do HU-UFSC/EBSERH deve ser aprimorado no sentido de que essas metas terapêuticas sejam atingidas com maior frequência. Neste aspecto, a assistência prestada pelo farmacêutico torna-se fundamental para melhorar os resultados da terapia medicamentosa e promover o uso racional de medicamentos.

REFERÊNCIAS

ABTO, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes, Ano XXV nº 3. São Paulo, 23, p. 2019.

AZZAM, Ayman Zaki. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*, v. 7 (10), p. 1347–1354, 2015.

BARBARINO, Julia M. et al. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics*. v. 23 (10), p. 563–585, 2013.

BERNARDES, Ana Rita Barreto; ALMEIDA, Clayton Gonçalves. Estudo do perfil dos doadores elegíveis de órgãos e tecidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia/MG. *Jornal Brasileiro de Transplantes*, v. 18 (2), p. 45–49, 2015.

BOIN, Ilka de Fátima Santana Ferreira et al. Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: Análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 45 (4), p. 275–283, 2008.

BRANDÃO, Ajácio Bandeira de Mello. Escore MELD como preditor de sobrevida em pacientes candidatos ou submetidos a transplante hepático. 2009. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 5. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Assunto: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.600. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 21 out. 2009. Assunto: Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

CASTRO, Ana Paula Beltran Moschione. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *Jornal de Pediatria*, v. 82 (2), p. 166–172, 2006.

CHOI, Ji H., et.al. Influence of the CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Korean subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 64, p. 185–191, 2007.

COELHO, Júlio César Uili et al. Causa de óbito tardio em transplantados de fígado. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 49 (2), p. 177–180, 2003.

CRESPO, M. et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation*, v. 71 (5), p. 652–658, 2001.

D'ALBUQUERQUE, Luiz Augusto Carneiro; DE OLIVEIRA E SILVA, Adávio. Transplante de fígado. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 30 (4), p. 79–81, 1993.

DE BLESER, Leentje. et al. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: A systematic review. *Transplant International*, v. 22 (8), p. 780–797, 2009.

DE CASTRO-E-SILVA, Orlando et al. Transplante de fígado: Indicação e sobrevida. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 17 (3), p. 83–91, 2002.

FERREIRA, Lucas Lima et al. Perfil de pacientes em pré-operatório para transplante de fígado em hospital de ensino. *Journal of Health Sciences*, v. 31 (1), p. 84-87, 2013.

FILHO, Mário Abbud. *Jornal Brasileiro de Transplantes. Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO*, v. 13 (1). São Paulo, 60 p., 2010.

FONTELLAS, Mauro José et al. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. *Revista Paraense de Medicina*, v. 23 (3), 2019.

FRAGOSO, Luciana Vlândia Carvalhêdo; GALVÃO, Marli Teresinha Gimenez; CAETANO, Joselany Afio. Cuidado ao portador de transplante hepático à luz do referencial teórico de Roy. *Revista de Enfermagem Referência*, v. 3 (1), p. 29–38, 2010.

FUNG, J. et al. Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplantation Proceedings*, v. 23 (6), p. 3105–3108, 1991.

FUNG, J. et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transplantation Proceedings*, v. 22 (1), p. 6–12, 1990.

GONWA, T. A. et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*, v. 72 (12), p. 1934-1939, 2001.

HAAS, Mark et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *American Journal of Transplantation*, v. 14 (2), p. 272–283, 2014.

HADDAD, Elizabeth et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, CD005161, 2006.

HU-UFSC. Histórico, 2021a. Disponível em <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sul/hu-ufsc/governanca/nossa-historia/historico>>. Acesso em: 20 de junho de 2021.

HU-UFSC. Gestão Estratégica, 2021b. Disponível em <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sul/hu-ufsc/governanca/gestao-estrategica>>. Acesso em: 20 de junho de 2021.

IWASAKI, Kazuhide et al. Comparison of tacrolimus (FK506) levels determined by three different methods in the rat blood. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, v. 10 (6), p. 837–847, 1995.

JESUS, Gisleide Cardoso; SOUSA, Helio Henrique Barros Arruda; BARCELOS, Rejane da Silva Sena. Principais Patologias e Biomarcadores das Alterações Hepáticas. *Revista de Ciências Ambientais e Saúde*, v. 41 (3), p. 525–537, 2014.

JUSKO, William J., et. al. Consensus document: Therapeutic monitoring of Tacrolimus (FK-506). *Therapeutic Drug Monitoring*, v. 17, p. 606-614, 1995.

KINO, Toru et al. Fk-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of Fk-506 *in vitro*. *The Journal of Antibiotics*, v. 40 (9), p. 1256–1265, 1987.

LIMA, Jefferson Martins de et al. Perfil epidemiológico de uma amostra de pacientes submetidos ao transplante de órgão hepático residentes em Boa Vista – Roraima. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, p. 12554–12566, 2020.

MALINCHOC, Michael et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, v. 31 (4), p. 864-871, 2000.

MARGARIT, C. et al. Efficacy and safety of oral low-dose tacrolimus treatment in liver transplantation. *Transplant International*, v. 11, (s1), p. 260–266, 1998.

MEIRELLES JÚNIOR, Roberto Ferreira et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein* (São Paulo, Brazil), v. 13 (1), p. 149–152, 2015.

MOINI, Maryam; SCHILSKY, Michael L.; TICHY, Eric M. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, v. 7 (10), p. 1355–1368, 2015.

