

1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da calcineurina constituem grupo farmacológico de imunossuppressores cuja aplicação clínica contribuiu para melhorar os resultados dos transplantes de órgãos sólidos.

O tacrolimus, inibidor da calcineurina mais freqüentemente empregado após o transplante de fígado, apresenta comportamento farmacocinético muito variável.

A variabilidade dos níveis sangüíneos encontrados após a administração de doses semelhantes do fármaco é atribuída a fatores relacionados à sua absorção, distribuição, metabolismo, recirculação entero-hepática e excreção.

Após o transplante hepático, a heterogeneidade do comportamento farmacocinético do tacrolimus é potencialmente maior, quando comparada ao seu emprego após o transplante de outros órgãos.

O metabolismo do tacrolimus é dependente, principalmente, da atividade do citocromo P450-3A (CP450-3A) dos hepatócitos. Logo após o transplante, presume-se, essa enzima tem atividade variável que depende da qualidade do enxerto e de sua recuperação funcional.

O volume de distribuição do tacrolimus varia em pacientes portadores de cirrose hepática submetidos a transplante hepático. Nesses pacientes, o volume e a distribuição dos líquidos corporais estão alterados em diferentes intensidades. As concentrações das proteínas do sangue, igualmente, encontram-se alteradas. A alteração do volume de distribuição dos fármacos, provavelmente, não é uniforme em pacientes com diferentes graus de disfunção hepática e corrige-se em tempos variáveis após o transplante hepático.

Devido à grande variabilidade da farmacocinética do tacrolimus, recomenda-se que sua concentração sangüínea seja monitorada para determinar a dose adequada. Essa tática é empregada não só logo após o transplante como também mais tarde após o procedimento.

A estratégia de ajuste da dose, baseada na determinação da concentração do fármaco no sangue, embora amplamente empregada, foi pouco estudada quanto a sua eficiência, quando empregada nos primeiros dias após o transplante de fígado.

Sabe-se que concentrações sangüíneas consideradas inadequadas ocorrem no primeiro dia de uso do fármaco com freqüência considerável e, a despeito da utilização da concentração sangüínea residual para ajustar as doses subseqüentes, níveis diferentes do intervalo terapêutico de tacrolimus são também encontrados freqüentemente a partir do segundo dia após o transplante do fígado.

Distúrbios neurológicos, insuficiência renal aguda, “diabetes mellitus”, hipertensão arterial, além de disfunção do enxerto, são efeitos colaterais associados a níveis sangüíneos elevados, contribuindo para aumentar a morbidade associada ao transplante hepático. Concentrações baixas podem contribuir para o desenvolvimento de rejeição celular aguda, embora esse evento seja incomum antes do final da primeira semana após o transplante.

2. OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos desse estudo visam avaliar ou identificar, em relação ao tacrolimus, empregado em receptores adultos de enxertos hepáticos inteiros, nos primeiros quatro dias após o transplante hepático:

- A) O comportamento da concentração sanguínea;
- B) A relação entre a dose administrada e a concentração;
- C) A eficiência do método de dosagens cotidianas da concentração residual (e subsequente ajuste da dose) em prevenir a ocorrência de concentrações inadequadas;
- D) As condutas de ajuste de doses associadas à ocorrência de concentrações inadequadas, especialmente as elevadas;
- E) Modelo capaz de contribuir para o ajuste da dose.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Fármacos inibidores da calcineurina no transplante de fígado

Os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) contribuíram para melhorar os resultados obtidos com transplante de órgãos sólidos, oferecendo imunossupressão mais potente e seletiva que os corticóides e a azatioprina.

Historicamente, o tacrolimus substituiu a Ciclosporina como fármaco imunossupressor mais freqüentemente empregado nos pacientes submetidos a transplante de fígado.

Em estudos prospectivos, randomizados, multicêntricos, envolvendo crianças e adultos submetidos a transplantes de órgãos sólidos, o tacrolimus mostrou-se, pelo menos, semelhante à Ciclosporina quanto a sobrevida de pacientes e enxertos. Esses imunossupressores são também semelhantes quanto à freqüência de episódios de rejeição e de rejeição resistente ao tratamento com corticoides¹.

Em pacientes transplantados de rim ou fígado tratados com tacrolimus, a interrupção do uso do corticóide não aumenta o risco de rejeição aguda por período de, pelo menos, dois anos¹.

Além disso, o tacrolimus é eficaz no controle de episódios de rejeição celular aguda resistente ao tratamento com corticóides ou que tenham surgido na vigência do uso da Ciclosporina.

Os efeitos colaterais associados aos inibidores de calcineurina são freqüentes, especialmente disfunção renal, hiperglicemia e distúrbios neurológicos e mentais^{2, 3, 4}.

Alguns desses efeitos indesejáveis são responsáveis por parte importante da morbidade encontrada, tanto no período pós-operatório imediato e mediato quanto tardio, e constituem a principal limitação ao emprego do tacrolimus.

Nas coortes de pacientes transplantados mais recentemente, disfunção renal, hiperglicemia, infecções, hipertensão arterial e distúrbios neurológicos são os principais responsáveis pela morbidade associada ao transplante de fígado, no período pós-operatório mediato. Todos esses eventos podem ser desencadeados ou agravados pelo uso do tacrolimus.

Pacientes submetidos a transplante hepático há mais de um ano, cuja doença primária não incluía câncer ou hepatite viral, têm grande probabilidade de sobreviverem longos períodos, com qualidade de vida semelhante à da população geral. A principal causa de morte, nesse grupo de pacientes, é a doença cardiovascular associada a dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade^{5, 6}. Cada um desses eventos pode ser desencadeado ou agravado pelo uso do tacrolimus.

Devido à crescente necessidade de reduzir o risco de seus efeitos indesejáveis, o uso adequado do tacrolimus tem ocupado papel de destaque na literatura referente ao manejo dos pacientes submetidos a transplante hepático.

3.2 Propriedades farmacológicas gerais do tacrolimus

O tacrolimus é um peptídeo cíclico sintetizado por fungos. Trata-se de um macrolídeo, com potente efeito imunossupressor, cuja principal ação na célula T é a inibição da transcrição de genes que codificam citocinas, especialmente a interleucina 2 (IL2). Em consequência dessa ação inibitória, o tacrolimus impede a

ativação de células T, a proliferação de linfócitos B dependentes de células T auxiliares, a produção de interferon gama e a expressão do receptor de IL2.

Depois de administrada, a droga liga-se, com alta afinidade, a uma proteína celular ubíqua, chamada proteína de ligação do tacrolimus. Esse complexo liga-se à calcineurina, impedindo sua ativação pela proteína cálcio-calmodulina fosfatase por inibição competitiva.

A calcineurina ativada é essencial para desencadear a transcrição do fator nuclear de ativação das células T. Sem a ação dessa proteína celular, a transcrição da IL2, dentre outras citocinas, não ocorre. Na ausência da atividade da IL2, o crescimento e diferenciação das células T não ocorrem.

Embora o tacrolimus tenha mecanismo de ação semelhante ao da Ciclosporina, sua potência imunossupressora é dez a 15 vezes maior⁷.

Após a administração oral, o tacrolimus é absorvido principalmente no duodeno e jejuno. A fração absorvida, muito variável, corresponde, em média, a 20% a 25% da quantidade administrada, não diferindo entre pacientes transplantados de fígado ou de rim⁷.

O cólon pode contribuir para significativa fração da absorção na presença de diarreia⁸. Pacientes portadores de cirrose hepática secundária a síndrome do intestino curto e uso prolongado de nutrição parenteral total, submetidos a transplante de fígado, enquanto aguardavam enxerto de intestino, alcançaram concentrações adequadas de tacrolimus com dose de 0,14 a 0,28mg/kg/dia⁹, o que demonstra a capacidade do cólon de absorver a droga. Por outro lado, pacientes submetidos a jejunostomia apresentam menor biodisponibilidade do fármaco¹⁰.

No modelo animal, indivíduos submetidos a ressecção do jejuno ou do íleo apresentaram maior biodisponibilidade da droga que os controles, provavelmente em função da redução do sítio de metabolismo ou extração do fármaco no tubo digestivo. Nesse mesmo modelo, nos animais sem o jejuno, o tempo para ocorrência do pico de concentração no sangue foi maior¹¹.

A concentração máxima, no sangue, é alcançada em uma a três horas após a administração do fármaco por via oral, na maioria dos pacientes⁷.

No paciente submetido a transplante de fígado, a administração por via oral de uma dose de 0,3mg/Kg/dia determina concentração sanguínea de equilíbrio em três dias. A concentração máxima atingida é, em média, de 74ng/ml no adulto e de 37ng/ml na criança⁷. No paciente submetido a transplante do rim, a concentração máxima é, em média, de apenas 44ng/ml⁷.

A biodisponibilidade do tacrolimus pode ser diminuída quando ingerido próximo a refeições ricas em gordura. Nesse contexto, em média, a área sob a curva (da concentração no sangue versus o tempo) é reduzida em 27%, a concentração máxima é reduzida em 50% e o tempo para que a concentração máxima seja atingida é aumentado em 73%⁷.

Diferentemente do que ocorre com a ciclosporina, a presença e a qualidade da bile não parece interferir significativamente com a absorção do tacrolimus⁷.

No estado de equilíbrio, a concentração sanguínea residual correlaciona-se com a área sob a curva. A concentração residual pode ser empregada para a determinação e adaptação da dose a ser administrada⁷.

No humano hígido, o tacrolimus apresenta um padrão de distribuição bicompartimental com forte afinidade com proteínas plasmáticas, notadamente

albumina e α 1-glicoproteína. Do total absorvido, 98,8% está ligado a proteínas do sangue. O fármaco apresenta forte afinidade de ligação aos eritrócitos. Desse modo, a concentração no sangue total é 20 vezes maior que no plasma. O volume de distribuição, no estado de equilíbrio, é de 1300 litros e 47,6 litros se calculado a partir da concentração no plasma ou no sangue, respectivamente^{4, 7}.

O tacrolimus é intensamente metabolizado. Fração inferior a 1% da quantidade absorvida é excretada na urina e nas fezes sem passar por qualquer modificação⁷.

O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado^{12, 2, 13, 14}. A isoforma 3A4 do complexo enzimático do citocromo P450 é o principal responsável pela hidroxilação e demetilação da droga no organismo. No intestino, o tacrolimus também é metabolizado pelo mesmo complexo enzimático, porém com menor intensidade. Apenas um metabólito, produzido em pequena quantidade, tem atividade imunossupressora⁷.

A velocidade de depuração do sangue total, calculada a partir da concentração é, em média, de 2,25 litros/hora no voluntário hígido, 4,1 litros/hora no paciente adulto transplantado de fígado e 6,7 litros/hora no paciente transplantado de rim⁷. Na criança submetida a transplante de fígado, a velocidade de depuração é maior^{4, 7}.

No paciente submetido a transplante, a velocidade de depuração tende a ser maior que no voluntário hígido devido à indução enzimática, determinada pelo uso de corticóides, e em razão da maior fração livre, determinada por hipoproteinemia e menor hematócrito⁷.

A meia vida do tacrolimus apresenta ampla variação entre diferentes pacientes. No voluntário saudável, a meia vida é de 43 horas; no adulto e na criança submetidos a transplante hepático é, em média e respectivamente, 11,7 e 12,4 horas. No paciente submetido a transplante do rim, a meia vida do tacrolimus é de 15,6 horas^{4, 7}.

A eliminação do tacrolimus ocorre, principalmente, através de excreção na bile, na forma de seus metabólitos. Pequeno percentual da dose absorvida é eliminada na urina⁷.

Os efeitos colaterais são freqüentes, especialmente disfunção renal, hiperglicemia e distúrbios neurológicos e mentais^{2, 3, 4}.

O risco de ocorrência de infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários está aumentado em relação à população geral. Podem ocorrer novas infecções, localizadas ou generalizadas, ou infecções em curso podem ser agravadas após o uso desta droga⁷.

Disfunções renais agudas ou crônicas podem se manifestar por insuficiência renal aguda e crônica, síndrome hemolítico-urêmica, hematúria, proteinúria, hidronefrose e glomerulopatias diversas^{4, 7}.

Hiperglicemia e diabetes insulino-dependente ocorrem em até 30% dos pacientes⁷. Na maioria dos casos, ocorre melhora com a redução da dose dos imunossupressores⁴.

Efeitos sobre o sistema nervoso central são igualmente freqüentes, especialmente tremores, cefaléia e parestesias. Quase sempre, esses efeitos limitam pouco as atividades cotidianas e respondem à redução da dose do fármaco. Convulsões não são raras, especialmente se coexiste infecção no sistema nervoso

central ou se outras drogas neurotóxicas são co-administradas (ganciclovir e imipenem, principalmente)⁷. Pode ocorrer agitação, ansiedade, labilidade emocional, confusão mental, depressão ou euforia, distúrbios da cognição, pesadelos, insônia, sonolência, vertigem, enxaquecas, mioclonias, amnésia e neuropatias periféricas.

A hipertensão arterial sistêmica não é rara após o transplante de fígado, podendo ser desencadeada ou agravada pelo tacrolimus. Alguns casos de cardiomiopatia hipertrófica, principalmente em crianças, que desaparece com a interrupção do uso do medicamento, têm sido descritos⁷. Distúrbios do ritmo cardíaco, infarto agudo do miocárdio, fenômenos tromboembólicos, entre outros, foram atribuídos ao fármaco, em casos isolados.

Anemia, leucopenia ou leucocitose, plaquetopenia, pancitopenia, eosinofilia, alargamento dos tempos de protrombina e tromboplastina podem ocorrer. Tromboses, sangramentos de vísceras e púrpura trombocitopênica trombótica foram descritos. Síndromes linfoproliferativas podem ocorrer, especialmente em crianças infectadas pelo vírus Epstein Barr, através do enxerto ou de hemoderivados administrados durante ou após o transplante⁷.

Hipercalcemia, hipomagnesemia e hiperuricemia são as alterações hidroeletrolíticas mais freqüentes⁷. Podem ocorrer ainda hipocalcemia, hipo ou hipernatremia, hipo ou hiperfosfatemia, aumento da amilase e da creatina fosfoquinase e alterações do equilíbrio ácido-base^{4, 7}.

Náuseas, vômitos, diarreia e alterações das enzimas hepáticas podem ocorrer.

Febre, artralgias, mialgias, câimbras, astenia, ginecomastia, alopecia, prurido, catarata, fotofobia, diplopia, glaucoma, nistagmo e distúrbios da audição foram relatados.

Casos isolados de insuficiência hepática aguda, cirrose e necrose hepática, pancreatite aguda, fibrose pulmonar eosinofílica, alcalose respiratória, entre outros efeitos incomuns foram descritos⁷.

O perfil farmacodinâmico dos inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), quanto aos seus efeitos colaterais, é diferente. A troca de um desses fármacos pelo outro, habitualmente, é eficaz no controle de efeitos colaterais, uma vez que o perfil de tolerabilidade é também diferente¹.

Hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, hirsutismo, gengivite e hiperplasia gengival são mais prevalentes nos pacientes tratados com Ciclosporina. Toxicidade sobre o sistema nervoso central, distúrbios do metabolismo da glicose, diarreia, prurido e alopecia são mais freqüentes nos pacientes tratados com tacrolimus. Toxicidade renal parece ocorrer com freqüência similar, embora a taxa de filtração glomerular e a creatininemia tendam a ser menos afetadas nos pacientes tratados com tacrolimus¹.

Devido à crescente necessidade de reduzir o risco de seus efeitos indesejáveis, o uso adequado do tacrolimus em pacientes submetidos a transplante tem ocupado papel de destaque na literatura.

O emprego adequado da droga objetiva reduzir o risco de ocorrência de seus efeitos colaterais, mantendo seus efeitos desejáveis na intensidade e no momento adequados. O risco de ocorrência dos principais efeitos colaterais do tacrolimus é dependente da concentração sangüínea atingida. São especialmente dependentes

da concentração do fármaco no sangue os seguintes efeitos adversos: distúrbios renais, hiperglicemia, hipercalemia, tremores e convulsões^{4, 7}. Esses efeitos colaterais podem, na maioria das vezes, ser controlados através da redução da concentração sangüínea da droga.

Dois recentes estudos^{15, 16} demonstraram que o risco de ocorrência de toxicidade renal e do sistema nervoso central está associado à concentração sangüínea total de tacrolimus, enquanto a ocorrência de rejeição celular aguda está associada, principalmente, às frações livre e ligada aos linfócitos¹⁷. A concentração sangüínea do tacrolimus parece estar mais fortemente associada ao risco de toxicidade que ao risco de rejeição^{5B, 16}.

Como o intervalo terapêutico da concentração sangüínea é estreito, a dose adequada é, via de regra, próxima à dose tóxica³.

Contribui também para dificultar a determinação da dose adequada a ampla variabilidade farmacocinética deste medicamento^{12, 2, 19, 4}.

A dose necessária para a obtenção de níveis sangüíneos adequados, para pacientes diferentes e para um mesmo paciente em momentos diferentes, varia amplamente. Em outras palavras, a concentração do tacrolimus, no sangue, correlaciona-se fracamente com a dose administrada^{12, 2, 19, 20, 21, 19}.

Diversos aspectos clínicos podem interferir na absorção, metabolismo e excreção da droga. Esses aspectos podem estar relacionados ao doador, ao enxerto ou ao receptor, antes ou após o transplante. Essas variáveis explicam, pelo menos, parte da variabilidade farmacocinética encontrada². No entanto, a dose inicial tem sido definida com base no peso do paciente, exclusivamente.

O efeito dessas variáveis intervenientes e da variação randômica sobre a farmacocinética do tacrolimus é de tal ordem que alguns autores não encontraram relação entre a dose administrada e a concentração sanguínea alcançada^{2, 2}. Recente estudo concluiu que a concentração do tacrolimus no sangue não constitui informação útil para a determinação da dose subsequente a ser administrada²².

A velocidade de depuração do tacrolimus tende a estar reduzida no período pós-operatório imediato, aumentando nos primeiros dias após o transplante de fígado^{23, 17, 24, 25}.

A velocidade de depuração diminui com o aumento do hematócrito²⁶, em pacientes com disfunção hepática^{26, 24, 2, 25, 27} ou renal^{24, 27} e nos receptores de enxertos partidos² ou retirados de doadores vivos^{24, 28, 24}.

A diferença na velocidade de depuração, detectada nos pacientes que receberam enxertos hepáticos captados a partir de doadores vivos, está presente até o sexto mês após o transplante²⁸. Aumento progressivo na velocidade de depuração pode ser detectado, principalmente, até o 30º dia após o transplante²⁴.

No período pós-operatório tardio do transplante hepático, pacientes que evoluíam com discreta disfunção do enxerto (caracterizada por anormalidades nas enzimas hepáticas) apresentavam velocidade de depuração do tacrolimus semelhante a dos pacientes com função hepática normal²⁹.

A insuficiência renal, no modelo animal, determina aumento da biodisponibilidade do tacrolimus por aumento da absorção intestinal e redução do metabolismo hepático do fármaco³⁰.

Enxertos captados em crianças apresentam velocidade de depuração do fármaco de duas a sete vezes maior que aqueles provenientes de adultos^{7, 2}. Mesmo

entre doadores adultos, a idade parece interferir na farmacocinética da droga. Em pacientes que receberam enxertos de doadores mais velhos a velocidade de depuração costuma ser menor³¹.

