

**CAMILLA DOS SANTOS PINHEIRO**

**O USO DO TACROLIMO NO TRANSPLANTE  
HEPÁTICO**

**Belo Horizonte - MG  
Faculdade de Farmácia - UFMG  
2012**

**CAMILLA DOS SANTOS PINHEIRO**

**O USO DO TACROLIMO NO TRANSPLANTE  
HEPÁTICO**

Monografia apresentada ao III Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientador(a): Prof.(a) Elisabete Costa Reis Dutra

**Belo Horizonte - MG  
Faculdade de Farmácia - UFMG  
2012**

P654u Pinheiro, Camilla dos Santos.  
O uso do tacrolimo no transplante hepático / Camilla dos Santos  
Pinheiro – 2012.  
35 f. : il.

Orientadora: Profa. Elisabete Costa Reis Dutra.

Monografia apresentada ao III Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

1. Tacrolimo. 2. Imunossupressão. 3. Fígado – Transplante. 4. Transplante de órgãos, tecidos, etc. I. Dutra, Elisabete Costa Reis. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD 617.75



## FOLHA DE APROVAÇÃO

“O USO DO TACROLIMO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO”

CAMILA DOS SANTOS PINHEIRO

Monografia apresentada e aprovada em 20/04/2012 pela Comissão

Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Dra. Elisabete Costa Reis Dutra (Orientadora)

Dr. Francisco Danilo Ferreira Paula (Examinador)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por mais esta etapa vencida em minha vida e por tudo que me proporciona.

À orientadora Prof<sup>a</sup>. Elisabete Costa Reis Dutra pelos ensinamentos, paciência, incentivo e o excelente convívio ao longo deste trabalho.

Aos professores do Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas pela contribuição em minha formação acadêmica.

A todos muito obrigada.

## RESUMO

A primeira tentativa de transplante hepático em humanos foi realizada nos Estados Unidos, em Denver, Colorado, por Thomas Starzl, no ano de 1963. O início da imunossupressão clínica nos anos 60 contribuiu de forma significativa para o desenvolvimento dos programas de transplantes. O uso de glicocorticóides associados à azatioprina permaneceu como uma das principais drogas imunossupressoras até o começo dos anos 80, quando a Ciclosporina foi introduzida no mercado americano. A partir dos anos 90 outros agentes imunossupressores foram comercializados, entre eles o Tacrolimo. A ampla utilização clínica de novas drogas imunossupressoras nas últimas duas décadas foi um dos fatores determinantes da redução progressiva na incidência de rejeição aguda e do aumento significativo na sobrevida do enxerto no primeiro ano após o transplante de órgãos vascularizados. O Tacrolimo é um macrolídeo policíclico isolado pela primeira vez em 1985 através da fermentação do caldo do microorganismo *Streptomyces tsukubaensis*, presente no solo da cidade de Tsukuba situada na região norte do Japão. Trata-se de um imunossupressor que inibe a calcineurina que é uma fosfatase cálcio dependente responsável pela transcrição da interleucina 2, principal citocina envolvida na resposta imunológica mediada pelo linfócito T. Esta droga age, portanto, inibindo a produção de IL-2, bloqueando desta forma os mecanismos envolvidos na rejeição celular aguda. É o agente imunossupressor mais utilizado atualmente em pacientes submetidos a transplante hepático e renais e tem apresentado efetividade para o tratamento de algumas doenças dermatológicas, como dermatite atópica e psoríase. Os principais efeitos colaterais deste fármaco são: distúrbios hematológicos, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipertensão arterial, hiperlipidemia, alterações bucais, diabetes, leucoencefalopatia, doenças oportunistas e malignas, hipocalcemia e distúrbios gastrointestinais. O Tacrolimo deve ter uma dose individualizada de acordo com sua dosagem sanguínea e os pacientes devem ser orientados a evitar medicações que possam alterar os níveis deste imunossupressor. O método de referência para a monitorização terapêutica do Tacrolimo é a cromatografia líquida-espectrometria de massa embora vários imunoenaios sejam utilizados na rotina laboratorial.

Palavras-chave: Tacrolimo, imunossupressão, transplante hepático.

## ABSTRACT

The first attempt in human liver transplant was performed in the United States, in Denver, Colorado, by Thomas Starzl in 1963. The onset of clinical immunosuppression in 60 years has contributed significantly to the development of transplant programs. The use of glucocorticoids associated with azathioprine remained as the main immunosuppressant drugs until the early '80s, when cyclosporine was introduced in the U.S. market. From 90 years of other immunosuppressive agents were marketed, including tacrolimus. The widespread use of new immunosuppressive drugs in the last two decades has been a determining factor in progressive reduction in the incidence of acute rejection and the significant increase in graft survival in the first year after transplantation of vascularized organs. The polycyclic Tacrolimus is a macrolide first isolated in 1985 by fermenting the juice of the microorganism *Streptomyces tsukubaensis*, present in the soil of the city of Tsukuba located in northern Japan. This is an immunosuppressant that inhibits calcineurin phosphatase is a responsible for calcium dependent transcription of interleukin 2, the main cytokine involved in the immune response mediated by T lymphocyte. This drug acts, thus inhibiting the production of IL-2, thereby blocking the mechanisms involved in acute cellular rejection. It is the most currently used immunosuppressive agent in patients undergoing kidney and liver transplantation and has shown effectiveness in treating some skin diseases such as atopic dermatitis and psoriasis. The main side effects of this drug are: blood disorders, kidney toxicity, neurotoxicity, hypertension, hyperlipidemia, oral abnormalities, diabetes, leukoencephalopathy, opportunistic infections and malignant gastrointestinal disorders and hypocalcemia. The Tacrolimus must have an individualized dose according to your dosage of blood, and patients should be advised to avoid medications that may alter the levels of the immunosuppressant. The reference method for the therapeutic monitoring of tacrolimus is liquid chromatography-mass spectrometry although several immunoassays are used for routine monitoring.