NACIF, Lucas Souto et al. A insuficiência renal aguda e tacrolimus após transplante hepático, *Jornal Brasileiro de Transplantes*, v. 16 (1), p. 1720–1723, 2013.

OLIVEIRA, Carolina Amaral et al. Avaliação dos primeiros pacientes transplantados de fígado em um hospital do norte de Minas Gerais. *Revista Norte Mineira de Enfermagem*, v.6 (2), p. 8-20, 2017.

OLIVEIRA, Francisco Roberto Pereira et al. Acompanhamento farmacoterapêutico em unidade de internação pós-transplante: descrição e análise. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 16, p. 1-7, 2019a.

OLIVEIRA, Priscilla Carolyn de et al. Adesão ao tratamento no transplante de fígado: revisão integrativa. *Cogitare Enfermagem*, v. 24, e58326, 2019b.

PACHECO, Lucio. Transplante de fígado no Brasil. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 43 (4), p. 223–224, 2016.

PILLAI, Anjana A.; LEVITSKY, Josh. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, v. 15 (34), p. 4225–4233, 2009.

PRICILA, Carla; MAGANHA, Juliana; BOLSONI, Lucimara. Rejeição e compatibilidade HLA. *Revista Thêma et Scientia*, v. 2 (2), p. 120–125, 2012.

PUGH, R. N. et al.. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, v. 60, p.646–649, 1973.

ROSELL, Rafael et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 330, p. 153-158, 1994.

SCHIFF, Jeffrey; COLE, Edward; CANTAROVICH, Marcelo. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 2 (2), p. 374–384, 2007.

SHIPKOVA, Maria et al. Multi-center analytical evaluation of a novel automated tacrolimus immunoassay. *Clinical Biochemistry*, v. 47 (12), p. 1069–1077, 2014.

STARZL, Thomas E. et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery*, v. 168 (3), p. 392–415, 1968.

VENKATARAMANAN, R. et al. Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. *Transplantation Proceedings*, v. 23 (6), p. 2736–2740, 1991.

APÊNDICE 1 – Produto técnico/tecnológico derivado da dissertação

Vídeo de orientação aos pacientes transplantados hepáticos (link).

APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa: ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE TACROLIMO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL: SUAS CONSEQUÊNCIAS PARA A TERAPÊUTICA

Nome do pesquisador responsável: Profa. Dra. Regina de Sordi

Pesquisador assistente: Mayara Xavier da Silva

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa sobre pacientes transplantados hepáticos que utilizam o medicamento Tacrolimo para tratamento da rejeição, e dependendo da situação, o uso desse medicamento pode levar à ocorrência de reações adversas e inefetividade do tratamento. Esta pesquisa está associada ao projeto de mestrado de Mayara Xavier da Silva, do programa de Mestrado Profissional em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas e tem o objetivo de analisar as concentrações sanguíneas do Tacrolimo dos pacientes transplantados hepáticos do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago – HU/UFSC/EBSERH e a ocorrência de reações adversas ao medicamento e/ou casos de rejeição.

Durante a pesquisa serão coletados dados registrados no seu prontuário arquivado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – HU/UFSC/EBSERH. Não será realizada nenhuma intervenção junto a você, somente coleta de dados do seu prontuário. Serão coletados dados como sexo, idade, escolaridade e estado civil, mês e ano que foi realizado o transplante. Serão coletadas informações sobre qual a doença hepática de base que levou à realização do transplante, as concentrações sanguíneas do Tacrolimo, a ocorrência de reações adversas observando exames laboratoriais, e a ocorrência de rejeição até 3 meses após a realização do transplante.

Serão garantidos a privacidade, o sigilo e a confidencialidade dos dados coletados. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados coletados do seu prontuário e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, no entanto, sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional, cujas consequências serão tratadas nos termos da lei.

Sinta-se absolutamente a vontade em deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem ter que apresentar qualquer justificativa. Ao decidir deixar de participar da pesquisa você não terá qualquer prejuízo no restante das atividades

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou publicados em revistas científicas, sendo que mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição ou qualquer informação relacionada à sua privacidade.

Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

O pesquisador responsável e o pesquisador principal comprometem-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa. Caso considere necessário você pode entrar em contato com o pesquisador responsável Regina de Sordi no e-mail: xxxxxxxx@gmail.com, ou no endereço profissional: Centro de Ciências Biológicas Universidade Federal de Santa Catarina Rua Roberto Luiz Gonzaga, s/nº 88040-900 – Florianópolis – SC – Departamento de Farmacologia. Poderá entrar em contato também com o pesquisador principal Mayara Xavier da Silva por e-mail: xxxxxxxx@hotmail.com ou no endereço profissional do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – HU/UFSC/EBSERH. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC localizado no Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88.040-400, Contato: (48) 3721-6094, xxxxxxxx@contato.ufsc.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC - CEPSH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Duas vias deste documento estão sendo rubricadas e assinadas por você e pelo pesquisador responsável. Guarde cuidadosamente a sua via, pois é um documento que traz importantes informações de contato e garante os seus direitos como participante da pesquisa.

Eu _____, RG _____, li este documento (ou tive este documento lido para mim por uma pessoa de confiança) e obtive dos pesquisadores todas as informações que julguei necessárias para me sentir esclarecido e optar por livre e espontânea vontade participar da pesquisa.

Pesquisador Responsável

Pesquisador Principal

Participante da Pesquisa

Data: ___/___/___