O tamanho do enxerto, normalizado para o volume estimado do fígado normal para o receptor, interfere na dose necessária de tacrolimus. Enxertos pequenos para os respectivos receptores determinam menor necessidade do fármaco^{12, 2}.

A capacidade intrínseca do fígado em metabolizar a fração livre do tacrolimus parece ser influenciada pela quantidade de enzima cataliticamente ativa (CP450) presente em cada hepatócito e pelo volume de hepatócito transplantado³².

A velocidade de depuração do tacrolimus correlaciona-se com a intensidade de atividade do CP450^{12, 2}. A concentração sangüínea obtida com determinada dose correlaciona-se com a razão entre as concentrações de 6beta-hidroxycortisol e cortisol na urina¹⁸. Essa razão constitui uma estimativa da atividade do CP450 3A hepático. O teste respiratório da eritromicina permite estimar a atividade do CP450 3A no período pós-operatório imediato, mas sua correlação com as propriedades farmacocinéticas do tacrolimus não foi testada³³.

Estudos têm demonstrado que o polimorfismo genético está envolvido na variabilidade das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do tacrolimus, observada entre diferentes indivíduos. O polimorfismo do CP450 3A5, 3A4 e dos genes da resistência a múltiplas drogas (MDR-1) interfere na dose necessária de tacrolimus para obtenção de concentrações sangüíneas adequadas³⁴.

Diversas drogas, freqüentemente administradas a pacientes submetidos a transplante hepático interferem na farmacocinética do tacrolimus. As interações mais relevantes ocorrem por interferência na fase de eliminação do imunossupressor

através da modificação da atividade do CP450 hepático e da P-glicoproteína transmembrana transportadora do intestino³⁵.

Os macrolídeos (claritromicina e eritromicina), os antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol), o voriconazol, a nicardipina, o diltiazem e o verapamil aumentam a concentração sangüínea do tacrolimus⁷.

A potência do fluconazol, quanto à inibição do CP450, é menor que a do cetoconazol e do itraconazol. Em geral, esse efeito do fluconazol só apresenta significância clínica quando administrado em dose superior a 200mg/dia²⁷.

As antiproteases (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) determinam intensa inibição do metabolismo do tacrolimus, reduzindo a dose necessária do imunossupressor em até 140 vezes³⁶.

Os indutores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina), por sua vez, diminuem as concentrações sangüíneas do tacrolimus^{4, 7}.

A fração do tacrolimus ligada às proteínas varia ao longo do tempo até o final do segundo mês após o transplante¹⁶. A concentração de albumina no sangue parece determinar a fração livre e a velocidade de depuração da droga. Pacientes que recebem suplementação de albumina, no período pós-operatório imediato, tendem a apresentar maior concentração de albumina e de tacrolimus no sangue, mas com menor fração livre desse fármaco. Esses pacientes cursam com creatininemia mais baixa e risco de rejeição duas vezes maior³⁷.

A quantidade de tacrolimus eliminada por perda de ascite através de drenos abdominais é mínima, correspondendo a 0,05% da dose administrada³⁸.

3.3 Recomendações do fabricante (Laboratórios Fujisawa e Jansen-Cilag) para o uso do tacrolimus no transplante de fígado

O fabricante recomenda que o medicamento seja administrado, após o transplante hepático, por via oral, na dose de 0,1 a 0,2mg/kg/dia para os adultos e, em dose maior, de até 0,3mg/kg/dia para as crianças. Essa dose deve ser dividida em duas tomadas diárias. A dose inicial deve ser administrada 12 horas após a operação. Recomenda-se que as cápsulas sejam ingeridas com água, respeitando-se jejum de, pelo menos, duas horas antes e uma hora após a administração.

O fabricante alerta que esta é apenas uma referência para a dose inicial. A dose deve ser individualizada em função das concentrações sanguíneas residuais, uma vez que ampla variabilidade farmacocinética da droga implica em variações na dose necessária. Recomenda-se que as dosagens, no sangue total, devam ser realizadas por métodos imunoenzimáticos de micropartículas.

Segundo o fabricante, na vigência de sinais de intolerância ao fármaco ou de rejeição do enxerto as doses precisam ser adaptadas. Quando as doses são adaptadas, e após a introdução ou interrupção do uso de medicamentos capazes de interagir com o tacrolimus, a concentração no sangue deve ser reavaliada.

O fabricante afirma que, “conforme o paciente apresenta melhora do seu estado após o transplante”, a farmacocinética do tacrolimus pode sofrer modificações e ajustes de doses podem ser necessários, notadamente no primeiro mês após o transplante.

No caso de insuficiência hepática, o fabricante alerta para a possível necessidade de redução da dose para manter a concentração do fármaco no sangue inferior a 15ng/ml.

4 MÉTODO E CASUÍSTICA

4.1 Características gerais do estudo

Este estudo foi realizado a partir de uma coorte de pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Pontchaillou do Centro Hospitalar Universitário de Rennes, França.

A dose inicial de tacrolimus, as concentrações sangüíneas obtidas e os ajustes de doses realizados nos primeiros quatro dias após o transplante foram analisados. A relação entre a concentração sangüínea obtida e a dose do fármaco administrada na véspera foi descrita para o período estudado.

O protocolo de registro sistematizado de dados clínico-laboratoriais, utilizado como fonte dos dados, constitui conjunto de informações compiladas sistematicamente, de modo prospectivo, em pacientes submetidos a transplante hepático no referido hospital.

4.2 Características do protocolo de uso do tacrolimus aplicado na amostra

O tacrolimus foi administrado desde o período pós-operatório imediato, sempre às oito horas e 20 horas, por via oral ou através de cateter naso-gástrico.

A concentração residual do fármaco foi determinada diariamente, em amostra de sangue colhida às sete horas da manhã. Essa determinação foi sempre realizada através de imunoensaio de micropartículas empregando anticorpos monoclonais.

As doses que antecederiam a primeira concentração residual foram calculadas em função do peso corporal do paciente numa razão de 0,15mg/kg/dia, em duas

administrações com igual quantidade a cada 12 horas. As doses subseqüentes foram ajustadas em função da concentração residual encontrada. O nível de precisão da dose, determinado pela menor quantidade presente em uma cápsula, foi de 0,5mg.

Como a primeira dose do tacrolimus foi administrada, sistematicamente, às oito ou 20 horas, em função do horário do término da operação, os pacientes receberam uma ou duas doses de inibidor da calcineurina antes que a concentração residual fosse determinada pela primeira vez. Os pacientes que receberam duas doses antes da primeira determinação da concentração sanguínea residual receberam, sempre, duas doses em igual quantidade do fármaco.

No período compreendido entre uma hora antes e uma hora após a administração do tacrolimus, o paciente permanecia em jejum ou com o cateter naso-gástrico fechado. Todos os pacientes receberam inibidor da bomba de prótons (omeprazol), na dose profilática, por via venosa (40mg por dia) ou oral (20mg por dia).

4.3 Variáveis estudadas

Foram selecionadas e compiladas, a partir das variáveis clínicas e laboratoriais registradas sistematicamente, aquelas referentes à dose administrada (dias 0 a 3) e à concentração sanguínea residual (dias 1 a 4) do tacrolimus. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes receptores foram também compiladas (Anexo 1: Planilha de Coleta Dados).

4.4 Análise estatística

4.4.1 Estratégia da análise

A estratégia de análise empregada nesse estudo foi definida de modo a descrever o comportamento das concentrações sanguíneas do tacrolimus bem como a sua relação com a dose do fármaco administrada. Variações na relação entre essas duas variáveis nos quatro primeiros dias após o transplante foram pesquisadas. O efeito do ajuste das doses sobre a concentração residual obtida no dia seguinte foi estudado. Finalmente, modelos para o comportamento farmacocinético do tacrolimus foram identificados e algebricamente modificados de modo a contribuir na definição do ajuste da dose do fármaco.

4.4.2 Definição das variáveis respostas

As seguintes variáveis resposta, relacionadas ao comportamento da concentração residual do tacrolimus, foram estudadas:

- 1) Concentrações sanguíneas residuais;
- 2) Razão concentração sanguínea / dose administrada;
- 3) Proporção de pacientes que apresentaram concentrações adequadas (entre 10 e 20ng/ml), baixas ou altas em cada um dos dias estudados;
- 4) Fluxo dos pacientes entre as categorias de concentrações de tacrolimus, definidas no item acima (item 3), no período estudado.

4.4.3 Métodos estatísticos

Foi realizada análise descritiva da amostra selecionada quanto às variáveis compiladas.

A associação entre variáveis foi estudada por métodos estatísticos.

As médias de variáveis contínuas foram comparadas quanto a diferenças entre grupos de pacientes pelo teste t de Student.

As frequências de variáveis dicotômicas foram comparadas quanto a diferenças entre grupos pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher (esse último, quando o número de casos em um ou mais subgrupos foi menor que cinco).

Análises pareadas foram empregadas para identificar diferenças em variáveis medidas em momentos diferentes.

Regressão linear foi empregada para definir modelo capaz de contribuir na determinação objetiva do ajuste da dose do tacrolimus.

Quando a probabilidade da diferença encontrada se dever ao acaso foi menor que 5% (valores de p menores que 0,05) os achados foram considerados significativos.

Todas as análises foram realizadas através do programa estatístico para microcomputadores SPSS 10.0.

4.5 Seleção da amostra

A amostra estudada foi extraída da população de pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Pontchaillou do Centro Hospitalar Universitário de Rennes, França.

Os critérios de inclusão e exclusão empregados estão listados no quadro 1.

QUADRO 1 - Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão:

- A) Transplantes hepáticos realizados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2002;
- B) Uso do tacrolimus iniciado no período pós-operatório imediato;
- C) Protocolo* de registro de dados clínico-laboratoriais disponível e adequadamente preenchido.

Critérios de exclusão:

- A) Re-transplantes;
- B) Transplantes hepáticos auxiliares;
- C) Transplantes hepáticos com fígados reduzidos;
- D) Transplantes duplos fígado-rim;
- E) Utilização de drogas anti-retrovirais inibidoras do metabolismo do tacrolimus;
- F) Dose administrada e/ou concentração residual de tacrolimus no sangue desconhecidas, quando o valor faltante referente ao período até o quarto dia pós-operatório, antecedeu à primeira concentração residual maior que 20ng/ml.

* Conjunto de informações compiladas sistematicamente, de modo prospectivo, em pacientes submetidos a transplante hepático no Serviço de transplante do Hospital Pontchaillou (Rennes - França).

No período compreendido entre janeiro de 1999 e dezembro de 2002 foram realizados 309 transplantes hepáticos no referido Hospital Universitário.

Desse total, 282 transplantes (91,3%) apresentavam protocolo de registro sistematizado de dados clínico-laboratoriais disponível e adequadamente preenchido.

Os critérios de inclusão não foram preenchidos em outros 23 transplantes: 16 utilizaram esquema imunossupressor com ciclosporina e prednisona, não recebendo tacrolimus em nenhum momento do período pós-operatório estudado; outros sete pacientes, embora tenham recebido tacrolimus até o quarto dia após o transplante, a primeira dose foi administrada tardiamente, depois do primeiro dia pós-operatório.

Entre os 259 transplantes hepáticos que preenchiam critérios de inclusão, 56 apresentavam os seguintes critérios de exclusão: 13 retransplantes, cinco transplantes duplos fígado-rim, três transplantes realizados em receptores portadores de Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida em uso de antiproteases antiretrovirais, um transplante auxiliar e um transplante com enxerto reduzido. Em 33 transplantes hepáticos a dose ou a concentração residual de tacrolimus não estava disponível (em um ou mais dias) antes que a primeira concentração residual acima de 20ng/ml fosse detectada, não sendo possível determinar se havia ocorrido concentração de tacrolimus considerada elevada, ou quando ocorrera pela primeira vez, no período estudado.

TABELA 1 – Distribuição dos transplantes realizados no CHU-Rennes^a quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão no estudo.

Critério	N	Σ
Transplantes realizados entre Jan. 1999 a Dez. 2002	309	309
Dados não disponíveis no banco de dados*	27	282
Critérios de inclusão não preenchidos		
Não usaram tacrolimus	16	
Início tardio do tacrolimus	7	259
Critérios de exclusão		
Dados farmacocinéticos incompletos**	33	
Retransplantes	13	
Transplantes fígado-rim	5	
Uso de drogas antiretrovirais	3	
Transplante auxiliar	1	
Transplante com enxerto reduzido	1	203

^aCentro Hospitalar Universitário de Rennes – França; *Transplantes cuja planilha de registro prospectivo de dados não estava disponível; **Concentração sanguínea ou dose administrada do tacrolimus não disponível em data anterior ao evento estudado (detecção de concentração sanguínea maior que 20ng/ml).

Cabe ressaltar que quando o valor da dose ou da concentração sanguínea de tacrolimus faltante correspondeu a momento posterior ao da ocorrência da primeira concentração residual acima de 20ng/ml, o caso foi incluído.

Os 203 transplantes hepáticos restantes constituíram a amostra desse estudo. (Tabela 1).

4.6 Descrição da amostra selecionada

4.6.1 Pacientes receptores

Os 203 transplantes analisados foram realizados em 149 homens (73,4%) e 54 mulheres (26.6%). A idade média dos pacientes receptores foi de $51,08 \pm 9,41$ anos e variou entre 16 e 67 anos (Tabelas 2 e 3).

TABELA 2 – Distribuição dos casos quanto ao sexo dos receptores.

Sexo	n	%
Masculino	149	73.4
Feminino	54	26.6
Total	203	100.0

Os pacientes apresentavam, em média, $1,90\text{m}^2 \pm 0,21$ de superfície corporal e $75,54 \pm 15,31\text{Kg}$ de peso, no dia do transplante.

TABELA 3 – Descrição dos pacientes (receptores) quanto à idade e características antropométricas.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
Idade (anos)	203	16	67	51.08	9.41
Altura (cm)	200	147	193	169.64	8.69
Peso (Kg)	202	40	126	75.54	15.31
Superfície corporal (m^2)	200	1.33	2.48	1.90	0.21

A cirrose etanólica constituiu a doença hepática subjacente principal na maioria dos pacientes, ocorrendo em 124 casos (61,1%). Em ordem decrescente de

freqüência, seguiram a cirrose viral C (11,8%), a cirrose viral B (4,9%) e a colangite esclerosante primária (4,4%). Outras causas foram responsáveis por 17,8% dos casos (Tabela 4).

TABELA 4 – Distribuição dos casos quanto à doença considerada como principal causa da doença hepática.

Doença hepática	N	%
Cirrose etanólica	124	61.1
Cirrose viral C	24	11.8
Cirrose viral B	10	4.9
Colangite Esclerosante Primária	9	4.4
Hemocromatose	6	3.0
Hepatites fulminantes (diversas causas)	5	2.5
Doença de Wilson	3	1.5
Cirrose criptogênica	3	1.5
Atresia de vias biliares extra hepáticas	3	1.5
Doença hepática policística	3	1.5
Tumores hepáticos desenvolvendo em fígados não-cirróticos	3	1.5
Cirrose Biliar Primária	2	1.0
Cirrose autoimune	2	1.0
Síndrome de Budd-Chiari	2	1.0
Fibrose hepática congênita	1	0.5
Esteato-hepatite não alcoólica	1	0.5
Ductopenia medicamentosa	1	0.5
Doença de Caroli	1	0.5
Total	203	100.0

Outra afecção hepática associada à doença principal foi identificada em 86 pacientes (42,4%). Neste sentido, o hepatocarcinoma foi a afecção prevalente ocorrendo em 38,4% dos casos (Tabela 5).

TABELA 5 – Doenças hepáticas associadas à hepatopatia principal.

Doença hepática associada	N	% (n=203)	% (n=86)
Carcinoma Hepatocelular	78	38.4	90.7
Cirrose viral C	3	1.5	3.5
Cirrose viral B	2	1.0	2.3
Cirrose viral D	2	1.0	2.3
Hemocromatose	1	0.5	1.2
Total	86	42.4	100.0
Nenhuma	117	57.6	

O transplante foi indicado por descompensação de cirrose de etiologia não colestática em 47,8% dos casos, pela presença de hepatocarcinoma em fígados cirróticos em 38,4%, por doenças hepáticas colestáticas descompensadas em 8,4%, pelo desenvolvimento de tumores (exceto carcinoma hepatocelular) em fígados não cirróticos em 3% e pela presença de hepatite aguda fulminante em 2,5% dos casos (Tabela 6).

TABELA 6 – Indicação do transplante hepático.

Indicação ao Transplante	N	%
Cirrose hepática não colestática descompensada	97	47.8
Carcinoma hepatocelular em fígado cirrótico*	78	38.4
Doença colestática crônica descompensada	17	8.4
Tumores desenvolvendo em fígados não-cirróticos	6	3.0
Hepatites Fulminantes	5	2.5
Total	203	100.0

*Incluídos, nesse item, todos os casos de carcinoma hepatocelular em portadores de cirrose compensada ou descompensada.

Quarenta por cento dos transplantes foram realizados em pacientes com até seis pontos na classificação de Child-Pugh-Turcotte (Child A) (Tabela 7).

TABELA 7 – Distribuição dos casos quanto à classificação da disfunção hepática, segundo Child-Pugh-Turcotte.

Classe	N	%	% (n=202)
A (5 ou 6 pontos)	81	39.9	40.1
B (7 a 9 pontos)	51	25.1	25.2
C (10 a 15 pontos)	70	34.5	34.7
Total	202	99.5	100.0
Dados não-disponíveis*	1	0.5	
Total	203	100.0	

*Dados disponíveis insuficientes para calcular ou registrar a classe a que pertence o receptor.

Ainda quanto à classificação de Child-Pugh-Turcotte, pontuavam mais de um ponto nos critérios encefalopatia, ascite, albuminemia, bilirrubinemia e atividade de

protrombina, respectivamente, 19,9%, 43,1%, 48,4%, 45,2% e 39,3% dos pacientes transplantados (Tabelas 8 a 12).

TABELA 8 – Distribuição dos casos quanto à classificação da intensidade da encefalopatia hepática nos receptores, antes do transplante.

Encefalopatia hepática	N	%(n=203)	%(n=202)
Ausente	162	79.8	80.2
Leve	30	14.8	14.9
Coma	10	4.9	5.0
Total	202	99.5	100.0
Dados não disponíveis	1	0.5	
Total	203	100.0	

TABELA 9 – Distribuição dos casos quanto à classificação da intensidade da ascite nos receptores, antes do transplante.

Ascite	N	%(n=203)	%(n=202)
Ausente	115	56.7	56.9
Pequeno volume	9	4.4	4.5
Volumosa	78	38.4	38.6
Total	202	99.5	100.0
Dados não disponíveis	1	0.5	
Total	203	100.0	

TABELA 10 – Distribuição dos casos quanto à classificação da albuminemia nos receptores, antes do transplante.

Albuminemia	N	%(n=203)	%(n=184)
Maior que 3.5g%	95	46.8	51.6
Entre 2.8 e 3.5g%	66	32.5	35.9
Menor que 2.8g%	23	11.3	12.5
Total	184	90.6	100.0
Dados não disponíveis	19	9.4	
Total	203	100.0	

TABELA 11 – Distribuição dos casos quanto à classificação da bilirrubinemia nos receptores, antes do transplante.