Keywords: Tacrolimus, immunosuppression, liver transplant.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número anual de transplantes de fígado no Brasil conforme tipo de doador. ....	15
Figura 2 – Número anual de transplantes de fígado por estado, durante o ano de 2011 .....	15
Figura 3 – Fórmula estrutural do Tacrolimo.....	20
Figura 4 – Mecanismo de ação do Tacrolimo.....	28

## LISTA DE TABELAS

1 - Níveis sanguíneos sugeridos de Tacrolimo, dosado no vale (C0), de acordo com o período decorrido pós-transplante hepático .....	18
2 - Níveis Sanguíneos de Tacrolimo na Imunossupressão Primária e na Terapia de Resgate .....	19
3 - Resumo da Farmacocinética do Tacrolimo .....	23
4- Medicamentos que interagem potencialmente com o metabolismo do Tacrolimo.....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca	- Cálcio
CMIA	- Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas
CsA	- Ciclosporina
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	- Enzyme linked immunosorbent assay
FKBP-12	- Proteína intracelular
HBV	- Vírus da Hepatite B
HIV	- Vírus da Imunodeficiência humana adquirida
IL-2	- Interleucina 2
LC-MS/MS	- Cromatografia líquida-espectrometria de massa
MEIA	- Ensaio Imunoenzimático de micropartículas
mL	- Mililitro
NF-AT	- Fator nuclear de células T ativadas
ng	- Nanograma
P	- Fósforo
TGFB	- Transforming growth factor beta
TH	- Transplante hepático
Ty21a	- Vacina atenuada da estirpe <i>Salmonella typhi</i> Ty21a

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
2.1 Transplante hepático .....	14
2.2 Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - imunossupressão no transplante hepático em adulto - Ministério da Saúde.....	16
2.3 Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - imunossupressão no transplante hepático em pediatria - Ministério da Saúde.....	18
2.4 Fórmula Estrutural do Tacrolimo .....	20
2.5 Farmacocinética .....	21
2.5.1 Absorção .....	21
2.5.2 Distribuição.....	21
2.5.3 Metabolismo e excreção .....	22
2.6 Avaliação Clínica.....	23
2.7 Interações Medicamentosas.....	25
2.8 Mecanismo de ação .....	27
2.9 Efeitos Colaterais .....	28
2.10 Ação Específica.....	30
2.11 Monitorização Terapêutica .....	32
<b>3 CONCLUSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>35</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A primeira tentativa de transplante hepático (TH) em humanos foi realizada nos Estados Unidos, em Denver, Colorado, por Thomas Starzl, no ano de 1963 em uma criança de três anos de idade que apresentava atresia de vias biliares. Entretanto foi a óbito no intra-operatório devido a um sangramento. A segunda e a terceira tentativas também foram realizadas por Starzl no mesmo ano, mas os pacientes vieram a óbito dias depois (MIES, 1998).

Com a finalidade de diminuir os fenômenos de rejeição, a partir de 1960 ocorreram grandes avanços na imunossupressão. Em 1963, a utilização da associação azatioprina com corticosteróide em altas doses produziu bons resultados, permanecendo como as principais drogas imunossupressoras e tornando-se o pilar da imunossupressão até o começo dos anos 80, quando a Ciclosporina foi introduzida no mercado americano (ABBUD FILHO; RAMALHO, 1997; MOTA *et al.*, 2009).

No período de 1963 a 1967, foram realizadas dezenas de tentativas em diferentes países por inúmeros autores. Starzl em 1967 apresentou à imprensa de seu país os quatro primeiros sobreviventes de transplante de fígado. O autor tinha como objetivos conseguir apoio da população para a doação de órgãos e aumentar o número dos beneficiados com este procedimento. O ano de 1967 é considerado histórico no desenvolvimento dos transplantes (MIES, 1998).

Até o ano de 1972, foram realizadas tentativas de transplantes de fígado em todo o mundo, inclusive no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. No entanto, os resultados não foram os esperados, pois os índices de mortalidade permaneciam elevados (MIES, 1998).

O surgimento da Ciclosporina (CsA), em 1978, como uma nova droga imunossupressora, contribuiu para o desenvolvimento dos programas de transplantes. Starzl utilizou a ciclosporina na década de 80 em doses menores nos transplantes de fígado e rim, obtendo bons resultados (MIES, 1998).

O Instituto Nacional de Saúde Americano no ano de 1983 instituiu o transplante hepático como uma modalidade terapêutica aceitável do ponto de vista clínico para pacientes com doença hepática terminal (GAMA FILHO *et al.*, 2010).

O primeiro transplante de fígado bem sucedido na América Latina foi no Hospital das Clínicas de São Paulo em 1985. A partir daí, diversos outros grupos começaram a

se interessar pelo procedimento levando ao aumento progressivo do número de transplantados no país (MIES, 1998).

A azatioprina é um medicamento muito utilizado nos pacientes pós transplantes e atua como um análogo estrutural das purinas e inibe a síntese dos ácidos nucléicos. Desta forma age na imunidade celular e humoral, inibindo a proliferação linfocitária e produz efeito citotóxico sobre os linfócitos ativados, além de bloquear a produção de anticorpos. Entretanto apresenta como principal efeito colateral a mielodepressão, manifestada mais frequentemente por leucopenia. Os corticosteróides administrados juntamente com outros fármacos imunossupressores inibem a acumulação de neutrófilos e monócitos em locais de inflamação, bloqueando sua atividade fagocitária, bactericida e processadora de antígenos (MOTA *et al.*, 2009).

A introdução da CsA como imunossupressor nos anos 80 levou à era moderna dos transplantes. Antes do uso desse medicamento na prática clínica, a maioria dos órgãos transplantados como o coração e o fígado eram rejeitados. A ciclosporina é um inibidor da calcineurina, bloqueando a indução dos genes das citocinas e a ativação do linfócito T. Entretanto, os níveis da droga necessários à imunossupressão ideal podem provocar lesões renais, sendo a nefrotoxicidade seu principal efeito colateral.

A introdução deste imunossupressor permitiu melhoria da sobrevida dos transplantados por reduzir a incidência de episódios de rejeição de órgãos sólidos (GARCIA *et al.*, 2004; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008; MOTA *et al.*, 2009). Entretanto, foram surgindo outros fármacos, cada vez mais utilizados, como anticorpos anticélulas T monoclonais e policlonais e indutores de tolerância imunológica (GARCIA *et al.*, 2004; MOTA *et al.*, 2009).

Em 1985, o imunossupressor Tacrolimo (FK 506) foi isolado pela primeira vez através da fermentação do caldo do micro-organismo *Streptomyces tsukubaensis*, presente no solo da cidade de Tsukuba situada na região norte do Japão (<sup>1</sup>Goto. *et al.*, *apud* Moreira, 2008, p.23). Apesar do FK506 apresentar estrutura molecular totalmente distinta da Ciclosporina, suas propriedades imunossupressoras são muito semelhantes. Trata-se de um lactona macrocíclica hidrofóbica cuja fórmula é  $C_{44}H_{69}NO_{12}$ , e a massa molecular relativa é de 803g/mol. Apresenta solubilidade em metanol, etanol, propan-2-propanol, acetona, acetato de

---

<sup>1</sup> GOTO, T. et al. Discovery of FK 506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. **Transplantation Proceedings**. 5:4-8. 1987

etila, acetonitrila, cloreto de metileno, clorofórmio e éter etílico, no entanto é pouco solúvel em hexano e éter de petróleo, e insolúvel em água. É estável por muitos meses à temperatura ambiente como um pó branco cristalino, mas é menos estável em solução (WALLEMACQ; RAYMOND, 1993).

O Tacrolimo define-se como um antibiótico macrolídeo imunossupressor produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis*. É mais potente de 10 a 100 vezes que a Ciclosporina no mecanismo de imunossupressão e vem sendo utilizado em transplante de órgãos sólidos e célula-tronco, apresentando as mesmas indicações da Ciclosporina (KATZUNG, 2007). Foi aprovado nos Estados Unidos para profilaxia da rejeição aguda após transplante hepático em 1994 e renal em 1997, e no Brasil obteve seu registro junto ao Ministério da Saúde em 1999 (FELIPE; PESTANA; SILVA JÚNIOR, 2007).

O objetivo geral deste trabalho é elaborar um material bibliográfico sobre o medicamento Tacrolimo e seu uso na terapia imunossupressora dos pacientes submetidos ao transplante hepático.

No presente trabalho serão abordados os seguintes tópicos: transplante hepático, protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de imunossupressão no transplante hepático em adultos e pediatria, fórmula estrutural do Tacrolimo, farmacocinética, avaliação clínica, interações medicamentosas, mecanismo de ação, efeitos colaterais, aplicação terapêutica após transplantes hepáticos, ação específica e monitorização terapêutica do imunossupressor Tacrolimo.

Foi realizada uma revisão na literatura a cerca do tema proposto. Os dados foram obtidos da pesquisa em bancos de dados e livros relacionados, no período de Novembro de 2011 a Abril de 2012. O método utilizado no estudo incluiu a análise de informações preferencialmente dos últimos 5 anos obtidas a partir de bases de dados como PUBMED e SCIELO, sendo que os descritores utilizados consistiram em: Tacrolimo, transplante hepático e imunossupressão. Também foi realizada busca de informações sobre o tema nos sites do Ministério da Saúde e Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, na bula do medicamento e em um folheto informativo de um reagente comercial para a dosagem de Tacrolimo em sangue total. O material bibliográfico constituiu-se de 40 referências.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Transplante hepático

Os transplantes hepáticos são considerados como a única terapia para certas patologias no fígado. O período pré-operatório do transplante varia desde o momento em que o paciente entra na lista de espera da Secretaria de Saúde do Estado até o momento em que o paciente é chamado para realizar o transplante. No Brasil, esse período é longo e segue uma média de  $\pm$  três anos (ARDENGI; CERESÉ, 2000; MENDES; GALVÃO, 2008).

No Brasil, realizaram-se, em 2009, 177 transplantes de fígado em doentes de até 18 anos de idade e, também relativamente a esta faixa etária, forneceram-se 773.420 unidades de imunossuppressores, sendo 75,64% de Tacrolimo (BRASIL, 2010).

Em 2011 foram realizados 1492 transplantes hepáticos no nosso país, um aumento de 5% em relação a 2010. Este aumento contínuo desde 2001 deve-se aos incentivos estabelecidos pelo governo federal, às campanhas de doação de órgãos realizadas pelas sociedades médicas e à melhor conscientização da população. Outro fator importante deve-se a uma maior organização das equipes transplantadoras e as centrais estaduais de transplante. Atualmente tem-se 62 equipes ativas realizando transplante hepático no Brasil (RAMOS; COELHO, 2010; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011).

As FIG. 1 e 2 mostram respectivamente o número anual de transplantes de fígado no Brasil conforme tipo de doador no período de 2001- 2011 e o número de transplantes de fígado em 2011 por estado brasileiro.

Apesar do aumento do número de transplantes nos últimos anos, ainda existe uma má distribuição dos centros transplantadores no território nacional. Dos transplantes hepáticos realizados em 2011, 45.8% foram no Estado de São Paulo. Somente 11 estados brasileiros possuem centros de transplante. O crescimento contínuo do número de transplantes deve ser acompanhado por medidas que promovam melhorias na estrutura hospitalar e formação de equipes transplantadoras em todas as regiões do país, promovendo desta maneira um aumento na taxa de doação que se encontra atualmente desigual no território nacional (RAMOS; COELHO, 2010; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011).