Bilirrubinemia*	N	%(n=203)	%(n=197)
Menor que 2 (35)	108	53.2	54.8
Entre 2 (35) e 3 (50)	18	8.9	9.1
Maior que 3 (50)	71	35.0	36.0
Total	197	97.0	100.0
Dados não disponíveis	6	3.0	
Total	203	100.0	

*Bilirrubinemia em g/dl (mEq/L).

TABELA 12 – Distribuição dos casos quanto à classificação da atividade de protrombina no sangue nos receptores, antes do transplante.

Atividade de Protrombina	N	%(n=203)	%(n=201)
Maior que 50%	122	60.1	60.7
Entre 40% e 50%	31	15.3	15.4
Menor que 40%	48	23.6	23.9
Total	201	99.0	100.0
Dados não disponíveis	2	1.0	
Total	203	100.0	

4.6.2 Derivados imidazólicos administrados

Quando indicado, o derivado imidazólico administrado foi, sempre, o fluconazol.

Oitenta e três (40,8%) pacientes receberam, pelo menos, uma dose de fluconazol durante os quatro primeiros dias após o transplante hepático. No período que antecedeu a primeira determinação da concentração sanguínea de tacrolimus, 76,4% dos pacientes não haviam recebido fluconazol.

A quantidade cotidiana mais freqüentemente administrada foi de 400mg, variando de 50mg a 800mg (Tabela 13).

TABELA 13 – Distribuição dos pacientes segundo as doses de fluconazol administradas nos quatro primeiros dias após o transplante [n(%)].

	Dose de Fluconazol administrada (mg)						
	0	50	100	200	400	800	Desconhecida
Dia 0	155 (76,4)	0	0	3 (1,5)	41 (20,2)	1 (0,5)	3 (1,5)
Dia 1	125 (61,6)	1 (0,5)	3 (1,5)	12 (5,9)	59 (29,1)	0	3 (1,5)
Dia 2	125 (61,6)	1 (0,5)	4 (2,0)	20 (9,9)	50 (24,9)	0	3 (1,5)
Dia 3	128 (63,1)	1 (0,5)	5 (2,5)	21 (10,3)	42 (20,7)	1 (0,5)	5 (2,5)

5. RESULTADOS

5.1 Doses e concentrações sanguíneas residuais de tacrolimus

A quantidade de tacrolimus administrada como dose inicial no dia do transplante foi, em média, de 0,064mg/Kg de peso, variando entre 0,021 e 0,137mg/Kg (Tabela 14).

TABELA 14 – Quantidade de tacrolimus (mg/Kg) administrada nos primeiros quatro dias após o transplante.

Dia	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
Dia 0*	203	0.021	0.137	0.06398	0.01732
Dia 0**	203	0.042	0.274	0.12796	0.03464
Dia 1**	203	0	0.17	0.10950	0.03851
Dia 2**	203	0	0.21	0.08895	0.05104
Dia 3**	198	0	0.26	0.08264	0.05472

* Quantidade de Tacrolimus (mg/Kg/dose) administrada como dose inicial; ** Quantidade de tacrolimus (mg/Kg/dia) administrada por dia (em duas doses); para o Dia 0, a dose corresponde à quantidade prescrita para 24 horas.

Em 78,8% dos pacientes, a primeira dose administrada estava compreendida entre 0,05 e 0,1mg/Kg de peso a cada 12 horas. Cinco (2,5%) e 38 (18,7%) pacientes receberam, respectivamente, quantidades maiores e menores que as recomendadas (Tabela 15).

TABELA 15 – Distribuição dos casos quanto à quantidade de tacrolimus administrada na primeira dose no dia do transplante (Dia 0)*.

Dose de tacrolimus	N	%
0.05 a 0.1mg/kg/dose	160	78.8
< 0.05mg/kg/dose	38	18.7
> 0.1mg/kg/dose	5	2.5
Total	203	100.0

*Quantidade de tacrolimus recomendada pelo fabricante, para o primeiro dia de uso após transplante hepático, é de 0,1 a 0,2mg/Kg/dia, dividida em duas doses, ou 0,05 a 0,1 mg/Kg/dose.

No período que antecedeu a primeira determinação da concentração residual de tacrolimus, em função do horário do término da operação, 148 (72,9%) pacientes receberam apenas uma dose de tacrolimus e os outros 55 (27,1%) receberam duas doses.

As doses de tacrolimus administradas nos dias pós-operatórios 1, 2 e 3 foram, em média, de $0,110 \pm 0,039$ mg/Kg/dia e $0,089 \pm 0,051$ mg/Kg/dia e $0,083 \pm 0,055$ mg/Kg/dia, respectivamente (Tabela 14).

A concentração sanguínea residual de tacrolimus encontrada na primeira determinação variou de 2,2 a 49,6ng/ml, com média de $15,8 \pm 9,7$ ng/ml. Nos dias pós-operatórios 2, 3 e 4 as concentrações médias foram de $21,5 \pm 10,3$, $18,7 \pm 9,4$ e $14,8 \pm 7,2$ ng/ml, respectivamente (Tabela 16).

TABELA 16 – Concentração sanguínea residual de tacrolimus (ng/ml) nos dias 1 a 4 após o transplante.

Dia	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
Dia 1	203	2.2	49.6	15.8	9.7
Dia 2	203	4.3	55.2	21.5	10.3
Dia 3	197	2.8	60.0	18.7	9.4
Dia 4	186	3.2	57.2	14.8	7.2

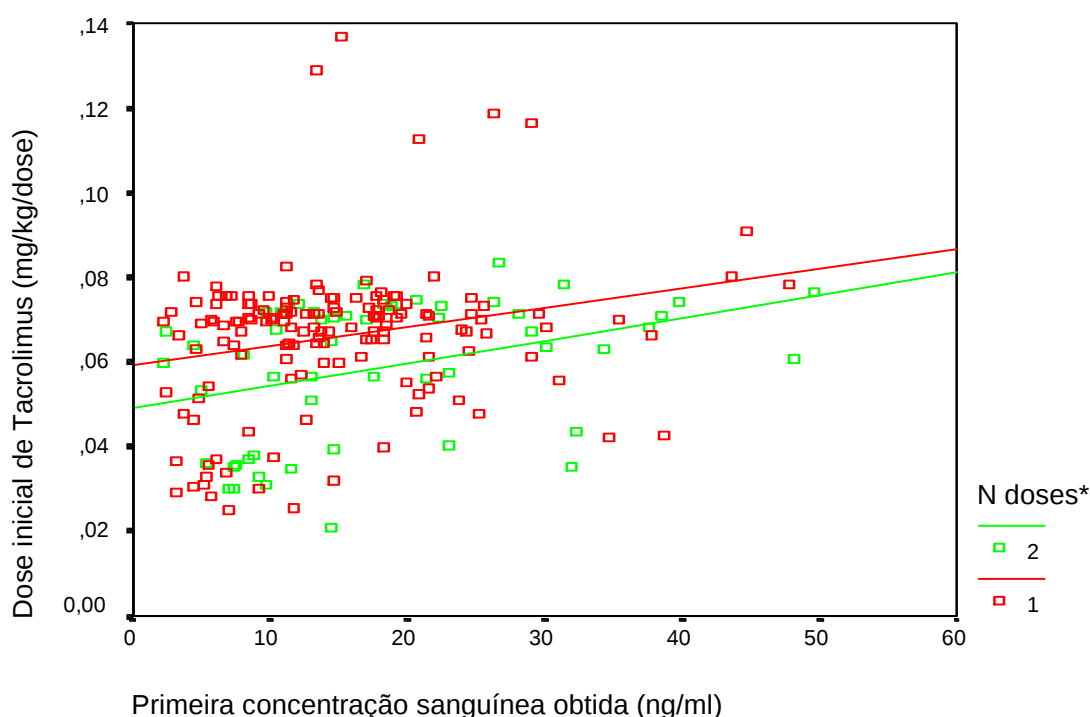
A primeira concentração residual observada correlacionou-se ($p=0,001$) fracamente (coeficiente de correlação de Pearson e Spearman igual a 0,238 e 0,245, respectivamente) com a dose inicial administrada, conforme pode ser observado na figura 1.

Os pacientes que receberam duas doses de tacrolimus antes da primeira determinação da concentração do fármaco no sangue apresentaram, na primeira determinação, concentração sanguínea média maior ($18,30 \pm 11,39\text{ng/ml}$ versus $14,88 \pm 8,91\text{ng/ml}$, $p=0,048$) e maior risco de ocorrência de concentrações acima de 20ng/ml ($20/55$ versus $33/148$; $p=0,043$) que os pacientes que receberam apenas uma dose antes da primeira determinação da concentração de tacrolimus.

Analisados separadamente os pacientes que receberam uma ou duas doses de tacrolimus antes da primeira determinação da concentração residual, a correlação entre a dose inicial e a primeira concentração sanguínea é também fraca. Essa correlação foi melhor no subgrupo de pacientes que recebeu duas doses antes da primeira determinação da concentração sanguínea (Coeficientes de Pearson e Spearman iguais a 0,235 e 0,188 para o grupo que recebeu uma dose e 0,373 e 0,453 para o grupo que recebeu duas doses de tacrolimus antes da primeira

determinação da concentração sanguínea; valor $p < 0,05$ em qualquer das análises) (Figura 1).

FIGURA 1 – Distribuição dos casos segundo a dose inicial de tacrolimus e a primeira concentração sanguínea residual encontrada.



*N doses: Pacientes classificados segundo o número de doses de tacrolimus administradas (uma ou duas) antes da determinação da primeira concentração sanguínea de tacrolimus.

Para todos os pacientes: Coeficiente de correlação de Pearson = 0,238 ($p=0,001$); Coeficiente de correlação de Spearman = 0,245 ($p<0,001$).

Para pacientes que receberam uma dose antes da primeira determinação da concentração de tacrolimus no sangue: Coeficiente de correlação de Pearson = 0,235 ($p=0,004$); Coeficiente de correlação de Spearman = 0,188 ($p=0,022$).

Para pacientes que receberam duas doses antes da primeira determinação da concentração de tacrolimus no sangue: Coeficiente de correlação de Pearson = 0,373 ($p=0,005$); Coeficiente de correlação de Spearman = 0,453 ($p=0,001$).

A concentração sanguínea residual alcançada, para cada 0,1mg de tacrolimus por 1Kg de peso corporal do receptor administrado na véspera, foi calculada. Nesse cálculo, para a concentração sanguínea do primeiro dia, foram empregadas a quantidade de tacrolimus administrada por dose e a quantidade total de tacrolimus

administrada no dia do transplante. Para os dias 2 a 4 após o transplante, a quantidade total de tacrolimus administrada na véspera da determinação da concentração residual foi empregada no referido cálculo.

A concentração residual de tacrolimus atingida no dia 1, para cada 0,1 mg/kg/dose administrado na véspera foi, em média, de 25,64±16,27ng/ml. Para os dias 1, 2, 3 e 4, os níveis residuais médios alcançados para cada 0,1mg/kg/dia de tacrolimus administrado foram de 21,32 ± 13,70ng/ml, 23,15 ± 20,50ng/ml, 25,95 ± 25,56ng/ml e 22,25 ± 20,49ng/ml (Tabela 17).

TABELA 17 – Relação entre concentração residual e dose de tacrolimus administrada na véspera. Concentração residual alcançada (ng/ml) para cada 0,1mg/Kg de tacrolimus administrado.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão (DP)	DP/Média
Dia 1*	203	3,17	91,20	25,64	16,27	0,635
Dia 1**	203	1,58	45,60	12,82	8,14	0,635
Dia 2***	199	2,76	186,00	23,15	20,50	0,886
Dia 3***	177	1,82	175,44	25,95	25,56	0,985
Dia 4***	162	3,06	127,10	22,25	20,49	0,921

*Normalizado para uma dose de tacrolimus por dia [(ng/ml) / (0,1mg/Kg/dose)]; ** Normalizado para duas doses de tacrolimus por dia [(ng/ml) / (0,1mg/Kg/dia)]; ***[(ng/ml) / (0,1mg/Kg/dia)].

A razão [concentração sanguínea / dose de tacrolimus] apresentou ampla dispersão em relação à média.

Para cada 0,1mg/kg/dia de tacrolimus prescrito na véspera, observou-se aumento médio de 10,62ng/ml e 4,33ng/ml, respectivamente, na segunda e na terceira concentração sanguínea, quando comparada à concentração do fármaco na véspera (Tabela 18).

As demais concentrações tenderam a permanecer estáveis no tempo em cada paciente, como pode ser verificado na análise pareada descrita na tabela 18.

TABELA 18 – Variação da razão [concentração sanguínea tacrolimus/ dose de tacrolimus da véspera] ((ng/ml)/(0,1mg/kg/dia)) no período estudado. Análise pareada.

		Diferença Pareada ***						
Dias*		Média	EP	IC95%		N	GL	P(bicaudal)
Comparados				Min.	Máx.			
2 - 1**		10,62	1,26	8,12	13,11	199	198	<0,001
3 – 2		4,33	1,13	2,09	6,56	174	173	<0,001
4 – 3		0,08	1,14	-2,17	2,34	147	146	0,941
4 - 1**		10,84	1,54	7,80	13,87	162	161	<0,001

*Dias pós-operatórios das determinações das concentrações residuais de tacrolimus comparadas. **Dose prescrita para duas tomadas (ou 24 horas) ***Diferença da dose pareada. EP: Erro-padrão; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; N: Número de casos disponíveis para análise; GL: Graus de Liberdade para definição do valor p; P: Valor p para análise pareada.

O número de doses de tacrolimus administradas, bem como o tempo decorrido entre a administração da primeira dose e a determinação de cada uma das quatro concentrações residuais do fármaco no sangue, variou segundo o número de doses administradas no dia do transplante, conforme pode ser verificado na tabela 19.

TABELA 19 – Número de doses (N doses) de tacrolimus administradas e tempo (em horas) decorrido entre o momento da administração da primeira dose do fármaco e a determinação de cada uma das quatro concentrações no sangue, segundo o número (1 ou 2) de doses de tacrolimus administradas no dia do transplante.

Determinação da concentração de FK no sangue	Número de doses de tacrolimus administradas no dia do transplante			
	1		2	
	N doses	tempo	N doses	Tempo
Primeira	1	12hs	2	24hs
Segunda	3	36hs	4	48hs
Terceira	5	60hs	6	72hs
Quarta	7	84hs	8	96hs

Numa análise pareada, a concentração [(ng/ml)/(0,1mg/kg/dia)] obtida 36hs após a administração da primeira dose de tacrolimus aumentou, em média, de 11,22 em relação àquela obtida 12 horas após a dose inicial (Tabela 20).

Comparadas do mesmo modo, a concentração sangüínea obtida após 48hs e 60hs de uso do tacrolimus aumentou, em média, respectivamente, em 8,90 e 4,63 (ng/ml)/(0,1mg/kg/dia) em relação à obtida 24 e 36hs após a administração da dose inicial (Tabela 20).

Nos pares de concentrações sangüíneas subseqüentes analisados não foram detectadas diferenças, indicando estabilidade na relação entre a concentração sangüínea obtida e a dose de tacrolimus administrada na véspera.

TABELA 20 – Variação da razão [concentração sanguínea tacrolimus/ dose de tacrolimus da véspera] ((ng/ml)/(0,1mg/kg/dia)) no período estudado, segundo o número de doses de tacrolimus administradas antes da primeira determinação de sua concentração no sangue. Análise pareada.

Momentos Comparados*****				Diferença Pareada****				N	GL	P
				Média	EP	IC95%				
						Min.	Máx.			
Ndoses*	[FK]**	Dose***	Horas							(bicaudal)
1	2 – 1	3 – 1***	36-12	11,22	1,58	8,11	14,34	147	146	<0,001
2	2 – 1	4 – 2	48-24	8,90	1,89	5,10	12,69	52	51	<0,001
1	3 – 2	5 – 3	60-36	4,63	1,32	2,03	7,24	129	128	0,001
2	3 – 2	6 – 4	72-48	3,45	2,25	-1,08	7,99	45	44	0,132
1	4 – 3	7 – 5	84-60	0,21	1,47	-2,71	3,14	106	105	0,885
2	4 – 3	8 – 6	96-72	-0,25	1,51	-3,30	2,81	41	40	0,871

*Número de doses de tacrolimus administradas no dia da realização do transplante. **Dias pós-operatórios das determinações das concentrações residuais de tacrolimus comparadas. *** Número de doses de tacrolimus administradas antes da realização das determinações das concentrações residuais de tacrolimus no sangue comparadas. ****Dose prescrita para duas tomadas (ou 24 horas). *****Diferença pareada da razão concentração sanguínea (ng/ml) / dose de tacrolimus (0,1mg/kg/dia) administrada na véspera. *****Momentos do período pós-operatório para os quais foram comparadas as razões concentração/dose de tacrolimus. Horas: Número de horas decorridas entre a administração da dose inicial de tacrolimus e a determinação das concentrações residuais comparadas. EP: Erro-padrão; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; N: Número de casos disponíveis para análise; GL: Graus de Liberdade para definição do valor p; P: Valor p para análise pareada.

A razão [Concentração sanguínea/Dose administrada na véspera] para cada um dos dias estudados apresenta linearidade entre boa e excelente.

Entre as duas primeiras concentrações sanguíneas medidas, bem como entre a primeira e a última, essa linearidade é uniformemente pior, independentemente do número de doses administradas antes da primeira determinação da concentração de tacrolimus no sangue (Tabela 21).

TABELA 21 – Linearidade da razão [Concentração sangüínea de tacrolimus/Dose administrada na véspera] segundo os dias comparados e o número de doses administradas antes da primeira determinação da concentração de tacrolimus no sangue. Análise pareada.

NDoses*	Dias** Comparados	N	Coefficiente de Correlação****	Valor p
1 ou 2	1*** versus 2	199	0,510	<0,001
1 ou 2	2 versus 3	174	0,812	<0,001
1 ou 2	3 versus 4	147	0,763	<0,001
1 ou 2	1***versus 4	162	0,301	<0,001
1	1*** versus 2	147	0,474	<0,001
1	2 versus 3	129	0,809	<0,001
1	3 versus 4	106	0,764	<0,001
1	1*** versus 4	116	0,256	0,006
2	1*** versus 2	52	0,666	<0,001
2	2 versus 3	45	0,851	<0,001
2	3 versus 4	41	0,745	<0,001
2	1*** versus 4	46	0,520	<0,001

*Número de doses de tacrolimus administradas antes da realização da primeira determinação da concentração residual de tacrolimus no sangue. **Dias pós-operatórios das determinações das concentrações residuais de tacrolimus comparadas. ***Dose prescrita para duas tomadas (ou 24 horas). ****Coeficiente de correlação de Pearson.

5.2 Ocorrência de concentrações residuais elevadas de tacrolimus

Dois terços (66%) dos pacientes apresentaram pelo menos uma concentração sangüínea residual de tacrolimus elevada (acima de 20 ng/ml).

TABELA 22 – Distribuição dos casos quanto ao dia pós-operatório em que ocorreu a primeira concentração sanguínea residual de tacrolimus elevada (>20ng/ml).

	N	%	Σ%(n=203)	Σ%(n=134)*
Dia 1	53	26.1	26.1	39.6
Dia 2	66	32.5	58.6	88.8
Dia 3	11	5.4	64.0	97.0
Dia 4	4	2.0	66.0	100.0
Nenhum até o Dia 4	69	34.0	100.0	
Total	203	100.0		

*Somatório porcentual parcial onde o denominador é o número total (n=134) de pacientes que apresentaram concentração sanguínea de tacrolimus superior a 20ng/ml, pelo menos uma vez, entre o primeiro e o quarto dia após o transplante.

Em 26,1% dos pacientes, a concentração sanguínea residual de tacrolimus estava elevada no primeiro dia pós-operatório. Em outros 32,5%, a concentração sanguínea de tacrolimus ultrapassou 20ng/ml, pela primeira vez, no segundo dia, em 5,4%, no terceiro dia e em 2% no quarto dia pós-operatórios (Tabela 22) (Figura 2).

O risco de ocorrência de concentração residual de tacrolimus superior a 20 ng/ml foi maior no primeiro e segundo dias após o transplante, mostrando-se progressivamente menor nos dias subseqüentes (Tabela 23 e Figura 2).

FIGURA 2 – Gráfico de sobrevida de Kaplan-Meier. Probabilidade acumulada da concentração residual de tacrolimus no sangue permanecer inferior a 20ng/ml.

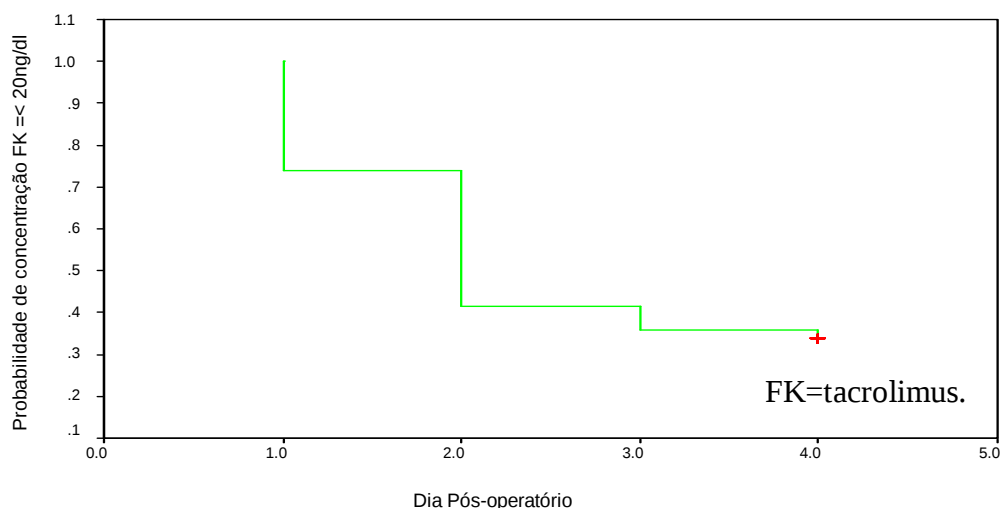


TABELA 23 – Risco de primeira ocorrência de concentração residual de tacrolimus acima de 20ng/ml de acordo com o dia pós-operatório.

	expostos	casos*	Risco(%)
Dia 1	203	53	26.1
Dia 2	150	66	44.0
Dia 3	84	11	13.1
Dia 4	73	4	5.5

*Número de casos em que a concentração sanguínea de tacrolimus ultrapassou, pela primeira vez, 20ng/ml.

As concentrações de tacrolimus medidas no sangue dos pacientes nos dias estudados podem ser classificadas conforme explicitado na Tabela 24.

Os valores encontrados na primeira determinação da concentração de tacrolimus foram considerados adequados (entre 10 e 20ng/ml) em 43,3% dos pacientes.

No segundo dia, após as doses terem sido ajustadas em função da concentração sangüínea, a proporção de pacientes com níveis considerados adequados reduziu a 36%. Nesse momento, mais da metade dos pacientes apresentavam concentrações consideradas tóxicas (maior que 20ng/ml).

TABELA 24 – Classificação das concentrações sangüíneas residuais de tacrolimus encontradas nas quatro determinações estudadas [n(%)].

Concentração de tacrolimus	Dias			
	1	2	3	4
Adequada*	88 (43,3)	73 (36)	109 (55,3)	113 (60,8)
Baixa*	62 (30,5)	25 (12,3)	21 (10,7)	43 (23,1)
Elevada*	53 (26,1)	105 (51,7)	67 (34)	30 (16,1)
Total classificado	203 (100)	203 (100)	197 (100)	186 (100)
Desconhecida	0	0	6	17

*Adequada: Concentração de tacrolimus entre 10 e 20ng/ml; Baixa: Concentração de tacrolimus menor que 10ng/ml; Elevada: Concentração de tacrolimus maior que 20ng/ml.

No quarto dia, após terem sido realizados três ajustes sucessivos das doses de tacrolimus, a proporção de pacientes com níveis elevados diminuiu para 16,1%; a proporção de pacientes que apresentavam concentrações adequadas melhorou discretamente (60,8%) em relação à primeira determinação.

A dose inicial de tacrolimus administrada aos pacientes que evoluíram com concentrações sangüíneas elevadas (>20ng/ml) na primeira determinação, em média, foi igual àquela administrada aos que apresentavam concentrações adequadas ($p=0,928$) ou baixas (<10ng/ml) ($p=0,067$) (Tabela 25).

Por outro lado, os pacientes que apresentavam concentrações do fármaco no sangue abaixo de 10ng/ml na primeira determinação, receberam, como dose inicial, uma quantidade de tacrolimus, em média, 0,0119mg/Kg/dose menor que os demais pacientes ($p<0,001$) e 0,0117mg/Kg/dose menor que os pacientes que apresentaram concentrações adequadas do tacrolimus ($p<0,001$) (Tabela 25).

TABELA 25 – Dose inicial de tacrolimus administrada segundo a classificação da concentração sanguínea do fármaco no dia 1.

Concentração de tacrolimus no dia 1	Dose de tacrolimus administrada no Dia 0 (mg/Kg/dose)							
	N	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima	$\leq 0,1^*$	Valor p
Baixa	62	0,0558	0,0177	0,025	0,0636	0,080	100%	$<0,001^{**}$
Adequada	88	0,0675	0,0155	0,021	0,0703	0,137	97,7%	-
Elevada	53	0,0677	0,0167	0,035	0,0679	0,119	94,3%	0,928 ^{***}
Adequada ou Baixa	150	0,0627	0,0174	0,021	0,0683	0,137	98,7%	0,067 ^{****}
Elevada	53	0,0677	0,0167	0,035	0,0679	0,119	94,3%	

Valor p: Valor p do teste t de Student para amostras independentes. * Proporção de pacientes que receberam tacrolimus em quantidade inferior ou igual à dose máxima recomendada pelo fabricante (0,1mg/Kg/dose). ** Valor p para diferença na dose de tacrolimus administrada à categoria com concentração sanguínea do fármaco “Baixa” versus a categoria de concentração “Adequada”. *** Valor p para diferença de doses entre a categoria de concentração sanguínea de tacrolimus “Elevada” e a categoria de concentração “Adequada”. **** Valor p para diferença de doses entre a categoria de concentração sanguínea de tacrolimus “Adequada ou Baixa” e a categoria de concentração “Elevada”.

Independentemente da faixa de concentrações sanguíneas de tacrolimus, a frequência com que o imunossupressor foi administrado em doses superiores às recomendadas (0,1mg/Kg/dose) foi sempre muito baixa (0, 2 e 3 casos, respectivamente, entre os pacientes com concentrações baixa, adequada e elevada) (Tabela 25).

A Tabela 26 demonstra o fluxo dos pacientes segundo a classificação da concentração de tacrolimus no sangue nos dois primeiros dias após o transplante.

TABELA 26 – Concentração de tacrolimus no sangue no primeiro e no segundo dia após o transplante de fígado.

Dia 1		Dia 2	
Classificação*	N	Classificação*	N
Baixa	62	Baixo	19
		Adequado	29
		Elevado	14
Adequada	88	Baixo	6
		Adequado	30
		Elevado	52
Elevada	53	Baixo	0
		Adequado	14
		Elevado	39

* Adequada: Concentração de tacrolimus entre 10 e 20ng/ml; Baixa: Concentração de tacrolimus menor que 10ng/ml; Elevada: Concentração de tacrolimus maior que 20ng/ml.

Verifica-se que ocorreu mudança na classificação para uma faixa de concentração de tacrolimus mais elevada em 105 (51,7%) pacientes. Em 63 (31,4%) pacientes essa classificação não foi modificada e em 20 (9,9%) pacientes a classificação modificou-se para um nível de concentração mais baixo.

TABELA 27 – Modificações na quantidade de tacrolimus administrada no dia 1 comparada ao dia 0. Análise pareada.

Grupo de pacientes***		N	Variação média*	EP**	Valor p****	[FK] dia 1	
[FK] dia 1	[FK] dia 2					Média	DP
Qualquer	Qualquer	203	-0.0184	0.0030	<0.001	15,80	9,73
Baixa	Qualquer	62	0.0021	0.0035	0.555	6,34	2,16
Adequada	Qualquer	88	-0.0149	0.0038	<0.001	14,57	2,91
Elevada	Qualquer	53	-0.0483	0.0072	<0.001	28,93	7,93
Baixa	Baixa	19	0,0038	0,0069	0,630	5,27	2,29
Baixa	Adequada	29	-0.0010	0.0046	0.873	6,53	1,96
Baixa	Elevada	14	0.0066	0.0083	0.435	7,38	1,85
Adequada	Baixa	6	-0,0619	0,0182	0,019	12,70	2,27
Adequada	Adequada	30	-0,0206	0,0056	0,001	14,30	2,58
Adequada	Elevada	52	-0.0062	0.0045	0.177	14,94	3,10
Elevada	Baixa	0	-	-	-	-	-
Elevada	Adequada	14	-0,0540	0,0136	0,002	26,97	6,43
Elevada	Elevada	39	-0,0462	0,0086	<0,001	29,64	8,37

[FK]: concentração sanguínea de tacrolimus, em ng/ml; *Diferença média entre dose prescrita no dia 1 e no dia 0, em mg/Kg/dia; ** Erro Padrão da média; ***Grupos de pacientes que apresentaram as respectivas combinações de concentrações residuais de tacrolimus adequadas (entre 10 e 20ng/ml), elevadas (acima de 20ng/ml) e baixas (abaixo de 10ng/ml), nos dias 1 e 2; ****valor p do teste t de Student para amostras pareadas.

Esse perfil de mudança na concentração sanguínea de tacrolimus ocorreu a despeito da redução na dose média administrada de 0,1280mg/Kg/dia para 0,1095mg/Kg/dia (ver Tabela 14) correspondendo a uma redução média de 0.0184mg/Kg/dia (análise pareada; Tabela 27).

Dos 53 pacientes que apresentavam concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml na primeira dosagem, 39 continuaram a apresentar concentrações elevadas

na segunda determinação da concentração (Tabela 26). Entre esses 53 pacientes, a dose do primeiro dia foi reduzida em mais de 0.048mg/Kg/dia quando comparada à do dia 0 (Tabela 27). Nos 39 pacientes que continuaram a apresentar concentrações elevadas no segundo dia, a dose foi reduzida de 0,046mg/Kg/dia ($p < 0,001$; Tabela 27) e nos 14 pacientes que apresentaram concentrações adequadas no segundo dia, a dose havia sido reduzida de 0,054mg/Kg/dia ($p = 0,002$; Tabela 27). Não houve diferença na concentração de tacrolimus na primeira determinação entre os dois grupos de 14 e 39 pacientes (valor $p = 0,285$; teste t de Student para amostras independentes; dado não explicitado em tabelas).

Entre os pacientes que apresentaram concentrações adequadas ou baixas no dia 1 e que evoluíram com níveis elevados de tacrolimus no dia 2, a modificação média da dose não foi diferente de zero ($p = 0,177$ e $0,435$, respectivamente, análise pareada; Tabela 27). Do mesmo modo, os pacientes que evoluíram com concentrações baixas no dia 1 e adequadas no dia 2 receberam doses semelhantes nos dias 0 e 1 ($p = 0,873$; análise pareada; Tabela 27).

Entre os 62 pacientes que apresentaram concentrações abaixo de 10ng/ml no dia 1, as doses de tacrolimus dos dias 0 e 1 foram semelhantes ($p = 0,555$; análise pareada; Tabela 27), independente da evolução da concentração do fármaco no dia seguinte (Tabela 27). Os 19 pacientes que evoluíram com concentrações baixas nos dias um e dois, apresentaram concentrações de tacrolimus menores que os 29 pacientes que evoluíram com concentrações baixas no dia um e adequadas no dia dois, ou ainda, que os 14 pacientes que evoluíram com concentrações baixas no dia um e elevadas no dia dois (respectivamente, valores $p = 0,047$ e $0,008$; teste t de Student para amostras independentes; dado não explicitado em tabelas).

Entre os 88 pacientes que apresentaram concentrações adequadas de tacrolimus no dia um, os 52 que evoluíram com concentrações elevadas no dia dois tiveram suas doses de tacrolimus, no dia um, mantidas em relação à dose inicial (Tabela 27). Os 36 demais tiveram suas doses reduzidas (Tabela 27). Nesses 88 pacientes que apresentavam concentrações de tacrolimus adequadas no dia 1, a média da concentração de tacrolimus nesse dia não variou segundo a classificação (baixa, adequada ou elevada) da concentração de tacrolimus no dia dois (valor $p > 0,05$ para qualquer par de classificação analisado; teste t de Student para amostras independentes; dado não explicitado em tabelas).

6. DISCUSSÃO

6.1 Relevância do tema e objetivos e método do estudo

Após o transplante de fígado, a dose inicial do tacrolimus tem sido definida, exclusivamente, a partir do peso do paciente receptor.

Utilizando adequadamente apenas esta variável no cálculo da primeira dose de tacrolimus, é freqüente a ocorrência de concentrações inadequadas. Isso ocorre porque a farmacocinética do tacrolimus é variável, o que determina a fraca correlação entre a dose inicial administrada e a concentração obtida no sangue.

As doses subseqüentes do fármaco têm sido ajustadas em função da concentração sangüínea alcançada. Esses ajustes de doses são orientados pela concentração sangüínea considerada ideal, pela concentração atual e pela dose do fármaco utilizada na véspera.

No entanto, a forma de tratar essas variáveis para determinar a dose subseqüente não está definida. Além disso, outras variáveis intervenientes devem ser consideradas.

No período pós-operatório imediato, mesmo quando é empregada essa estratégia de ajuste de dose, concentrações sangüíneas inadequadas têm sido freqüentemente detectadas.

O conhecimento mais preciso do comportamento da concentração sangüínea do tacrolimus na população de pacientes submetidos a transplante hepático pode contribuir para predizer o ajuste adequado da dose.

No presente estudo, ampla variabilidade da relação entre a dose e a concentração obtida foi observada. Concentrações sangüíneas inadequadas foram

freqüentemente detectadas, mesmo após mais de um ajuste da dose, realizado de modo convencional.

Foram objetivos desse estudo descrever a evolução da relação entre a dose e a concentração residual do tacrolimus, nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado, e identificar condutas de ajustes das doses do fármaco associadas à ocorrência de concentrações elevadas nesse período.

No presente estudo atentamos, principalmente, à ocorrência precoce de concentrações elevadas de tacrolimus no sangue e aos padrões de manipulação das doses do imunossupressor associadas à ocorrência desse evento.

A análise dos ajustes realizados antes da determinação da segunda concentração residual (momento até o qual 89% das concentrações elevadas já haviam ocorrido) permitiu identificar os critérios de modificação das doses que estavam associados à ocorrência de concentrações elevadas.

A morbidade determinada por concentrações baixas de tacrolimus na primeira determinação após a administração da dose inicial é mínima; o risco de rejeição celular aguda nos primeiros dias após o transplante de fígado é muito pequeno.

Por outro lado, quantidades excessivas de tacrolimus presentes na primeira determinação da sua concentração no sangue implicam, freqüentemente, em efeitos adversos que contribuem para a morbidade relacionada ao transplante de fígado.

Além disso, a concentração total do fármaco no sangue parece estar mais relacionada à ocorrência de efeitos colaterais que à ocorrência de rejeição. A rejeição aguda parece estar mais bem relacionada às frações do tacrolimus livre e ligada aos linfócitos. Essas frações do tacrolimus são amplamente afetadas por

variáveis diferentes da concentração total do fármaco no sangue, como as concentrações de hemoglobina e albumina no sangue.

A estratégia de análise empregada nesse estudo permitiu descrever o comportamento geral da relação entre a dose e a concentração residual de tacrolimus nos primeiros dias após o transplante, de modo a contribuir na previsão do que ocorrerá com a próxima concentração residual do fármaco caso a dose seja mantida.

Desse modo, contribuição para a melhor compreensão da farmacocinética do tacrolimus no período pós-operatório imediato do transplante de fígado, bem como para a estimativa mais precisa do ajuste necessário na dose do tacrolimus puderam ser obtidas.

6.2 Seleção da Amostra

Dois terços (203/309) dos transplantes de fígado realizados entre 1999 e 2002 foram selecionados para o presente estudo.

O protocolo de registro de dados clínico-laboratoriais, empregado como fonte das informações utilizadas nesse estudo, estava disponível e adequadamente preenchido em 282 (91,3%) dos 309 transplantes realizados no período do estudo.

Entre os 282 transplantes analisáveis, o tacrolimus foi empregado em 266 (94,3%). A absoluta predominância do tacrolimus, em relação a outros imunossupressores, no grupo estudado pode ser observada na maioria das coortes de pacientes transplantados recentemente, em todo o mundo.

Objetivou-se selecionar, dentre esses 266 pacientes, uma amostra exposta ao tacrolimus, de modo homogêneo, nos primeiros dias após o transplante.

A seleção de amostra utilizada permitiu avaliar o protocolo atualmente aplicado para a maioria dos pacientes do serviço estudado que é, pelo menos, semelhante aos protocolos empregados na maior parte dos serviços de transplante de fígado do mundo, contribuindo para a validade externa do modelo.

Todos os retransplantes (13) foram excluídos porque os pacientes estavam em uso de tacrolimus antes da administração da primeira dose analisável para o presente estudo.

Outros sete pacientes, por motivos variados, receberam a primeira dose do fármaco mais de 24 horas após o final da operação do transplante, e não foram incluídos no estudo.

Oito pacientes receberam tacrolimus em protocolos diferentes do habitualmente empregado no Hospital de Rennes (e foram excluídos do estudo) pelas seguintes razões:

(A) Cinco pacientes submetidos a transplantes duplos fígado-rim porque empregaram protocolos de imunossupressão com menores doses de tacrolimus associado a outros imunossupressores.

(B) Três pacientes, portadores do vírus da SIDA porque receberam drogas antiproteases antiretrovirais. Esses fármacos antivirais, reconhecidamente, determinam intensa redução da velocidade de metabolismo do tacrolimus. Por essa razão, os três pacientes receberam doses menores do imunossupressor. Além disso, as doses do tacrolimus foram ajustadas, em dois desses pacientes, em função da análise de curvas de concentrações sanguíneas constituídas de várias dosagens diárias do imunossupressor (estudo farmacocinético).