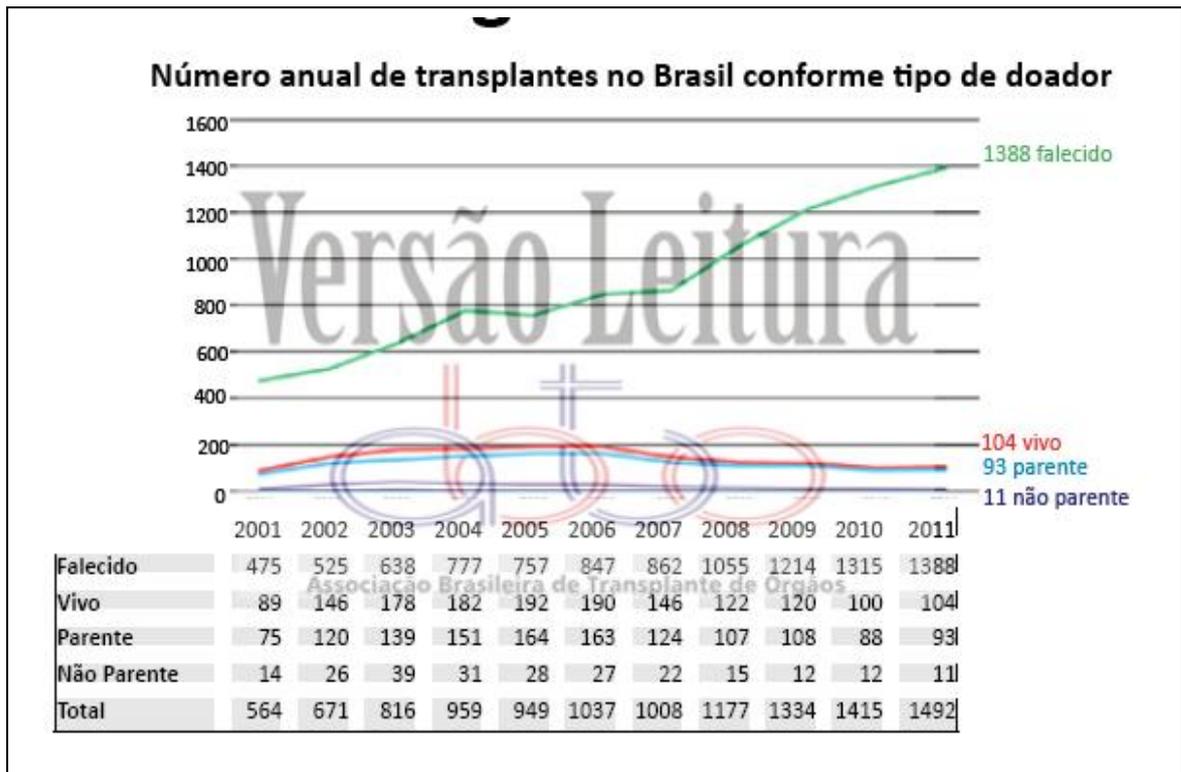


FIGURA: 1 – Número anual de transplantes de fígado no Brasil conforme tipo de doador.  
Fonte: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011

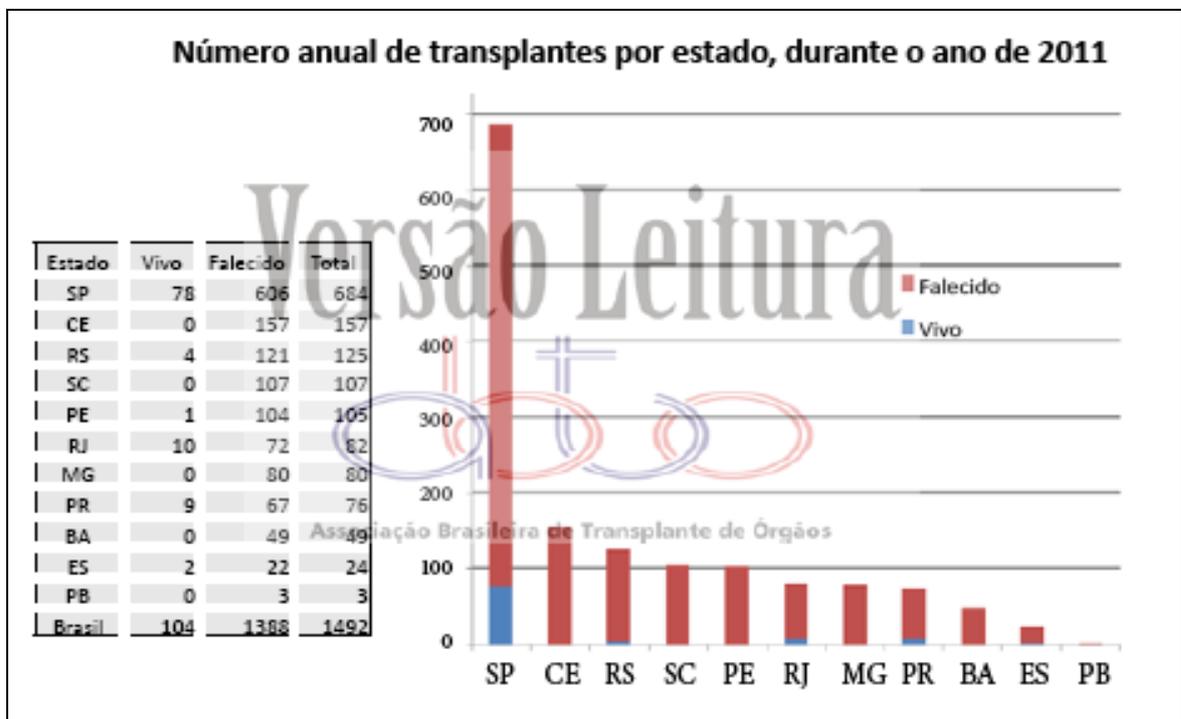


FIGURA: 2– Número anual de transplantes de fígado por estado, durante o ano de 2011.  
Fonte: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011

O transplante é considerado um dos mais complexos momentos no processo, porque, na maioria das vezes, o receptor já apresenta diversas complicações devido à doença primária. Além disso, vários fatores influenciam o sucesso do transplante, entre eles as condições do fígado doado, tempo de isquemia até a implantação do órgão, hemorragias intensas que acompanham o procedimento, dentre outros (MENDES; GALVÃO, 2008).

O maior desafio após o transplante é a rejeição ao órgão transplantado. O surgimento de potentes drogas imunossupressoras como Tacrolimo é um dos fatores que evitam a rejeição do órgão transplantado e permitem o aumento da expectativa de vida após o transplante de fígado (ARDENGI; CERESÉR, 2000; MENDES; GALVÃO, 2008).