Todos os pacientes receberam enxertos captados de cadáveres. Apenas dois desses enxertos não foram implantados inteiros (um transplante auxiliar e um transplante com fígado reduzido). Esses dois últimos transplantes foram também excluídos.

Finalmente, em 33 transplantes, um ou mais valores da dose e/ou da concentração do tacrolimus no sangue, referente ao período que antecedeu a ocorrência da primeira concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml, não estava disponível. Nesses pacientes não foi possível determinar a ocorrência e/ou o momento da ocorrência da primeira concentração sanguínea elevada de tacrolimus e/ou a quantidade do fármaco administrada até esse momento. Como consequência, as análises de risco de ocorrência e do momento da ocorrência de concentrações consideradas tóxicas, além da avaliação da qualidade da intervenção (correta ou não) realizada sobre a dose, não poderia ser realizada. Esses pacientes foram excluídos. Cabe ressaltar que a concentração sanguínea de tacrolimus não é habitualmente determinada aos domingos, na instituição estudada, o que explica parcialmente os dados faltantes.

O paciente mais jovem e o de menor peso corporal apresentavam, na data do transplante, 16 anos e 40 kilogramas, respectivamente. Trata-se, portanto, de coorte de adultos.

A amostra selecionada (203 pacientes ou transplantes de fígado) representa, desse modo, a população de pacientes adultos submetidos a primeiro transplante hepático, no período compreendido entre 1999 e 2002, a partir de doadores cadáveres e enxertos inteiros expostos ao protocolo habitual de emprego do tacrolimus aplicado no Serviço de Transplante do Hospital Universitário de Rennes

(provavelmente semelhante aos protocolos aplicados na maioria dos pacientes transplantados no mundo), cujas doses e concentrações sanguíneas do imunossupressor estavam disponíveis para análise desde a dose inicial até a ocorrência da primeira concentração residual considerada tóxica ($>20\text{ng/ml}$), nos primeiros quatro dias após o transplante.

6.3 Características dos casos selecionados

A amostra de pacientes analisada nesse estudo constituiu-se predominantemente de homens (73,4%).

Na Europa, os registros da *European Liver Transplant Registry* (ELTR) mostram, igualmente, predominância do sexo masculino. Entre 49383 pacientes transplantados a partir de 1988, na Europa, 30388 (61,6%) eram do gênero masculino³⁹.

Essa distribuição quanto ao gênero dos pacientes receptores também é semelhante à encontrada em pacientes submetidos a transplante hepático nos Estados Unidos da América. Para o mesmo período do presente estudo (entre 1999 e 2002), a base de dados da *United Network of Organs Sharing* (UNOS) define uma amostra de pacientes transplantados da qual 62,4% é do gênero masculino⁴⁰.

A idade média dos pacientes que constituíram a amostra do presente estudo foi de $51,08 \pm 9,41$ anos.

Na base de dados da ELTR, a maioria dos pacientes transplantados a partir de 1988 apresentava idade entre 40 e 60 anos³⁹. Nos dados da UNOS, incluindo 17963 pacientes com 18 anos ou mais transplantados no período compreendido entre 1999 e 2002, a idade média dos receptores foi de 49,89 anos⁴⁰.

Em relação às causas das doenças hepáticas que determinaram a necessidade de transplante, algumas características da amostra objeto desse estudo devem ser destacadas.

O uso abusivo do álcool contribuiu para a doença hepática em 61,1% dos pacientes. A infecção pelo vírus C da hepatite estava presente em 13,3% da amostra.

Embora a cirrose etanólica esteja entre as principais indicações de transplante hepático na maioria das casuísticas modernas^{39, 40}, a preponderância dessa em relação à cirrose pelo vírus C da hepatite e às demais doenças hepáticas foi aparentemente maior no presente estudo que o habitualmente encontrado em outras amostras recentes.

Do total de 934 pacientes inscritos na lista de espera por transplante de fígado na França, durante o ano de 1999, 290 (31,0%) apresentavam cirrose etanólica e 150 (16,1%) apresentavam cirrose viral C. A tendência observada, nos últimos anos (desde 1997), foi de aumento progressivo da participação de ambas essas doenças, bem como do carcinoma hepatocelular, entre as causas de inscrição em lista de espera, na França⁴¹.

No banco de dados da UNOS, o álcool e o vírus C da hepatite contribuíram para a doença hepática que determinou a necessidade de transplante em 17,1% e 27,4% dos casos, respectivamente. Em 4,7% ambas as condições estavam presentes⁴⁰.

Na região da Bretanha, incluindo sua capital Rennes onde o estudo foi realizado, o alcoolismo é uma doença muito freqüente, o que provavelmente foi

determinante, na amostra estudada, para sua maior prevalência em relação à observada em outras regiões da França e do mundo.

Também merece destaque, quanto às doenças hepáticas dos pacientes que constituíram a amostra desse estudo, a elevada frequência com que o carcinoma hepatocelular contribuiu para a indicação do transplante. Em 78 pacientes (38,4%), o diagnóstico estava estabelecido antes da realização do transplante. Na maioria das casuísticas, essa proporção é menor que a encontrada no presente estudo.

Entre os transplantes registrados na base de dados da ELTR, no período compreendido entre 1988 e os dias atuais, os tumores hepáticos foram responsáveis por 13,2% das indicações de transplante do fígado. Nesse mesmo período, o hepatocarcinoma foi responsável por não mais que 10,0% das indicações de transplante hepático a cada ano. Em época mais remota, entre os anos de 1968 e 1980, 50% dos transplantes hepáticos foram realizados em pacientes portadores de neoplasias malignas do fígado³⁹.

Entre os pacientes transplantados nos EUA, no ano de 2005, 8,7% deles apresentava carcinoma hepatocelular⁴⁰.

A elevada proporção de pacientes transplantados por hepatocarcinoma na amostra desse estudo pode ser explicada por dois motivos. O Serviço de Cirurgia Visceral e de Transplante Hepático de Rennes constitui centro de referência para o tratamento de tumores hepáticos, e recebe pacientes de várias regiões da França e de outros países. Durante o período do estudo, um protocolo que avaliou o impacto do emprego da quimioembolização arterial associada à braquiterapia com iodo 131 realizada antes do tratamento cirúrgico (ressecção ou transplante hepático) em

pacientes com hepatocarcinoma ampliou o número de pacientes referenciados ao centro^{42, 43}.

Em todos os pacientes da amostra estudada, nos quais o carcinoma hepatocelular estava presente, o fígado era cirrótico.

A cirrose hepática descompensada constituiu a principal indicação ao transplante hepático em 47,8% dos casos, não computados os pacientes que apresentavam hepatocarcinoma ou doenças colestáticas crônicas ainda que apresentassem descompensação da função hepática e cirrose.

Empregando esses mesmos critérios para pacientes transplantados a partir de 1988 na Europa, 64,4% apresentavam cirrose descompensada como principal indicação ao transplante³⁹. Essa diferença provavelmente se deve à maior proporção de pacientes com diagnóstico de hepatocarcinoma transplantados em Rennes.

Essa também é a principal razão para a proporção de 40% de pacientes transplantados com até seis pontos na classificação de Child-Pugh-Turcot, na amostra estudada.

Por sua vez, a maior proporção de pacientes transplantados com disfunção hepatocelular menos intensa contribui para a constituição de coorte de pacientes diferente daquela com as quais as equipes de transplante habitualmente lidam.

Por outro lado, essas mesmas diferenças determinam maior contraste, entre os pacientes da amostra estudada, quanto às suas características pré-operatórias. Em outras palavras, a probabilidade de erro tipo I (não detectar uma diferença que na verdade existe) fica reduzida.

6.4 Dose inicial e primeira concentração sangüínea residual de tacrolimus

A dose inicial de tacrolimus foi administrada em quantidades iguais ou inferiores à recomendada pelo fabricante na quase totalidade dos casos (97,5%). A despeito disso, 26% dos pacientes desenvolveram concentrações sangüíneas superiores a 20ng/ml, já no primeiro dia após o transplante.

Entre os pacientes que receberam duas doses de tacrolimus antes que a primeira concentração sangüínea fosse determinada, a ocorrência de concentrações elevadas foi ainda maior (36%; valor $p=0,043$). A despeito disso, a quantidade de tacrolimus administrada por dose (tomada) nesses pacientes (0,0588mg/kg/dose) foi menor que aquela administrada aos pacientes que receberam apenas uma dose de tacrolimus (0,0659mg/kg/dose) (valor $p=0,009$).

Provavelmente, os pacientes que receberam duas doses de tacrolimus apresentaram maior risco de evoluírem com concentrações elevadas do fármaco por estarem mais próximos do tempo necessário para a ocorrência do estado de equilíbrio, no momento da primeira medida da concentração sangüínea.

Estudos de farmacocinética realizados pelo fabricante do fármaco demonstraram que, em pacientes submetidos a transplante de fígado, a meia vida do tacrolimus é, em média, de 12 horas e a concentração de equilíbrio ocorre três dias após a administração da dose inicial. No entanto, esses tempos são bastante variáveis⁷.

Embora a dose administrada no dia do transplante correlacione com a concentração alcançada no sangue no dia seguinte (valor $p=0,001$), essa correlação mostrou-se fraca (R^2 Pearson=0,235). A razão concentração obtida / dose administrada apresentou ampla dispersão de valores (de 3,1 a 91,2ng/ml para cada

0,1mg/kg de tacrolimus administrado) em relação à média (desvio padrão representou 63% da média).

Em outras palavras, embora a dose influencie a concentração do tacrolimus no sangue, pacientes diferentes, recebendo doses semelhantes, apresentaram concentrações do fármaco no sangue muito variáveis.

A fraca correlação entre a dose inicial administrada e a concentração sangüínea obtida, bem evidenciada na literatura^{12, 2, 19, 20, 21, 19}, pôde ser confirmada no presente estudo.

Ainda que se pondere sobre a ampla variabilidade da relação entre dose e concentração obtida, é possível inferir que mesmo a dose mínima recomendada pelo fabricante parece excessiva.

No dia de maior risco de ocorrência de concentrações elevadas do fármaco (antes da ocorrência do estado de equilíbrio), a concentração obtida para a dose de 0,1mg/kg/dia foi, em média, de 20,5ng/ml, portanto, elevada. No terceiro dia, conforme indica a literatura e este estudo ocorreu o equilíbrio da relação entre dose e concentração, a concentração de tacrolimus no sangue foi, em média, de 25,56ng/ml para cada 0,1mg/kg/dia de dose administrada na véspera.

6.5 Ajustes das doses e concentrações obtidas

Analisados todos os pacientes, a dose do segundo dia foi reduzida, em média, em 0,018mg/kg/dia (valor $p < 0,001$).

Essa redução ocorreu entre os pacientes que apresentaram concentrações adequadas (0,015mg/kg/dia; valor $p < 0,001$) e, principalmente, entre os que

apresentaram concentrações elevadas (0,048mg/kg/dia; valor $p < 0,001$) na primeira determinação.

A redução de 0,048mg/kg/dia na dose do dia 1 em relação à dose do dia do transplante, entre os pacientes que evoluíram com concentrações elevadas na primeira determinação da concentração, correspondeu a 35% da dose inicial neste grupo de pacientes (0,1354mg/kg/dia).

Cabe ressaltar que essa representa uma forte redução uma vez que a máxima redução possível é de 50% da dose administrada na véspera visto que o sangue, para determinação da concentração residual, é coletado logo antes da dose subsequente e, portanto, só será útil para ajuste da segunda dose do dia.

Os pacientes que apresentaram concentrações baixas na primeira determinação não tiveram suas doses modificadas no segundo dia (valor $p = 0,555$). Possivelmente, a equipe médica, pela experiência acumulada, previu uma tendência de aumento na concentração mesmo a doses constantes do fármaco para esses primeiros dias após o uso do fármaco.

Esse comportamento predominante de redução da dose do fármaco administrado no segundo dia foi insuficiente para reduzir o risco de ocorrência de concentrações elevadas no dia subsequente.

A despeito da tendência de manutenção das doses de tacrolimus (evitando aumentá-las mesmo em pacientes com concentrações baixas do fármaco), 105 pacientes (52%) apresentaram concentrações sanguíneas acima de 20ng/ml no segundo dia. Entre esses, 66 pacientes apresentavam concentração sanguínea adequada no primeiro dia após o transplante.

O segundo dia foi aquele que apresentou maior risco de ocorrência da primeira concentração sangüínea de tacrolimus elevada (risco de novos casos foi de 44%).

Oitenta e nove por cento dos pacientes que desenvolveram concentrações elevadas de tacrolimus apresentaram concentrações sangüíneas do fármaco acima de 20ng/ml, pela primeira vez, na primeira ou segunda determinação. Nos dias subseqüentes, o risco de ocorrência de novos casos de concentrações elevadas foi muito menor (13 e 5%, respectivamente para a terceira e quarta determinações).

Analisados os 66 pacientes que apresentaram, pela primeira vez, concentrações elevadas de tacrolimus na segunda determinação, pelo menos 52 deles, apresentaram características que os diferiram daqueles que evoluíram com concentrações não elevadas.

Analisados separadamente, os 66 pacientes que apresentavam concentrações baixas (n=14) ou adequadas (n=52) na primeira determinação e que evoluíram com concentrações elevadas no segundo dia não tiveram suas doses aumentadas entre as duas determinações (valores $p=0,177$ e $p=0,435$, respectivamente).

Entre os 88 pacientes que apresentavam concentrações adequadas na primeira determinação, os 52 pacientes que apresentavam concentrações elevadas na segunda determinação, tiveram suas doses mantidas enquanto os 36 que evoluíram com concentrações não elevadas no segundo dia tiveram suas doses reduzidas (Tabela 27). Esse fato reforça a hipótese de que é necessário que se leve em conta, no momento do ajuste da dose, a tendência de aumento da concentração do fármaco no sangue nos primeiros dias após o transplante hepático.

O método de ajustes subsequentes da dose de tacrolimus baseados na concentração sanguínea residual do fármaco, ao final de quatro dias melhorou apenas discretamente a proporção de pacientes com concentrações adequadas do fármaco (de 43% para 61%, da primeira para a quarta determinação da concentração).

A falha em evitar que pacientes evoluíssem com concentrações elevadas na segunda determinação da concentração (105 pacientes; 66 deles pela primeira vez), talvez tenha sido a mais relevante.

Em 39 pacientes com concentrações elevadas a redução da dose imposta não foi suficiente para determinar concentrações adequadas no dia seguinte; em 52 pacientes com concentrações adequadas, a despeito das doses inalteradas, ocorreram concentrações elevadas no dia seguinte; e em 14 pacientes com concentrações baixas, a despeito das doses mantidas, evoluíram com concentrações elevadas no dia seguinte.

Talvez, o comportamento de ajuste das doses devesse ter sido ainda mais agressivo nesses pacientes, com maior redução da dose nos pacientes com concentrações elevadas na primeira determinação e com redução da dose até mesmo nos pacientes com concentrações adequadas na primeira determinação.

6.6 Evolução da relação entre concentração obtida e dose administrada na véspera

A despeito da ampla variação da razão concentração / dose para a população total de pacientes estudados em cada um dos quatro dias, cada paciente tendeu a manter boa linearidade dessa variável ao longo dos dias analisados (R^2 Pearson

maior que 0,7), exceto entre as duas primeiras concentrações obtidas, quando a linearidade foi pior (R^2 Pearson entre 0,5 e 0,7).

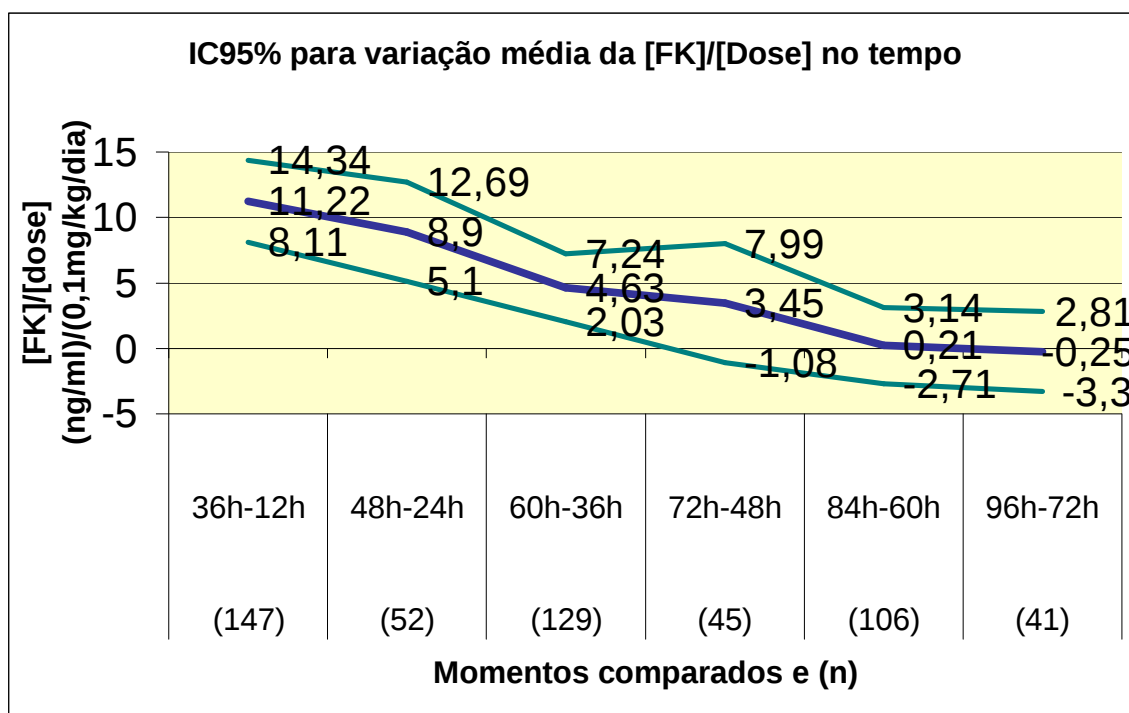
Vale dizer que as razões concentração/dose apresentaram valores absolutos bastante variáveis entre os pacientes, mas essa variável modificou-se, no tempo, de modo similar em cada paciente. Ou ainda, as curvas descritas para razão concentração/dose (no tempo e para diferentes pacientes) eram paralelas.

Quando os pacientes foram analisados conjuntamente, a concentração obtida para cada 0,1mg/kg de tacrolimus administrado na véspera da determinação aumentou progressivamente nas três primeiras determinações, estabilizando entre a terceira e quarta determinação. No entanto, a análise temporal dessa variação merece detalhamento em função do número de doses administradas no dia do transplante ou do tempo decorrido desde a administração da dose inicial.

Entre os pacientes que receberam uma dose no dia do transplante, a análise da variação da razão concentração / dose deve ser interpretada com cautela porque a quantidade diária do fármaco administrada antes da primeira e da segunda determinação foi diferente, mesmo entre pacientes que tiveram suas doses mantidas. O viés tende a reduzir a diferença encontrada.

Detectou-se aumento progressivamente menor na concentração obtida para doses constantes de tacrolimus nas primeiras 60 horas após a administração da dose inicial. A partir desse momento as concentrações obtidas (ng/ml/mg/kg/dia) foram constantes (Figura 3).