O fígado é considerado um órgão essencial ao organismo por ser responsável pelo metabolismo de diversas substâncias e pelo acúmulo de metabólitos. Existem diferenças quanto às indicações para o transplante hepático em crianças e adultos, principalmente relacionados a fatores etiológicos. Em adultos o transplante hepático é indicado em casos de doenças colestáticas crônicas, doenças hepatocelulares crônicas, distúrbios no metabolismo do fígado, distúrbios vasculares do fígado, câncer primário do fígado e situações como trauma e acidentes cirúrgicos. Já em crianças é indicado em casos de atresia biliar, síndrome de hipoplasia biliar, distúrbios no metabolismo hepático, cirrose, acidentes e distúrbios traumáticos e vasculares e câncer hepático (ARDENGI; CERESÉR, 2000).

Entretanto, em alguns casos o transplante de fígado não é indicado. Estas contraindicações podem ser divididas em absolutas e relativas. Dentre as contraindicações absolutas podem-se destacar casos de metástase do câncer de fígado e doenças cardíacas ou pulmonares irreversíveis. Já entre os casos de contraindicações relativas podem-se destacar o alcoolismo, abuso de drogas e infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) (ARDENGI; CERESÉR, 2000).

## **2.2 Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - imunossupressão no transplante hepático em adulto (Ministério da Saúde)**

Estão incluídos neste protocolo todos os pacientes adultos (maiores de 18 anos) submetidos ao transplante hepático, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente (BRASIL, 2011).

A escolha do esquema imunossupressor a ser utilizado deve levar em consideração aspectos relacionados ao receptor (comorbidades, doença hepática que levou ao transplante, etc.). A maioria dos esquemas imunossupressores combina agentes com diferentes sítios de ação na cascata da resposta imunológica, permitindo ajuste nas doses e reduzindo assim os efeitos adversos e a toxicidade desses medicamentos (BRASIL, 2011).

O termo terapia de indução ou inicial refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período trans-operatório e durante os três primeiros meses pós-transplante, período em que o risco de rejeição do enxerto é maior. O termo terapia de manutenção refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período. Atualmente, na grande maioria dos casos são utilizados esquemas imunossupressores tendo como base os inibidores da calcineurina como o Tacrolimo (BRASIL, 2011).

A utilização deste agente reduziu dramaticamente a frequência de rejeição e a perda do enxerto no transplante hepático. Atualmente é o principal medicamento utilizado na manutenção do transplante hepático (BRASIL, 2011).

A terapia dupla com corticoesteroides e inibidores da calcineurina é considerada o tratamento padrão inicial no transplante hepático, com incidência de rejeição de 35%-50% e sobrevida dos pacientes de 80%-90% em 1 ano pós-transplante. No entanto, os efeitos secundários de imunossupressão exagerada (infecções oportunistas e neoplasias de novo), a gravidade da recidiva de doenças virais como hepatite B e hepatite C e os efeitos adversos em mais longo prazo (nefrotoxicidade, hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, osteoporose), determinam uma elevada morbidade e são causa frequente de mortalidade (BRASIL, 2011).

A dose de Tacrolimo também deve ser ajustada de acordo com os seus níveis sanguíneos e com o período pós-transplante. O efeito imunossupressor do Tacrolimo está relacionado com sua dose total de exposição que pode ser estimada pelo nível sanguíneo no vale (12 horas após a exposição ao fármaco) (BRASIL, 2011).

A administração do Tacrolimo deve iniciar-se de 6 - 12 horas após a cirurgia, na dose de 0,10 - 0,30 mg/Kg/dia dividido em 2 administrações diárias, via oral ou sonda naso-gástrica (a cada 12 horas). Ajustar posteriormente a dose de acordo com o nível sanguíneo (BRASIL, 2011). A TAB. 1 mostra os níveis sanguíneos

sugeridos de Tacrolimo, dosado no vale (C0), de acordo com o período decorrido pós-transplante hepático.

TABELA 1

<b>Níveis sanguíneos sugeridos de Tacrolimo, dosado no vale (C0), de acordo com o período decorrido pós-transplante hepático</b>	
Tempo pós-transplante (meses)	Nível sanguíneo C0 (ng/mL)
0 - 6	7 - 10
Acima de 6	5 - 7

Fonte: BRASIL, 2011.

Após o transplante, a imunossupressão deve, a priori, ser mantida pelo resto da vida dos indivíduos. Não há tempo definido para a manutenção dos medicamentos. A intensidade da imunossupressão e o número dos medicamentos utilizados serão definidos conforme a evolução dos pacientes e a diminuição da reação imunológica ao enxerto (BRASIL, 2011).

### **2.3 Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - imunossupressão no transplante hepático em pediatria (Ministério da Saúde)**

No protocolo de tratamento do Ministério da Saúde, estão incluídos para recebimento dos medicamentos imunossupressores os pacientes pediátricos (até 18 anos) submetidos a transplante hepático. Todos os pacientes que se submeteram a transplante hepático devem receber terapia imunossupressora a fim de evitar e controlar a rejeição, prevenindo a lesão e a perda do enxerto. A rejeição ao enxerto em pacientes transplantados hepáticos é classificada em rejeição aguda e crônica. A rejeição aguda é a forma mais comum de rejeição ao enxerto e pode ser reversível, enquanto a rejeição crônica é geralmente irreversível e costuma ser precedida por episódios de rejeição aguda não solucionados com o tratamento (BRASIL, 2010).

Atualmente utiliza-se a estratégia de combinar medicamentos visando diminuir seus efeitos adversos individualmente e oportunizar o bloqueio da ativação imune por diferentes mecanismos de ação. Desta forma as doses de cada fármaco poderão ser reduzidas abaixo do nível tóxico tanto na indução quanto na manutenção do tratamento (BRASIL, 2010).

Na grande maioria dos programas de transplantes, a indução da imunossupressão após o transplante é estabelecida com um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) associado a corticosteróide endovenoso em altas doses que serão reduzidas progressivamente, em 7 a 10 dias. O maior desafio é assegurar imunossupressão sem exagerar nas doses dos medicamentos, minimizando as consequências do uso em longo prazo (BRASIL, 2010).