FIGURA 3 – Variação média da razão concentração/dose entre pares de concentrações sanguíneas subsequentes. Análise pareada.



IC95%: Intervalo de confiança de 95%. [FK]/[Dose]: Razão entre concentração sanguínea residual de tacrolimus e dose do fármaco administrado na véspera. Momentos comparados: Pares de razões [FK]/[Dose] subsequentes, nomeadas pelo tempo decorrido entre a administração da primeira dose de tacrolimus e a concentração sanguínea considerada (em horas), comparadas na análise pareada. (n): número de casos disponíveis para análise. h: horas.

Esses achados são compatíveis com dados do fabricante de que o estado de equilíbrio da concentração do fármaco no sangue ocorre três dias após a administração da dose inicial.

Nas primeiras vinte e quatro horas, possivelmente, também predominou a tendência de aumento da concentração uma vez que, na primeira determinação da concentração sanguínea do tacrolimus, os pacientes que receberam duas doses do fármaco (ou seja, cuja primeira medida da concentração sanguínea do tacrolimus foi realizada mais tardiamente em relação à dose inicial) apresentaram maior risco de concentrações elevadas e concentração média maior (18,3ng/ml versus 14,9ng/ml; valor $p=0,048$) que os demais pacientes, a despeito de terem recebido doses

menores (veja acima). No entanto, a magnitude dessa diferença é difícil de ser estimada porque uma análise pareada não é possível por se tratar de duas amostras independentes.

A partir do segundo dia pós-operatório, a concentração sangüínea obtida para cada dose constante de tacrolimus administrada na véspera tendeu a permanecer constante em cada paciente (valores p para a diferença na análise pareada maiores que 0,05).

Resumindo, na população estudada e do mesmo modo que em outros estudos, a dose inicial de tacrolimus correlacionou-se apenas fracamente com a concentração do fármaco obtida no sangue. Por outro lado, a concentração obtida, para cada dose constante de tacrolimus administrada, apresentou boa linearidade para cada paciente ao longo do tempo. Entre a primeira e a segunda concentrações medidas essa correlação foi pior que nos dias subseqüentes.

A concentração do tacrolimus, obtida para cada dose uniforme do fármaco administrada na véspera, tendeu a aumentar nas primeiras 60 horas após a administração da dose inicial, permanecendo constante, a partir de então, até, pelo menos, o quarto dia após o transplante hepático.

O risco de ocorrência de concentrações elevadas nos primeiros dois dias após o transplante foi muito elevado pelo fato da correção da dose ter sido insuficiente.

Na verdade, faz-se necessário levar em conta que a média da concentração sangüínea continuará a aumentar nas primeiras 60 horas após a administração do fármaco, mesmo mantida a dose. Desse modo, pacientes que evoluem com concentrações "adequadas" nas primeiras horas necessitam, de fato, fortes

reduções nas doses para que concentrações inadequadas não ocorram, conforme pôde ser observado neste estudo.

6.7 Contribuição para a determinação objetiva do ajuste de dose a realizar após a determinação da primeira concentração residual

Considerando os achados desse estudo, uma abordagem objetiva do ajuste de dose pode ser proposta.

A variabilidade do comportamento farmacocinético do tacrolimus, conhecida na literatura e confirmada nesse estudo, caracterizou-se, principalmente por variabilidade entre pacientes.

Para cada paciente, no entanto, ao longo do período estudado, essa variabilidade foi menor, detectando-se boa correlação entre as razões concentração/dose obtidas em diferentes momentos. Em outras palavras, a variabilidade farmacocinética em um mesmo paciente no tempo foi menor, conforme pôde ser verificado na análise de correlação expressa na Tabela 21.

Esse achado demonstra que o comportamento farmacocinético, ao longo dos dias, variou uniformemente entre os pacientes.

Objetivou-se empregar essa característica da evolução da razão concentração/dose no tempo de modo a prever a concentração do dia seguinte caso a dose seja mantida, ou prever qual a modificação necessária na dose para a obtenção de uma determinada concentração no dia seguinte.

TABELA 28 – Sumário do resultado das análises de regressão linear (para modelos do tipo $Y=AX+B$)* obtidos para pares de razões concentração/dose subsequentes.

Momentos comparados	N	R² Pearson	Valor p** equação	Valor p** para "A"	Valor p** para "B"	Equação $Y=B+AX$ (regressão linear)*
36hs-12hs	146	0,474	<0,001	<0,001	0,082	$5,40+1,510*([FK]/dose)_{atual}$
48hs-24hs	51	0,666	<0,001	<0,001	0,156	$5,18+1,237*([FK]/dose)_{atual}$
60hs-36hs	128	0,809	<0,001	<0,001	0,002	$5,76+0,947*([FK]/dose)_{atual}$
72hs-48hs	44	0,851	<0,001	<0,001	0,254	$-4,00+1,344*([FK]/dose)_{atual}$
84hs-60hs	105	0,764	<0,001	<0,001	0,020	$4,83+0,794*([FK]/dose)_{atual}$
96hs-72hs	40	0,745	<0,001	<0,001	0,436	$2,23+0,871*([FK]/dose)_{atual}$

R² Pearson: Coeficiente de Pearson. $([FK]/dose)_{atual}$: Razão concentração de tacrolimus no sangue / dose administrada na véspera. * Modelo de regressão linear onde "Y" é a $([FK]/dose)$ do dia seguinte, "X" é a $([FK]/dose)_{atual}$, "A" é a inclinação da reta e "B" é o intercepto. ** Probabilidade do valor ser igual a 0.

De fato, modelos de regressão linear, obtidos para cada um dos pares de razões concentração/dose, apresentam coeficientes de correlação satisfatórios, principalmente a partir da segunda determinação da concentração residual, conforme demonstrado na tabela 28.

Esses modelos apresentam instabilidade do intercepto (valor "B") e estabilidade da inclinação (valor "A"). A estabilidade da inclinação das retas é observada mesmo quando o intercepto é excluído da equação, conforme pode ser observado nas tabelas 28 e 29.

TABELA 29 – Sumário do resultado das análises de regressão linear (para modelos do tipo $Y=aX$)* obtidos para pares de razões concentração/dose subsequentes.

Momentos comparados	N	R² Pearson	Valor p equação**	Valor p para "A"***	Equação $Y=AX$ (regressão linear)*
36hs-12hs	147	0,793	<0,001	<0,001	$1,862*([FK]/dose)_{atual}$
48hs-24hs	52	0,894	<0,001	<0,001	$1,477*([FK]/dose)_{atual}$
60hs-36hs	129	0,905	<0,001	<0,001	$1,080*([FK]/dose)_{atual}$
72hs-48hs	45	0,923	<0,001	<0,001	$1,228*([FK]/dose)_{atual}$
84hs-60hs	106	0,885	<0,001	<0,001	$0,906*([FK]/dose)_{atual}$
96hs-72hs	41	0,915	<0,001	<0,001	$0,954*([FK]/dose)_{atual}$

R² Pearson: Coeficiente de Pearson. $([FK]/dose)_{atual}$: razão (concentração sanguínea residual atual) / (dose da véspera), em (ng/ml)/(mg/kg/dia). * Modelo de regressão linear onde "Y" é a $([FK]/dose)$ do dia seguinte, "X" é a $([FK]/dose)_{atual}$, "A" é a inclinação da reta e "B" é o intercepto. ** Probabilidade do valor ser igual a 0.

Segundo esse modelo, a dose a administrar poderia ser estimada pela equação abaixo:

$$\text{Dose} = \text{concentração alvo} / [(\text{Concentração/dose})_{atual} * A]$$

Dose: Dose a administrar, em mg/kg/dia; Concentração alvo: concentração sanguínea desejada para o dia seguinte, em ng/ml; $(\text{Concentração/dose})_{atual}$: razão (concentração sanguínea residual atual) / (dose da véspera), em (ng/ml)/(mg/kg/dia).

Onde A corresponde à intensidade esperada da variação para a próxima razão concentração/dose de tacrolimus, segundo o número de doses do fármaco administradas ao paciente até o momento, conforme a tabela abaixo:

Dose de tacrolimus administradas	A
1	1,862
2	1,477
3	1,080

É suficiente considerar até a terceira dose, visto que, conforme pudemos observar a razão concentração/dose estabiliza por volta de 60 horas após a dose inicial. Em consequência desse fato a inclinação “A” tende a aproximar da unidade. A partir desse momento a inclinação pode ser considerada igual a 1.

Outro modelo de simples aplicação prática pode ser mais útil.

O modelo do tipo $Y=B+X$, ou seja, com inclinação igual a um, pode ser proposto. Sua validação, no entanto, é difícil de ser realizada pela pobreza de recursos nos pacotes estatísticos disponíveis para análise desse tipo de modelo que força a inclinação da reta para a unidade.

O modelo desse tipo proposto aqui resulta da informação obtida desse estudo de que haverá aumento da média da razão concentração/dose no tempo. Esse tipo de modelo parte do princípio de que a magnitude dessa variação independe da magnitude da razão concentração/dose.

A análise da variação média da razão concentração/dose entre a primeira e segunda, e entre a segunda e a terceira concentrações segundo a classificação da concentração obtida no primeiro dia após o transplante, entre pacientes que receberam uma dose de tacrolimus no dia do transplante, está descrita na tabela 30.

Observa-se que a magnitude da variação média da referida razão tendeu a ser maior entre os pacientes que apresentaram concentrações elevadas no primeiro dia que entre pacientes com concentrações baixas ou adequadas.

Desse modo, o pressuposto de estabilidade da magnitude da variação da razão concentração/dose parece não ocorrer, pelo menos entre pacientes evoluindo com concentrações elevadas. Pelo contrário parece haver maior variação entre pacientes que apresentam maiores concentrações.

TABELA 30 – Variação média da razão concentração/dose entre a primeira e segunda, e entre a segunda e a terceira concentrações segundo a classificação da concentração obtida no primeiro dia após o transplante, entre pacientes que receberam uma dose de tacrolimus no dia do transplante. Análise pareada.

Concentração de tacrolimus no dia 1	Momentos comparados	n	Variação média	Valor p
Baixa	36-12	47	8,25	<0,001
	48-24	45	2,61	0,023
Adequada	36-12	68	8,65	<0,001
	48-24	60	3,47	0,001
Elevada	36-12	32	21,06	0,003
	48-24	24	11,35	0,079

Considerada essa limitação, a dose do dia seguinte poderia ser estimada a partir da equação seguinte:

$$\text{Dose} = \text{concentração alvo} / [(\text{Concentração/dose})_{\text{atual}} + K]$$

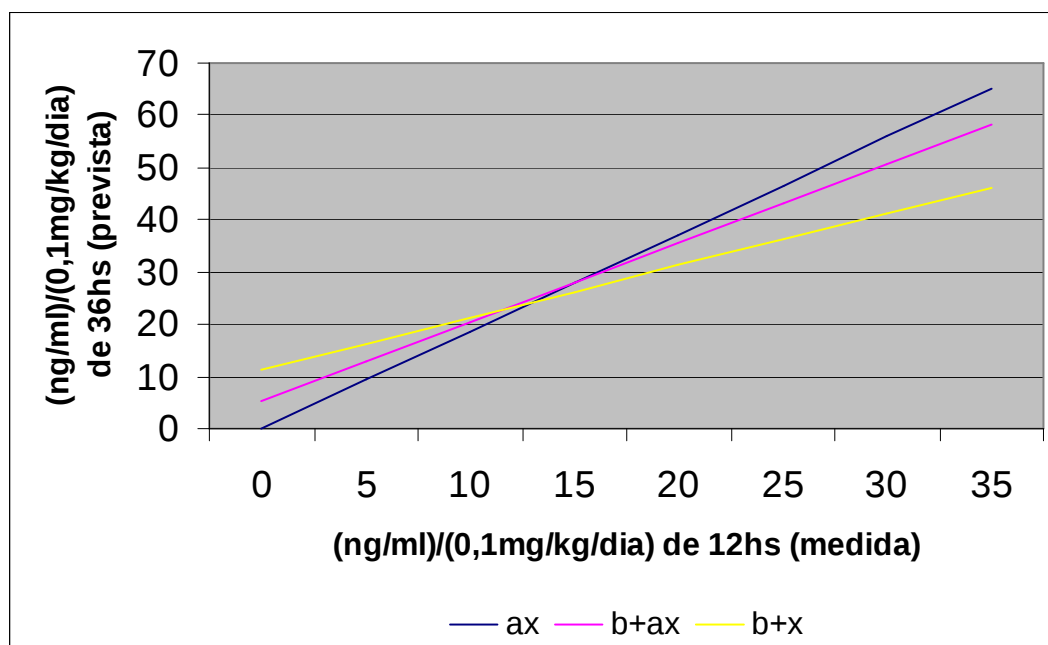
Dose: Dose a administrar, em mg/kg/dia; Concentração alvo: concentração sanguínea desejada para o dia seguinte, em ng/ml; $(\text{Concentração/dose})_{\text{atual}}$: razão (concentração sanguínea residual atual) / (dose da véspera), em (ng/ml)/(mg/kg/dia).

Onde K corresponde à variação média esperada para a próxima razão concentração/dose de tacrolimus, segundo o número de doses do fármaco administradas ao paciente até o momento, conforme a tabela abaixo:

Doses de tacrolimus administradas	K
1	112
2	89
3	46

As razões concentração/dose do segundo dia calculadas a partir da mesma razão do primeiro dia, para essas três formas de abordagem do problema estão explicitadas na figura 4.

FIGURA 4 – Retas das equações dos três modelos testados para predição da razão concentração/dose do segundo dia, a partir da mesma variável do primeiro dia.



As três retas cruzam em uma concentração entre 10 e 15ng/ml para cada 0,1mg/kg/dia de tacrolimus administrado. A equação tipo $Y=AX$ projeta razões concentração/dose, para o dia seguinte, mais baixas para as razões menores que o referido ponto de cruzamento das retas, enquanto a equação do tipo $Y=X+B$ projeta razões mais elevadas. O contrário ocorre para razões maiores que 12,5ng/ml/0,1mg/kg/dia.

Consideradas essas características dos três modelos descritos, parece-nos mais razoável o emprego da equação do tipo $Y=AX$, para a estimativa mais objetiva do ajuste de dose, dada sua simplicidade e melhor adequação à coorte estudada.

Em outro estudo desta mesma linha de pesquisa, atualmente em fase de redação, características clínicas e laboratoriais do receptor, do enxerto, da operação e da evolução da bioquímica do sangue nas primeiras horas após o transplante

foram estudadas quanto à influência sobre a farmacocinética do tacrolimus após o transplante de fígado. Esse segundo ensaio visou contribuir na individualização da dose inicial a administrar, de modo a reduzir o risco de concentrações inadequadas. Assim, de modo complementar, os dois estudos visam contribuir para a definição objetiva e individualizada da dose inicial e dos ajustes das primeiras doses subsequentes.

7. RESUMO DOS ACHADOS

1 – nas primeiras 60 horas após o transplante de fígado ocorre aumento da concentração sangüínea do tacrolimus para doses constantes do fármaco.

2 – a partir do terceiro dia após transplante, a razão concentração obtida / dose administrada tende a manter-se estável.

3 – concentrações de tacrolimus acima de 20ng/ml são freqüentes (ocorre em 66% dos pacientes) nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado.

4 – o risco de ocorrência de concentrações acima de 20ng/ml é especialmente elevado nas duas primeiras determinações (ocorre em 59% dos pacientes e representa 89% daqueles que evoluirão com concentrações elevadas).

5 – os únicos determinantes independentes do risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus no sangue, nos primeiros quatro dias após o transplante, foram a dose inicial do fármaco e a quantidade de fluconazol administrado até o primeiro dia após o transplante.

6 – a correlação entre dose inicial e primeira concentração sangüínea é fraca, o que resulta em ampla variação das concentrações obtidas para a mesma dose administrada em pacientes diferentes.

7 – para um mesmo paciente a relação entre a dose administrada na véspera e a concentração obtida apresenta boa linearidade ao longo dos dias. Essa linearidade é melhor a partir da segunda determinação da concentração do fármaco no sangue.

8 – o método de ajustes da dose, realizados de acordo com a concentração residual encontrada, melhorou apenas discretamente (em relação ao primeiro dia após o

transplante) a proporção de pacientes com concentrações adequadas ao final de quatro dias ou de três ajustes subsequentes da dose.

9 – o ajuste de doses pode resultar mais preciso e efetivo se considerada, na definição da dose a administrar, a tendência de aumento da concentração do tacrolimus no sangue nas primeiras 60 horas. Desse modo, concentrações "adequadas" obtidas nas primeiras horas após o transplante demandam redução da dose de modo a evitar concentrações excessivas.

10 – uma aproximação da dose necessária para o dia seguinte pode ser definida pela equação seguinte:

$$\text{Dose} = \text{concentração alvo} / [(\text{Concentração/dose})_{\text{atual}} * A]$$

Dose: Dose a administrar, em mg/kg/dia; Concentração alvo: concentração sangüínea desejada para o dia seguinte, em ng/ml; $(\text{Concentração/dose})_{\text{atual}}$: razão (concentração sangüínea residual atual) / (dose da véspera), em (ng/ml)/(mg/kg/dia).

Onde A corresponde à variação esperada para na razão concentração/dose de tacrolimus, segundo o número de doses do fármaco administradas ao paciente até o momento, conforme a tabela abaixo:

Número de dose de tacrolimus administradas	A
1 dose	1,862
2 doses	1,477
3 doses	1,080

8. CONCLUSÕES

Em relação ao uso do tacrolimus em receptores adultos de enxertos hepáticos inteiros nos primeiros quatro dias após o transplante hepático podemos concluir que:

1 – Ocorre aumento inicial da concentração sangüínea (primeiras 60 horas) com estabilização da razão concentração obtida / dose administrada a partir do terceiro dia após transplante.

2 – A relação dose administrada/concentração sangüínea obtida apresenta boa linearidade, principalmente, a partir da segunda dose.

3 – O método de dosagens cotidianas da concentração residual é insuficiente para prevenir a ocorrência de concentrações inadequadas, pelo menos quando o ajuste subsequente da dose é realizado empiricamente sem considerar a variação esperada do comportamento farmacocinético do tacrolimus.

4 – O ajuste da dose deve considerar a tendência de aumento da concentração sangüínea da droga nas primeiras 60 horas.

5 – A equação abaixo pode contribuir para estimar a dose necessária a administrar:

$$\text{Dose} = \text{concentração alvo} / [(\text{Concentração atual} / \text{dose da véspera}) * A]$$

Dose: Dose a administrar, em mg/kg/dia; Concentração alvo: concentração sangüínea desejada para o dia seguinte, em ng/ml; (concentração sangüínea residual atual) / (dose da véspera), em (ng/ml)/(mg/kg/dia); A: variação esperada para na razão concentração/dose de tacrolimus, segundo o número de doses do fármaco administradas ao paciente até o momento (1 dose = 1,862; 2 doses = 1,477; 3 doses = 1,080).