A dose inicial do medicamento Tacrolimo é de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia dividida em duas administrações, por sonda nasogástrica, e tem início 6 horas após a cirurgia. A administração deve ser feita 1 hora antes ou 1 hora após a alimentação para evitar alteração da absorção (BRASIL, 2010). A TAB. 2 mostra níveis sanguíneos de Tacrolimo na imunossupressão primária e na terapia de resgate.

TABELA 2

<b>Níveis Sanguíneos de Tacrolimo na Imunossupressão Primária e na Terapia de Resgate</b>	
<b>Imunossupressão primária</b>	<b>Valores mínimos – máximos</b>
Do 1° ao 14° dia	10 – 15 ng/mL
Do 15 ao 30° dia	5 – 10 ng/mL
Do 1° a 3°mês	5 – 8 ng/mL
A partir do 3° mês	5 – 6 ng/mL
<b>Terapia de resgate</b>	
Rejeição aguda	10 – 15 ng/mL

Fonte: BRASIL, 2010.

Após os transplantes, a imunossupressão deve, *a priori*, ser mantida pelo resto da vida dos indivíduos e não existe tempo definido para a manutenção dos medicamentos. A intensidade da imunossupressão e o número dos medicamentos utilizados serão definidos conforme a evolução dos pacientes e a diminuição da reação imunológica ao enxerto (BRASIL, 2010).

O medicamento Tacrolimo apresenta estreita “janela terapêutica”. Níveis sanguíneos baixos (< 5 ng/ml) estão associados à suscetibilidade para rejeição, e níveis altos (> 15 ng/ml), à toxicidade. O monitoramento do fármaco baseia-se nos níveis avaliados pré-dose ou “no vale”. Deve-se também levar em consideração o uso de outros medicamentos que interferem em seu metabolismo. É aconselhável na primeira

semana pós-transplante que os níveis sejam verificados frequentemente. Quando se faz necessário modificar a dose deve-se aguardar 48 horas para realizar nova avaliação dos níveis desejados. Após o segundo ano de transplante, os pacientes necessitam de doses menores para manter os níveis adequados - Tabela 1 (BRASIL, 2010).

É obrigatório que o paciente ou seu responsável legal, esteja ciente dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para a imunossupressão no transplante hepático em pediatria, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do protocolo (BRASIL, 2010).

#### 2.4 Fórmula estrutural do Tacrolimo

O Tacrolimo é um macrolídeo com potente atividade imunossupressora e representou um importante avanço no controle de receptores de órgãos (VASCONCELOS *et al.*, 2008). Apesar do FK506 e Ciclosporina serem totalmente diferentes quanto à estrutura e se ligarem a proteínas citosólicas diferentes, consistem em inibidores da calcineurina, e apresentam a nefrotoxicidade como seu principal efeito colateral (GARCIA *et al.*, 2004; VASCONCELOS *et al.*, 2008; MOTA *et al.*, 2009). Segundo Garcia e outros (2004), estudos demonstram que o Tacrolimo é uma alternativa à utilização da Ciclosporina por apresentar menor nefrotoxicidade e neurotoxicidade reversível. A fórmula estrutural do Tacrolimo encontra-se demonstrada na FIG. 3.

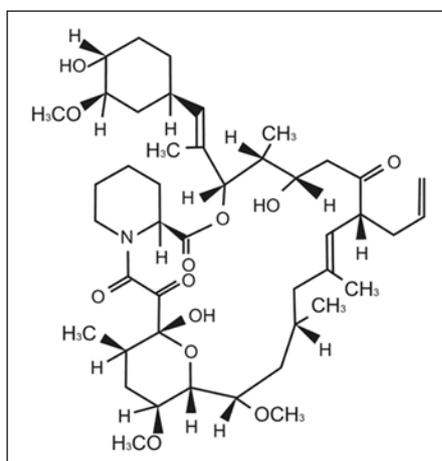


FIGURA 3: Fórmula estrutural do Tacrolimo  
Fonte: BÔER; MARQUES; CARDOSO, 2008.

## 2.5 Farmacocinética

### 2.5.1 Absorção

Sendo o Tacrolimo uma molécula hidrofóbica possui baixa solubilidade em soluções aquosas. Uma formulação sólida dispersível à base de hidroxipropil metilcelulose foi preparada para uso clínico com a finalidade de melhorar a absorção. Estudos em ratos mostram que o jejuno e o duodeno são os melhores locais de absorção do Tacrolimo. A absorção varia de um paciente para outro (JANSSEN-CILAG, [199-?a]). A administração do Tacrolimo pode ser feita por via oral ou intravenosa. Seu tempo de meia-vida na forma intravenosa é de aproximadamente 9 a 12 horas (KATZUNG, 2007). A biodisponibilidade oral da droga varia de 5-67% (média de 27%). As concentrações plasmáticas máximas ocorrem geralmente dentro de 0,5 - 4 horas após uma dose oral. O FK506 apresenta absorção incompleta e parece ser menos dependente da disponibilidade da bile. Em casos de disfunção hepática, não se deve aumentar a dose oral do Tacrolimo (WALLEMACQ; RAYMOND, 1993; JANSSEN-CILAG, [199-?a]). Após a administração oral concentrações estáveis são obtidas dentro de três dias na maioria dos pacientes (JANSSEN-CILAG, [199-?a]).

A absorção do Tacrolimo é afetada pela presença de alimento. Tanto a velocidade quanto a extensão de absorção diminuem após uma refeição apresentando um conteúdo médio de gorduras. Em jejum a concentração sanguínea média de Tacrolimo após a administração oral praticamente dobra em relação àquela observada em pacientes alimentados. A concentração máxima é alcançada em três horas em indivíduos alimentados e em apenas uma hora em indivíduos em jejum. Desta forma as cápsulas de Tacrolimo devem ser ingeridas em jejum ou pelo menos 1 hora antes ou de 2-3 horas após a refeição a fim de se alcançar uma absorção máxima (JANSSEN-CILAG, [199-?a]).

### 2.5.2 Distribuição

Depois da absorção, a concentração do fármaco diminui rapidamente, resultado de uma distribuição da droga fora do compartimento do plasma. Neste, a droga se liga principalmente à albumina ou a alfa-1 glicoproteína ácida, enquanto que em sangue total, o FK506 está associado principalmente com eritrócitos (WALLEMACQ;

RAYMOND, 1993). No sangue as hemácias capturam o Tacrolimo, com 75-80% deste medicamento sendo ligado a estas células. Desta forma obtêm-se concentrações no sangue total maiores que as concentrações plasmáticas (JANSSEN-CILAG, [199-?a]). Uma vez que o equilíbrio de distribuição é atingido, a concentração diminui lentamente, com uma meia vida de eliminação na faixa de 3,5 - 40,5 h, média de 11,3 h. (WALLEMACQ; RAYMOND, 1993).

### **2.5.3 Metabolismo e excreção**

O Tacrolimo é metabolizado inicialmente pelas enzimas do citocromo P450 no fígado, sendo a demetilação e a hidroxilação sendo as principais vias metabólicas. Em pacientes de transplantes de fígado metabólitos hidroxilados foram encontrados principalmente na bile e metabólitos demetilados e didemetilados foram encontrados principalmente no sangue e na urina e apresentam potencial para interações medicamentosas (JANSSEN-CILAG, [199-?a]; KATZUNG, 2007).

Estudos mostram que a meia-vida de eliminação baseada em concentrações totais de sangue foi em média de 17,6 horas em voluntários saudáveis, de 11,7 horas em pacientes de transplante de fígado e de 15,6 horas em pacientes de transplante de rim. Pacientes que apresentam disfunção hepática grave tendem a apresentar uma maior concentração plasmática, maior meia vida de eliminação e um menor clearance de Tacrolimo, fazendo com que um ajuste de dose possa ser necessário. Casos de disfunções leves a moderadas do fígado parecem não afetar as taxas de clearance (JANSSEN-CILAG, [199-?a]). Após metabolismo hepático mais de 95% da droga é eliminada pela bile, principalmente como metabólitos e, provavelmente na forma conjugada. Menos de 5% é excretada na urina na forma inalterada (WALLEMACQ & RAYMOND, 1993). A TAB 3 mostra um resumo da farmacocinética do Tacrolimo.

TABELA 3

<b>Resumo da Farmacocinética do Tacrolimo</b>	
<b>Absorção:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente rápida;</li> </ul>
<b>Biodisponibilidade:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Média de 27 %, independente de bile, afetada por alimentação;</li> </ul>
<b>Distribuição:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repartição em células vermelhas do sangue;</li> <li>• Liga-se fortemente a proteínas plasmáticas (&gt;98 %): albumina e alfa-1 glicoproteína ácida; Relação sangue: plasma aproximadamente 20:1;</li> </ul>
<b>Metabolismo:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema enzimático do citocromo P 450;</li> <li>• Demetilação e hidroxilação;</li> <li>• Afetado por algumas drogas que competem com o receptor do citocromo P 450;</li> </ul>
<b>Eliminação:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;1 % excretado na bile, urina e fezes como droga intacta;</li> <li>• Meia-vida de eliminação (sangue total): 11.7 horas em pacientes de transplante de fígado, e 15.6 horas em pacientes de transplante de rim.</li> </ul>

Fonte: JANSSEN-CILAG, [199-?a].

## 2.6 Avaliação Clínica

O Tacrolimo tem sido utilizado nos últimos anos como droga imunossupressora em substituição à ciclosporina, pelo fato de ser mais potente, levando a um aumento da sobrevida dos pacientes transplantados (MONTANO *et al.*, 2008).

De acordo com Ramos (2007) é a droga de base em 80% dos transplantes hepáticos. Embora o Tacrolimo e a ciclosporina tenham mecanismos de ações similares, acredita-se que o Tacrolimo é eficaz para reverter a rejeição ao transplante de fígado resistente à Ciclosporina (KENNETH *et al.*, 2006). Desta forma, o FK506 surgiu como uma alternativa imunossupressora, pois demonstrou menor taxa de rejeição aguda e crônica, melhor função renal em longo prazo pós-transplante e menores índices de hiperlipidemia e hipertensão (SILVA *et al.*, 2011).

O FK506 tem apresentado efetividade para o tratamento de algumas doenças dermatológicas, sendo que uma preparação de uso tópico encontra-se disponível para o tratamento da dermatite atópica e psoríase (KATZUNG, 2007).

Segundo Alchorne (2009) o tratamento tópico da dermatite de contato é feito na fase aguda utilizando-se líquidos antissépticos brandos em compressas, na fase subaguda líquidos e cremes e para a crônica cremes e pomadas onde se adicionam corticosteróides. Recentemente os imunossupressores macrolídeos como o Tacrolimo têm sido úteis na substituição dos corticosteróides em áreas de pele fina como face ou intertriginosas.

De acordo com Romiti *et al* (2009) o Tacrolimo pode ser indicado como opção terapêutica para o tratamento da psoríase em crianças e adolescentes nas formas localizadas da face, dobras e semimucosas, por provocar menos efeitos colaterais do que os corticosteróides e análogos da vitamina D e por apresentar melhor absorção nessas áreas. Em nosso país é indicado em crianças a partir de dois anos e seu uso não é recomendado em quadros de infecções viróticas, bacterianas ou fúngicas.

De acordo com Carvalho *et al* (2007) foi realizado um estudo prospectivo pelo departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista que teve por objetivo avaliar o efeito do FK-506 sobre fibroblastos provenientes de pterígios recidivados. Na gênese do pterígio, a inflamação crônica pode ser um fator que gera crescimento da conjuntiva sobre a córnea, supondo-se que os linfócitos T possam estar envolvidos. De acordo com os autores, na literatura são escassos os ensaios utilizando o FK-506 em cultura de células fibroblásticas. O estudo mostrou que os fibroblastos provenientes de pterígios recidivados apresentaram taxa de proliferação significativamente menor no primeiro dia após a exposição ao Tacrolimo. Os autores concluíram que novos estudos devem ser realizados no sentido de se definir a dose e o tempo de exposição dos fibroblastos à droga, a fim de definir se o Tacrolimo pode ser útil como tratamento coadjuvante do pterígio.