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harihara Y, Sano K, Makuuchi M, Kawarasaki H, Takayama T, Kubota K, et al. Correlation between graft size and necessary tacrolimus dose after living-related liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32:2166-7.
2. Staats CE, Taylor PJ, Lynch SV, Willis C, Charles BG, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children who receive cut-down or full liver transplants. *Transplantation* 2001; 72:1056-61.
3. Venkataramanan R, Jain A, Warty VS, Abu-Elmagd K, Alessiani M, Lever J, et al. Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23:2736-40.
4. JANSSEN-CILAG FARMACÊTICA LTDA. São Paulo, 2000. Available from: <http://www.janssen-cilag.com.br/produtos/bula/Prograf.pdf> Accessed: 05 jun. 2005.
5. Blanco JG, Harrison PL, Evans WE, Relling MV. Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 379-82.
6. Trull A, Hughes V, Cooper D, Wilkins M, Gimson A, Friend P, et al. Influence of albumin supplementation on tacrolimus and cyclosporine therapy early after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:224-32.
7. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003; 63:1247-97.

8. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zukerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. Clin Pharmacokinet 1995; 29:404-30.
9. Asfar S, Metrakus P. An analysis of Late Deaths after Liver Transplantation. Transplantation. 1996; 61:1377-81.
10. Brown AStJM, Williams R. Long-term Postoperative Care. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrel MF, editors. Transplantation of the Liver, 3^a ed. Lippincott; 2001.p.163-175.
11. ASTELLAS PHARMA US INC. 2005. Available from: <www.astellas.us/docs/pdf> Accessed: 18 jul. 2005.
12. Hochleitner BW, Bosmuller C, Nehoda H, Fruhwirt M, Simma B, Ellmunter H, et al. Increased tacrolimus levels during diarrhea. Transpl Int 2001; 14:230-3.
13. Novelli M, Muiesan P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, Rela M, Reaton ND. Oral absorption of tacrolimus in children with intestinal failure due to short or absent small bowel. Transpl Int 1999; 12:463-5.
14. Hasegawa T, Nara K, Kimura T, Soh H, Sasaki T, Azuma T, Okada A. Oral administration of tacrolimus in the presence of jejunostomy after liver transplantation. Pediatr Transplant 2001; 5:204-9.
15. Shimomura M, Masuda S, Saito H, Sakamoto S, Uemoto S, Tanaka K, et al. Roles of the jejunum and ileum in the first pass effect as absorptive barriers for orally administered tacrolimus. J Surg Res 2002; 103:215-22.

16. Sattler M, Guengerich FP, Yun C-Ho, Christians U, Sewing KF. Cytochrome P4503A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992; 20:753-61.
17. Vincent SH, Karanam BV, Painter SK, Chiu SH. In vitro metabolism of FK506 in rat, rabbit and human liver microsomes: identification of a major metabolite and of cytochrome P4503A as the major enzymes responsible for its metabolism. *Arch Biochem Biophys* 1992; 294:454-60.
18. Staatz CE, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. A pharmacodynamic investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:506-12.
19. Zahir H, McCaughan G, Gleeson M, Nand RA, McLachlan AJ. Changes in tacrolimus distribution in blood and plasma protein binding following liver transplantation. *Ther Drug Monit* 2004; 26:506-15.
20. Zahir H, McCaughan G, Gleeson M, Nand RA, McLachlan AJ. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:298-309.
21. Kishino S, Ogawa M, Takekuma Y, Sugawara M, Shimamura T, Furukawa H, et al. The variability of graft function and urinary 6beta-hydroxycortisol to cortisol ratio during liver regeneration in liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2004; 18:124-9.
22. Backman L, Nicar M, Levy M, Distant D, Eisenstein C, Renard T, et al. FK506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 519-25.

23. Abu-Elmagd K, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, Venkataramanan R, Warty VS, et al. The effect of graft function on FK506 plasma levels, dosages, and renal function, with particular reference to the liver. *Transplantation* 1991; 52:71-7.
24. Macchi-Andanson M, Charpiat B, Jelliffe RW, Ducerf C, Fourcade N, Baulieux J. Failure of traditional trough levels to predict tacrolimus concentrations. *Ther Drug Monit* 2001; 23:129-33.
25. Hashida T, Inui K. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants [abstract]. *Rinsho Byori* 2001; 49:662-4.
26. Fukatsu S, Yano I, Igarashi T, Hashida T, Takayanagi K, Saito H, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult recipients receiving living-donor liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 479-84.
27. Garcia-Sanches MJ, Manzanares C, Santos-Buelga D, Blazquez A, Manzanares J, Urruzuno P, et al. Covariate effects on the apparent clearance of tacrolimus in paediatric liver transplant patients undergoing conversion therapy. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:63-71.
28. Staatz CE, Willis C, Taylor TJ, Lynch SV, Tett SE. Toward better outcomes with tacrolimus therapy: population pharmacokinetics and individualized dosage prediction in adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:130-7.
29. Jacobson P, Ng J, Ratanatharathorn V, Uberti J, Brundage RC. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in hematopoietic cell transplant (HCT) patients. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:753-8.

30. Trotter JF, Stolpman N, Wachs M, BaK T, Kugelmas M, Kam I, et al. Living donor liver transplant recipients achieve relatively higher immunosuppressant blood level than cadaveric recipients. *Liver Transpl* 2002; 8:212-8.
31. Bekersky I, Dresler D, Alak A, Boswell GW, Mekki QA. Comparative tacrolimus pharmacokinetics: normal versus mildly hepatically impaired subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:628-35.
32. Okabe H, Yano I, Hashimoto Y, Saito H, Inui K. Evaluation of increased bioavailability of tacrolimus in rats with experimental renal dysfunction. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54:65-70.
33. Teperman LW, Morgan GR, Diflo T. Tacrolimus dose is donor age dependent [Abstract]. American Society of Transplant Surgeons 24th Scientific Meeting, 1998; A-176.
34. Schimidt LE, Olsen AK, Stentoft K, Rasmussen A, Kirkegaard P, Dalhoff K. Early postoperative erythromycin breath test correlates with hepatic cytochrome P4503A activity in liver transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 446-54.
35. Anglicheau D, Legendre C, Thervet E. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: present knowledge and future perspectives. *Transplantation* 2004; 78:311-5.
36. Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:833-68.

37. Hashida T, Masuda S, Uemoto S, Saito H, Tanaka K, Inui K. Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR1 expression in recipients of living-donor liver transplantation. Clin Pharmacol Ther 2001; 69:308-16.
38. Itagaki F, Hori T, Tomita T, Kakiuchi Y, Yamamoto Y, Homma M, et al. Effect of ascites on tacrolimus disposition in a liver recipient. Ther Drug Monit 2001; 23:644-6.
39. EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY. Paul Brouse Hopital. Paris, 1997. Available from: <http://www.eltr.org/publi/results.php3?id_rubrique=44>. Accessed: 11 set. 2005.
40. UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING. U.S. Department of Heath and Human Services, Health Resources and Services Administration. Available from:< <http://www.optn.org/latestData/rptData.asp>>. Accessed: 11 set. 2005.
41. Etablissement français des greffes. Rapport d'activité & Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Paris: Labrador; 1999.
42. Raoul JL, Messner M, Boucher E, Bretagne JF, Campion JP, Boudjema K. Preoperative treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of ¹³¹I-labelled lipiodol. Br J Surg 2003; 90:1379-83.
43. Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2003; 38:1237-41.

Referências bibliográficas normalizadas de acordo com International Medical Journals Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals. Ann Intern Med 1997; 126:36-47.

9. ANEXOS

Anexo 1 – Planilha de coleta de dados

ETUDE DES DETERMINANTES DE LA PHARMACOKINETIC DU TACROLIMUS

1 – RECEVEUR :

Prénom : Nom :

Date de Naissance : Sexe : Age :

Diagnostic primaire :

Diagnostic secondaire :

Groupe diagnostique :

1 = Cirrhose; 2 = Cholestasis; 3 = Foie sain/Tumor; 4 = Fulminante; 5 = Re-transplantation precoce; 6 = Re-transplantation tardive.

Stade de la Insufisance hepatocelulaire:

	1	2	3
Encephalopathie:			
	Abscense	Leger	Coma
Ascite:			
	Abscense	Petite volume	Volumineuse
Bilirrubine totale:			
	< 35	35 – 50	> 50
Albumine:			
	> 35	28 – 35	< 28
Taux de Prothrombine:			
	> 50	50 – 40	< 40
Child Pugh:			

Date Tx:

2 – J0 – J4

	J0	J1	J2	J3	J4
Date					
Poids					
Dose FK					
Taux Residuel FK					
Imidazoliques (dose)					
N.dose					

Anexo 2 – Banco de dados

N	NOM	PRN	DN	AGE	SX	TAL	DG1	DG2	ENC	ASC	BIL	ALB	TP	CHILD	PUGH	DATETX	KG0	KG1	KG2	KG3	FK0	FK1	FK2	FK3	TR1	TR2	TR3	TR4	IM0	IM1	IM2	IM3	NDJ0
1	IHD	MON	21.12.1938	61	0	160	5		2	3	113	22	24	3	14	03.08.1999	66	65	70	71	50	100	70	70	99	189	199	216	0	0	0	0	1
2	ERD	ZEL	10.03.1941	62	0	160	4		1	3	71	28	25	3	13	10.11.2002	69	69	70	71	30	80	0	0	84	255	171	120	0	0	200	0	1
3	COQ	MAU	17.08.1942	60	0	150	2	1	1	1	6	42	78	1	5	17.11.2002	63	64	65	63	50	90	60	60	170	248	150	134	0	0	0	0	1
5	PIE	CHA	10.04.1947	56	0	156	3		1	3	76	26	50	3	12	27.10.2002	80	80	82	80	30	70	20	40	102	237	127	100	400	400	400	400	1
7	GUI	VER	26.01.1963	40	0	165	2		1	3	7	24	93	2	9	31.10.2002	70	71	70	69	100	0	0	80	280	146	95	112	400	400	400	400	2
8	CHA	BRI	14.05.1959	43	0	164	3	1	1	1	8	40	66	1	5	12.10.2002	98	99	99	99	70	140	50	40	196	216	140	88	0	0	0	0	1
9	POU	GEO	22.07.1939	63	1	171	2		1	3	25	24	45	3	10	26.11.2002	70	70	69	68	45	90	85	80	113	211	168	94	0	0	0	0	1
10	PIC	YVO	20.04.1940	62	1	167	2	1	2	1	16	41	65	1	6	10.08.2002	100	100	102	102	75	145	0	30	67	417	186	112	0	400	400	400	1
11	BOL	MAR	21.06.1935	64	1	168	8		1	1	44	42	100	1	6	15.09.1999	70	72	73	71	50	100	80	70	110	223	158	133	0	0	0	0	1
12	SOI	NAT	24.12.1986	16	0	190	6		1	3	13	35	38	2	9	01.07.2002	79	80	86	78	100	50	30	80	300	144	76	96	400	0	0	0	2
14	LOG	ERI	09.12.1954	45	1	172	2		1	3	10	41	69	2	7	20.05.2000	66	66	69	68	40	85	90	90	290	277	192	251	0	0	0	0	1
15	AUD	GUY	14.03.1945	55	1	172	2		2	3	20	19	56	3	10	06.07.2000	84	84	86	90	60	100	30	0	213	210	162	127	0	0	0	0	1
16	THE	YVE	10.04.1958	42	0	157	8		1	1	10	41	89	1	5	20.09.2000	50	52	51	52	60	70	90	100	22	48	59	78	400	400	400	400	2
17	PET	JAC	10.10.1940	59	0	153	2		1	1	168	30	36	3	10	29.11.1999	74	76	77	76	55	110	95		112	244	118	88	0	0	0	0	1
20	THE	ALA	26.12.1953	46	1	177	3	1	2	2	56	27	44	3	11	29.11.1999	81	81	84	84	30	90	60	60	61	212	154	72	0	0	0	0	1
21	MOU	MAU	01.05.1937	63	1	169	3		1	1	18	41	91	1	5	22.12.1999	75	75	74	75	105	110	115	120	136	139	154	155	0	0	0	0	2
23	KAS	CAS	25.01.1941	58	1	180	2	1	1	3	26	26	54	2	9	30.07.1999	100	101	100	99	70	140	140	130	84	214	247		0	0	0	0	1
24	HAA	BRU	30.07.1955	44	1	173	2	1	1	1	8	49	89	1	5	14.08.1999	75	74	70	67	110	110	100	110	188	230	126	116	0	0	0	0	2
25	GUI	ALA	16.03.1957	42	1	180	2		1	3				3	10	26.04.1999	84	84	84	84	60	120	110	80	135	253	230	173	0	0	0	0	1
26	LAU	JEA	12.12.1940	58	1	188	2		3	3	26	34	53	3	10	03.03.1999	103	107	108	106	70	70	0	0	300	382	366	243	0	0	0	0	1
28	ESP	CAM	29.03.1939	60	1	170	12	4	3	2	512		29	3	13	30.05.1999	75	75	80	80	50	100	80	30	257	268	273	211	0	0	0	0	1
30	ATE	FIL	06.05.1965	34	0	160	8		1	1	83	33	34	3	10	26.06.1999	85	84	86	84	120	60	0	0	384	284	209	118	0	0	0	0	2
31	BER	REN	15.11.1953	46	0	180	12		3	1	83		4	3	11	16.10.1999	65	64	63	64	30	60	60	60	44	80	118	94	0	0	0	0	1
33	REB	DAN	13.05.1944	55	0	163	3	1	1	1	11	41	75	1	5	21.07.1999	59	60	62	59	80	80	20		152	221			0	0	0	0	1
34	CHA	EUG	10.01.1947	56	1	162	4	1	1	1	13	44	60	1	5	25.08.2002	90	90	94	93	60	110	110	120	142	151	114	65	0	0	0	0	1
35	MAR	PIE	29.06.1951	51	1	170	2		2	2	228	23	21	3	13	05.08.2002	74	75	78	79	75	35	30	60	130	92	47	32	400	400	200	100	2
36	QUI	JAC	29.07.1949	53	1	177	2	1	1	1	24	35	62	1	6	22.06.2002	87	89	92	90	70	90	40	0	230	346	276	193	400	400	400	400	2
38	FAI	SYL	16.04.1940	61	1	173	2	1	2	1	12	42	71	1	6	15.11.2000	82	82	83	83	60	90	70	80	256	246	176		0	0	0	0	1
40	BAT	NIC	23.12.1945	54	0	168	12		3	1	101	30	17	3	12	01.01.2000	56	59	58	58	60	60	90	100	50	104	179	208	400	100	100	100	2
41	LOV	TER	31.08.1946	54	0	155	3		2	2	33	41	38	2	9	22.07.2000	74	74	75	78	40	40	80	50	55	136	600	572	0	400	400	400	1
42	THO	ALA	23.04.1958	43	1	185	2		2	3	210	33	23	3	13	16.11.2000	97	96	95	94	70	70	0	20	186	202	98	82	0	0	0	0	1
43	KER	PAT	25.01.1954	47	1	170	2		1	1	57	35	54	2	8	26.01.2001	103	101	100	99	70	140	140	70	131	485	512	434	200	200	0	400	1
44	SAM	JEA	14.11.1960	39	1	170	2		1	3	35	35	41	3	10	01.01.2000	67	69	73	74	90	45	0	20	290	300	234	220	400	400	400	0	2
45	MAR	JEA	05.01.1934	66	1	178	4		1	1	16	38	61	1	5	10.03.2000	100	100	100	101	60	120	60	30	138	129	151	99	0	0	0	0	1
46	BER	MAR	15.05.1952	48	1	170	8		1	1	20	39	100	1	5	21.11.2000	77	79	80	81	60	130	140	140	146	244	190		0	0	0	0	2
47	LER	JEA	15.10.1945	55	1	170	2	1	1	1	18	31	68	1	5	21.10.2000	112	108	109	106	60	140	110	80	215	316	250		0	0	0	0	1
50	PIR	ISA	05.07.1962	40	0	173	11		1	1	18	43	79	1	5	07.07.2002	61	66	61	61	45	95	100	80	83	207	79	53	0	0	0	0	1
51	LAB	ZOH	29.07.1951	49	0		9		1	3	730	37	40	3	10	24.12.2000	56	61	67	63	40	20	50	30	75	156	174	165	0	0	200	200	2
52	VAL	CHR	11.01.1978	23	1	160	12		2	1	170		21	3	11	21.12.2000	84	87	85	83	60	120	100	80	126	314	304	199	0	0	0	0	1
54	VAL	AUG	19.01.1958	42	1	190	2		1	3	29	23	37	3	11	29.05.2000	94	98	98	95	40	0	20	0	386	136	121	75	400	400	0	0	1
58	VAN	ALE	20.08.1978	24	0	170	10		1	1	99	36	86	2	7	13.09.2002	62	64	64	64	80	80	80	100	133	61	66	71	0	400	400	400	1
59	LEM	REN	03.11.1934	65	0	154	2		1	3	61	29	57	3	10	25.09.1999	65	66	64	64	40	0	70	30	97	96	200	111	0	0	0	0	2
60	HUB	YOL	12.11.1957	41	0	162	2		1	3	177	33	39	3	12	27.04.1999	48	50	48	48	80	65	25	30	267	246	206	178	0	0	0	0	2
61	LEG	LOU	10.06.1946	53	1	168	2		2	1	160	26	27	3	12	15.02.1999	72	74	74	72	55	85	70	40	180	161	209	130	0	0	0	0	1
62	FRA	JEA	12.12.1951	47	1	176	2		2	2	37	45	77	2	8	16.04.1999	77	72	75	73	50	100	100	90	170	262	230	183	0	0	0	0	1
63	TAM	MAR	28.11.1952	46	1	175	4	16	2	2	62	29	44	3	11	31.09.1999	67	68	68	69	100	100	110	120	206	132	103	88	0	0	0	0	2
66	ANT	SER	01.05.1952	50	1	166	2		1	3	30	32	42	2	9	07.08.2002	70	71	70	68	50	100	100	50	131	166	312		400	400	400	400	1
67	LEG	MAR	28.08.1936	66	0	151	9		1	1	49	35	100	1	6	30.07.2002	42	42	45	45	30	70	90	110	91	46	51	80	0	0	0	0	1
7																																	

N	NOM	PRN	DN	AGE	SX	TAIL	DG1	DG2	ENC	ASC	BIL	ALB	TP	CHILDPUGH	DATETX	KG0	KG1	KG2	KG3	FK0	FK1	FK2	FK3	TR1	TR2	TR3	TR4	IM0	IM1	IM2	IM3	NDJ0	
101	FIL	CLA	24.11.1956	44	1	193	6		1	3	78	32	46	3	11 20.08.2000	85	90	89	90	60	120	90	75	73	207	152	155	400	400	200	200	2	
102	MAY	NDO	19.09.1951	49	1	170	4	1	1	1	6	49	79	1	5 17.10.2000	87	86	88	88	65	105	80	70	162	171	200	152	0	0	0	0	1	
103	COL	JOE	29.06.1956	44	1	181	2		1	3	65	31	46	3	11 04.10.2000	72	75	75	73	50	20	0	0	115	188	102	68	0	0	0	0	2	
104	HER	LOU	02.11.1946	53	1	162	2		1	3	15	31	62	2	8 02.05.2000	51	51	55	58	40	40	0	0	478	356	253	162	0	200	200	200	1	
105	LEG	MAR	29.11.1955	47	0	159	11		1	1	8	42	79	1	5 13.09.2002	61	63	62	59	45	40	50	60	83	194	154	190	400	400	400	400	2	
106	DUR	GEO	20.12.1946	54	1	173	2	1	1	1	23	38	64	1	5 05.12.2000	90	90	88	89	60	120	120	120	175	172	128	124	0	0	0	0	1	
107	TAR	ALA	08.10.1955	45	1	174	2	1	1	3	54	34	42	3	11 22.12.2000	82	84	84	82	60	120	50	50	85	178	145	116	0	200	200	200	1	
108	MER	ALB	14.12.1948	52	1	173	2		2	3	24	35	51	2	9 16.09.2000	90	93	92	93	125	90	110	100	169	236	272	220	400	400	0	0	2	
109	MON	SER	07.06.1945	55	1	158	3	1	1	1	19	44	100	1	5 23.07.2000	67	69	71	72	100	80	30	30	262	288	182	121	400	400	400	400	2	
110	JEU	JOS	22.04.1944	56	1	170	2	1	1	1	14	45	83	1	5 09.06.2000	72	71	72	71	50	85	35	70	254	197	179	140	0	0	0	0	1	
111	MOR	PAS	26.04.1965	35	1	174	2		1	3	134	32	37	3	12 20.07.2000	80	80	76	76	60	120	60	80	144	426	260	167	0	0	0	0	1	
112	AUB	STE	07.05.1971	29	1	170	19		1	1	179	28	70	2	8 03.07.2000	74	76	80	81	50	90	70	70	158	186	139	80	0	0	0	0	1	
113	TOR	DAN	26.07.1947	55	1	170	7		3	3	109	24	33	3	15 14.08.2002	71	71	70	72	20	60	60	50	56	150	60	61	0	100	100	100	1	
114	DAS	ANT	10.12.1957	45	1	165	2	4	1	3	53		47	3	11 27.08.2002	72	72	75	74	50	100	110	160	57	43	28	116	0	400	400	400	1	
115	LAB	REM	05.01.1944	59	1	181	2	5	2	1	29	37	50	2	7 25.07.2002	97	97	96	92	50	120	140	140	47	113	119	127	0	0	0	0	1	
116	PRO	RAY	18.04.1947	53	1	178	2		1	3	224	37	26	3	11 04.05.2000	66	63	71	71	50	100	50	50	71	174	80	103	0	0	0	0	1	
117	LEB	ELI	25.03.1955	45	1	180	2		1	3	10	21	60	2	9 14.05.2000	71	73	71	72	100	100	40	80	223	241	139	179	400	400	0	200	2	
118	POI	JEA	21.06.1971	29	1	180	10		1	1	46	38	71	1	6 27.03.2000	83	79	79	79	60	120	60	0	94	300	279	184	0	400	400	0	0	1
120	FRE	JAC	31.10.1945	54	1	170	2		2	3	51	24	29	3	14 26.04.2000	76	74	77	76	25	75	110	120	53	104	107	126	400	400	200	200	1	
121	HER	JEA	01.06.1955	45	1	178	2		1	3	9	28	74	2	8 13.02.2000	75	74	76	77	60	100	80	90	218	155	75	166	0	0	0	0	1	
123	LEH	LOI	12.11.1952	48	1	162	2		2	3	148	29	26	3	13 10.11.2000	72	74	75	75	50	70	100	50	110	272	440	336	400	400	400	200	1	
124	BOU	PIE	13.08.1947	53	1	164	2	1	1	1	24	40		1	5 17.10.2000	89	92	89	88	130	105	40	30	225	300	182	144	400	0	400	400	2	
125	DRO	GAE	11.01.1971	30	1	185	8		1	1	26	48	87	1	5 17.11.2000	66	65	65	64	50	100	110	120	88	94	88	132	400	400	400	400	2	
126	BOU	PAU	24.10.1945	55	1	165	2		1	3	155	38	32	3	11 23.10.2000	85	85	83	84	120	40	70	100	155	135	118	133	0	0	0	0	2	
127	LEG	GEO	04.08.1939	61	1	178	2	1	1	1	15	33	59	1	6 28.10.2000	100	103	104	105	30	30	30	60	91	100	89	104	0	0	0	0	1	
128	MOK	BOU	14.01.1949	53	1	170	2	1	1	1	28	30	62	1	6 10.02.2002	72	75	75	75	50	110	120	120	22	87	108	89	0	0	0	0	1	
129	CAI	BER	07.08.1948	54	1	172	2	1	1	1	53	39	56	2	7 17.08.2002	82	82	82	82	50	100	90	40	166	248	218	131	0	0	0	0	1	
130	PLU	JEA	12.06.1949	50	1	171	2	1	1	1	35	35	51	1	6 02.09.1999	100	100	99	97	60	120	120	120	149	126	123	115	0	0	0	0	1	
131	PRO	JEA	15.04.1943	56	1	174	3	1	1	1	7	45	85	1	5 14.05.1999	77	75	77	77	50	90	80	80	182	273	230	191	0	0	0	0	1	
132	JEA	ERI	23.06.1959	42	1	171	4	16	1	1	33	27	53	2	7 17.08.2001	76	74	71	72	40	95	110	55	23	228	290	187	0	0	0	0	1	
134	DAN	CLA	23.03.1949	53	1	170	2		1	3	37	35	51	2	9 17.01.2002	65	66	66	66	30	60	30	20	125	336	145	156	0	400	200	400	1	
135	MIC	GEO	31.12.1949	51	1	160	20		2	3	151		36	3	13 23.04.2001	65	64	61	59	40	70	60	60	78	174	179	146	0	200	400	200	1	
137	LEC	MAR	02.07.1941	60	1	180	2	1	1	1	54	38	51	2	7 02.09.2001	124	124	124	122	140	100	60	60	175	199	154	100	0	0	0	0	2	
138	FLO	HEN	11.01.1951	51	1	172	2	1	1	1	132	35	36	3	10 07.10.2001	81	81	78	80	60	120	60	80	116	273	159	149	0	400	0	0	1	
139	DUV	DOM	09.06.1953	48	0	155	2		1	3	51	34	49	3	11 22.09.2001	60	60	60	62	80	70	80	80	24	189	178	254	0	200	200	200	2	
140	BIA	DAN	30.09.1939	62	1	172	2	1	1	1	140	33	39	3	10 10.12.2001	87	87	83	80	100	80	60	60	229	211	143	100	0	0	0	0	2	
141	GAR	HEN	24.12.1940	60	1	170	2	1	1	1	45	40	63	1	6 23.06.2001	78	78	82	83	90	10	10	10	290	240	136	164	0	0	0	0	1	
142	LAL	LOU	26.08.1948	53	1	171	2	1	1	1	20	31	54	1	6 26.03.2001	82	79	83	83	120	70	80	30	182	332	133	100	0	0	0	0	2	
143	CIL	EDU	22.11.1937	64	1	162	3	1	1	1	18	43	83	1	5 17.06.2001	78	77	74	71	100	100	100	100	44	75	208	224	0	0	0	0	2	
144	MOR	NAT	19.03.1970	32	0	166	8		1	1	13		74	1	5 06.01.2002	64	65	65	64	45	105	120	60	103	146	190	190	0	0	0	0	1	
145	DEV	NIC	07.12.1945	56	0	157	2	1	1	1	17	36	63	1	5 16.02.2002	83	85	84	84	100	50	0	20	482	263	158	139	400	400	400	400	2	
146	BIL	JEA	16.01.1948	54	1	170	2		1	3	69	42	60	2	9 15.05.2002	68	70	71	71	100	100	90	80	121	217	172	197	0	0	0	0	2	
147	PLA	PIE	30.06.1952	49	1	180	3		2	3	209	23	41	3	13 11.11.2001	71	71	73	72	80	80	80	40	102	181	142	75	0	0	0	0	2	
148	VYT	BER	23.11.1937	63	1	172	3	1	1	1	21	38	71	1	5 21.03.2001	107	108	109	111	60	130	130	130	114	273	189		0	0	0	0	1	
149	BOU	CLA	24.12.1955	45	0	148	18		1	1	21	44	79	1	5 30.04.2001	49	49	51	50	35	70	70	55	296	241	168	158	0	200	200	200	1	
150	POI	JAC	25.05.1936	65	1	176	2	1	1	1	23	40	56	1	5 06.04.2001	101	100	101	101	70	140	130	120	76	125	130	94	0	0	0	0	1	
153	PAR	JEA	19.07.1960	42	1	180	20		1	2	29		80	1	6 30.05.2002	83	83	82	83	60	120	110	110	171	256	217	170	0	400	400	400	1	
154	SIC	DAN	01.09.1946	56	0	152	2	1	1	3	10		57	2	7 02.05.2002	43	44	44	42	30	60	30	20	191	376	234	156	0	400	400	400	1	
157	TOU	YVE	06.04.1945	57	1	175	3	1																									

N	NOM	PRN	DN	AGE	SEX	TAIL	DG1	DG2	ENC	ASC	BIL	ALB	TP	CHILD	PUGH	DATETX	KG0	KG1	KG2	KG3	FK0	FK1	FK2	FK3	TR1	TR2	TR3	TR4	IM0	IM1	IM2	IM3	NDJ0
207	BON	JEA	24.03.1957	45	0	157	2		1	1	30	31	77	1	6	25.02.2002	66	69	68	68	40	40	80	80	111	96	125	167	0	0	0	0	1
208	GRA	LUC	07.10.1952	49	1	170	2	1	2	1	33	38	58	1	6	26.02.2002	113	113	115	115	40	60	70	100	54	58	100	163	0	0	0	0	1
210	AUB	JEA	27.03.1951	51	1	160	2	1	1	1	35		85	1	6	31.05.2002	87	91	89	91	110	60	0	0	342	364	292	215	400	400	400	400	2
212	REN	PAS	06.06.1953	47	1	171	8		1	1	9	46	100	1	5	09.12.2000	77	80	81	80	55	115	60	30	148	265	289	244	0	400	400	400	1
213	BER	GIL	13.03.1948	52	1		2		3	3	441		18	3	15	03.06.2000	69	69	72	74	20	30	20	30	31	102	111	133	400	0	400	0	1
214	TRI	DAN	15.03.1947	53	0	165	18		3	1	65	29	27	3	12	10.11.1999	73	64	68	68	30	60	30		144	260	310		0	0	0	0	2
215	ROB	CAT	10.04.1964	36	0	162	2		1	1	30	42	47	1	6	10.07.2000	66	66	65	63	50	100	90	70	189	238	226		0	0	0	0	1
216	PER	PHI	03.04.1956	43	1	180	3		1	3	30	31	58	2	8	15.07.1999	74	74	73	70	100	100	100	100	104	160	124	104	0	50	50	50	2
218	KER	JAC	30.11.1939	62	1	180	2	1	1	1	21	44	69	1	5	13.07.2001	89	89	88	88	110	100	80	30	80	204	280	205	0	0	0	0	2
219	GUE	MIC	23.11.1940	58	1	165	3	1	1	1	15	41	95	1	5	06.01.1999	55	55	54	54	40	80	70	50	111	158	156	169	0	0	0	0	1
220	GON	FRA	16.03.1938	62	1	177	2	1	1	1	9	41	75	1	5	12.11.1999	109	110	111	107	70	140	140	130	133	130	180	124	0	0	0	0	1
221	DAU	YVE	03.09.1959	40	1	179	24		1	1	9		89	1	5	10.05.1999	85	84	81	79	60	110	60	0	175	402	283	145	0	400	400	400	1
222	TOL	MUS	19.12.1949	50	1	160	3		1	3	18	30	57	2	8	14.09.1999	60	60	63	64	40	80	80	80	124	167	172	148	0	0	0	0	1
223	YAN	REN	26.05.1946	54	1		2	1	2	3	28	29	54	2	9	04.04.2000	71	71	71	71	50	50	0	20	176	153	116	138	400	200	200	200	1
225	BOU	PAT	24.06.1956	46	0	154	2		1	3	91	22	29	3	13	19.05.2002	85	85	88	88	115	50	40	0	375	400	273	273	0	0	0	0	2
228	PAS	STE	14.06.1977	25	0	166	17		1	3	41	36	42	2	9	20.05.2002	73	73	77	81	50	80	60	70	185	209	145	145	0	400	400	400	1
229	LEG	JEA	12.03.1942	60	0	162	2		2	1	128	23	42	3	11	28.08.2002	69	69	72	73	50	90	40	0	146	386	262		0	400	400	400	1
230	COR	HER	11.07.1951	51	1	184	2		1	1	16	44	46	1	6	13.09.2002	102	101	102	100	70	140	140	140	65	124	112	102	0	0	0	0	1
231	PLA	JAC	28.05.1941	61	1	171	2		2	1	78	31	36	3	11	20.09.2002	84	84	82	82	40	120	120	120	37	62	166	139	400	400	400	200	1
232	SUR	DAN	31.12.1948	54	1	172	2	1	1	1	2	42	98	1	5	09.09.2002	70	68	70	68	50	100	110	120	112	73	116	108	0	0	0	0	1
233	MES	RAC	19.09.1932	67	0	153	3		1	1	34	34	23	2	8	24.04.1999	66	67	67	68	50	100	50	0	191	530	504	434	0	0	0	0	1
234	GIA	FRA	19.10.1939	61	1	182	3		3	1			33	3	11	24.08.2000	74	74	75	77	25	75	80	30	68	204	212	104	400	400	200	0	1
236	ZUL	JEA	14.09.1946	56	1	176	2	1	1	1	4	40	85	1	5	03.05.2002	89	89	88	82	60	120	120	120	78	224	110	119	0	0	0	0	1
238	ALL	MIC	28.10.1946	55	1	174	2	1	1	1	11	40	72	1	5	03.05.2002	107	107	106	104	70	70	140	130	174	191	201		0	0	0	0	1
239	CAB	JEA	26.09.1953	49	1	180	2	1	1	1	7		90	1	5	24.04.2002	96	96	95	99	50	90	40		208	269	119		0	0	0	0	1
240	LAN	YVE	13.12.1940	61	0	168	2		1	3	37	37	39	3	10	04.04.2002	73	73	75	76	40	60	0	0	199	251	200	168	0	400	400	0	1
241	MAC	CLA	30.09.1942	60	1	172	5	1	1	1	9	44	83	1	5	09.05.2002	80	82	82	81	95	80	80	80	120	263	224		171	0	0	0	1
242	MAI	JAC	26.02.1944	58	0	162	2		2	3	38	36	38	3	11	10.05.2002	68	70	73	71	100	60	60	40	192	226	265	204	400	400	400	400	2
243	BAC	AND	23.10.1942	60	1	172	2	1	1	1	13	35	74	1	6	19.10.2002	90	90	88	87	140	70	60	80	314	200	155	178	0	0	0	0	2
244	LAR	REG	01.01.1941	61	1	168	2	1	1	1	13	42	72	1	5	12.05.2002	80	80	79	79	20	90	120	120	69	136	214	254	0	0	0	0	1
246	LEG	FRA	13.06.1938	64	1	170	2	1	3	3	36	27	40	3	13	22.11.2002	75	75	76	78	50	30	0	20	183	157	80	62	0	400	100	100	1
247	BOS	DID	25.09.1951	51	1	180	2		1	3	49		42	3	10	02.10.2002	75	75	79	80	50	70	20	0	242	221	168	108	0	400	400	800	1
248	GEF	BER	21.11.1961	41	1	170	23		1	1	188	40	94	2	7	12.11.2002	61	61	60	60	40	80	90	60	33	61	66	99	0	0	0	0	1
249	MIG	CLA	07.07.1959	43	1	170	2	1	1	1	13	41	64	1	5	08.12.2002	104	103	103	101	70	130	60	50	136	328	241	135	0	0	0	0	1
250	RAB	JEA	07.01.1946	57	1	180	2	1	1	1	21	41	63	1	5	01.10.2002	98	98	96	96	60	100	40	20	215	338	202	149	0	0	0	0	1
252	SIM	CAT	29.02.1960	41	0	172	2		1	3	70	25	43	3	12	12.01.2001	85	85	86	85	60	60	0	30	215	111	57	97	0	400	200	200	1
253	PIA	LOR	11.10.1939	61	1	183	3	1	1	3	55	38	48	3	10	18.07.2000	64	64	68	68	20	60	70	50	151	185	254	166	0	0	0	0	1
254	JEA	JEA	21.02.1948	53	1	183	2	1	1	1	66	30	39	3	10	30.07.2001	114	110	116	116	75	100	50	0	214	432	314	175	400	400	200	200	1
255	FER	ANT	09.10.1957	44	1	177	2	1	1	1	56	26	36	3	11	04.08.2001	93	94	91	87	70	100	120	80	83	244	283	220	400	200	200	200	1

Legenda anexo 2:

N: número de identificação do caso.

NOM: Três primeiras do sobrenome do paciente.

PRN: Três primeiras letras do nome do paciente.

DN: Data de nascimento do paciente (dd.mm.aaaa).

AGE: Idade do paciente no dia do transplante (em anos).

SEX: Gênero do paciente (0=feminino; 1=masculino).

TAIL: Altura do paciente (em cm).

DG1: Causa principal da doença hepática. **DG2:** Doença hepática associada à DG1. 1= Carcinoma hepatocelular; 2= Cirrose etanólica; 3= Cirrose viral C; 4= Cirrose viral B; 5= Hemocromatose; 6= Doença de Wilson; 7= Cirrose criptogênica; 8= Colangite esclerosante primária, 9= Cirrose biliar primária; 10= Atresia de vias biliares extrahepáticas; 11= Doença policística do fígado; 12= Insuficiência hepática fulminante; 16= Cirrose viral D; 17= Cirrose autoimune; 18= Tumores hepáticos desenvolvendo-se em fígados não cirróticos; 19= Fibrose hepática congênita; 20= Síndrome de Budd-Chiari; 21= Esteato-hepatite não-alcoólica; 23= Ductopenia medicamentosa; 24= Doença de Caroli.

ENC: Encefalopatia hepática antes do transplante (número de pontos na escala de Child-Pugh-Turcott).

ASC: Ascite antes do transplante (número de pontos na escala de Child-Pugh-Turcott).

BIL: Bilirrubinemia total antes do transplante (em mEq/L).

ALB: Albuminemia antes do transplante (em mg/L).

TP: Atividade de protrombina no sangue periférico antes do transplante (%).

CHILD: Classificação de Child-Pugh-Turcott antes do transplante (1=A; 2=B; 3=C).

PUGH: Score de Child-Pugh-Turcott antes do transplante (pontos de 5 a 15).

DATETX: Data do transplante (dd.mm.aaaa).

KG0; KG1; KG2; KG3: Peso do paciente após o transplante, , respectivamente, à admissão na unidade de terapia intensiva, no 1ºDPO, no 2ºDPO e no 3ºDPO (Kg).

FK0; FK1; FK2; FK3: Quantidade total de tacrolimus administrada, respectivamente, no dia do transplante no 1ºDPO, no 2ºDPO e no 3ºDPO (mgX10).

TR1; TR2; TR3; TR4: Concentração residual (~1 hora antes da dose matutina) medida no sangue total, respectivamente, no 1ºDPO, no 2ºDPO, no 3ºDPO e no 4ºDPO (ng/mLX10).

IM0; IM1; IM2; IM3: Dose de derivado imidazólico (fluconazol) administrada, respectivamente, no dia do transplante, no 1ºDPO, no 2ºDPO e no 3ºDPO (mg).

NDJ0: Número de doses de tacrolimus administradas ao paciente no dia do transplante.