Durante vários anos a infecção pelo HIV foi considerada contraindicação ao transplante de órgãos, baseada no princípio de que, na presença de imunossupressão, haveria um favorecimento da replicação viral. Entretanto, mais recentemente, estudos demonstram que algumas das drogas imunossupressoras

utilizadas em transplante, como os inibidores da calcineurina (Ciclosporina e Tacrolimo), apresentam ação antirretroviral (MORENO; SIQUEIRA; NORONHA, 2010).

## **2.7 Interações medicamentosas**

É necessária cautela na administração do Tacrolimo com medicamentos que possam ter relação com disfunção renal devido ao potencial de insuficiência renal aditiva ou sinérgica. Entre estes medicamentos podem-se destacar os aminoglicosídeos, anfotericina B e cisplatina. A co-administração do FK506 e Ciclosporina resultou em nefrotoxicidade aditivo-sinérgica segundo experimentos clínicos iniciais. Assim os pacientes que trocarem de CsA para FK-506 não devem receber a primeira dose do Tacrolimo antes de 24 horas depois da última dose de Ciclosporina. Em presença de níveis elevados de Ciclosporina a administração de Tacrolimo deve ser adiada (TACROLIMO, 2009).

O Tacrolimo deverá ter sua dose individualizada de acordo com sua avaliação da concentração. Dessa forma, a determinação sanguínea desta droga deve ser realizada e os pacientes devem ser orientados a evitar medicações que possam alterar os níveis deste imunossupressor (PAROLIN *et al.*, 2009). Sendo o Tacrolimo metabolizado pelo citocromo P-450 a co-administração de drogas que inibam ou induzam o citocromo P-450 irão influenciar no metabolismo do imunossupressor. As substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo de Tacrolimo resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total (Tacrolimo, 2009).

Já as drogas que induzem os sistemas enzimáticos, essas podem aumentar o metabolismo de Tacrolimo e reduzir as concentrações no sangue total ou plasma. Desta forma o monitoramento terapêutico do Tacrolimo e ajustes de dose são fundamentais quando tais drogas são usadas concomitantemente (Tacrolimo, 2009). A TAB.4 demonstra as drogas que interagem com este imunossupressor.

TABELA 4

<b>Medicações que interagem potencialmente com o metabolismo do Tacrolimo</b>		
Diminuição Aumento	← Metabolismo→ ← Nível sanguíneo →	Aumento Diminuição
Eritromicina		Rifampicina
Troleandomicina		Fenobarbital
Clotrimazol		Fenitoína
Cetoconazol		Carbamazepina
Fluconazol		Barbitúricos
Diltiazem		Glicocorticóides
Verapamil		
Nifedipina		
Etinilestradiol		
Metilprednisolona		
Midazolam		

Algumas interações foram confirmadas *in vivo*

- Clotrimazol (em pastilha) e Danazol foram descritos como levando ao aumento dos níveis plasmáticos de Tacrolimo.
- A Ciclosporina mostrou ter efeito em modelos animais (cachorros).
- A Amoxicilina, Eritromicina e Imipenem também favoreceram o aumento dos níveis sanguíneos de Tacrolimo.

Fonte: JANSSEN-CILAG, [199-?a].

O uso concomitante de drogas imunossupressoras como o Tacrolimo e antirretrovirais se faz necessário no contexto dos transplantes de órgãos em receptores HIV positivos. Na literatura descrevem-se complexas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre estas drogas, havendo assim a necessidade de monitoração rigorosa dos níveis terapêuticos tanto para manter controlada a infecção pelo HIV quanto para evitar rejeição e toxicidade pelos imunossupressores (MORENO; SIQUEIRA; NORONHA, 2010).

A interação farmacocinética é decorrente do fato de que o Tacrolimo é metabolizado pela via do citocromo P450, o que contribui para o aumento dos níveis sanguíneos deste imunossupressor. Desta forma sugere-se na literatura que os pacientes HIV positivos devem iniciar o uso deste medicamento quatro semanas antes do transplante (no caso de transplante com doador vivo), com monitorização dos níveis terapêuticos da droga para ajuste pré-transplante. Este procedimento tem por objetivo possibilitar que o transplante seja realizado em vigência de níveis terapêuticos dos imunossupressores, minimizando o risco de toxicidade ou, em menor frequência, de subexposição ao fármaco (MORENO; SIQUEIRA; NORONHA, 2010).

O Tacrolimo pode afetar a vacinação. Desta forma durante o período de administração deste fármaco, a vacinação pode ser menos eficaz e o uso de vacinas vivas deve ser evitado. Entre estas vacinas pode-se destacar: sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, tuberculose, febre amarela e tifoide TY21a (Tacrolimo, 2009).

## **2.8 Mecanismo de ação**

O Tacrolimo impede a ativação das células T (GARCIA *et al.*, 2004). Este se liga a um receptor citosólico, que é conhecido como proteína ligante FK-506. O complexo Tacrolimo proteína ligante FK-506 inibe a calcineurina (KENNETH *et al.*, 2006). Portanto, o Tacrolimo trata-se de um inibidor da calcineurina, sendo o agente imunossupressor mais utilizado atualmente em pacientes submetidos a transplante hepático. A calcineurina caracteriza-se como uma fosfatase cálcio-dependente responsável pela transcrição da interleucina 2 (IL-2), principal citocina envolvida na resposta imunológica mediada pelo linfócito T. (GAMA FILHO *et al.*, 2010). Sabe-se que a droga suprime a ligação do NF-AT (fator nuclear de células T ativadas) componente nuclear que inicia a transcrição do gene da IL-2 (JANSSEN-CILAG, [199-?b]). Assim, o Tacrolimo atua inibindo a produção de IL-2, bloqueando desta forma os mecanismos envolvidos na rejeição celular aguda (GAMA FILHO *et al.*, 2010). O mecanismo de ação deste fármaco imunossupressor está demonstrado na FIG. 4.

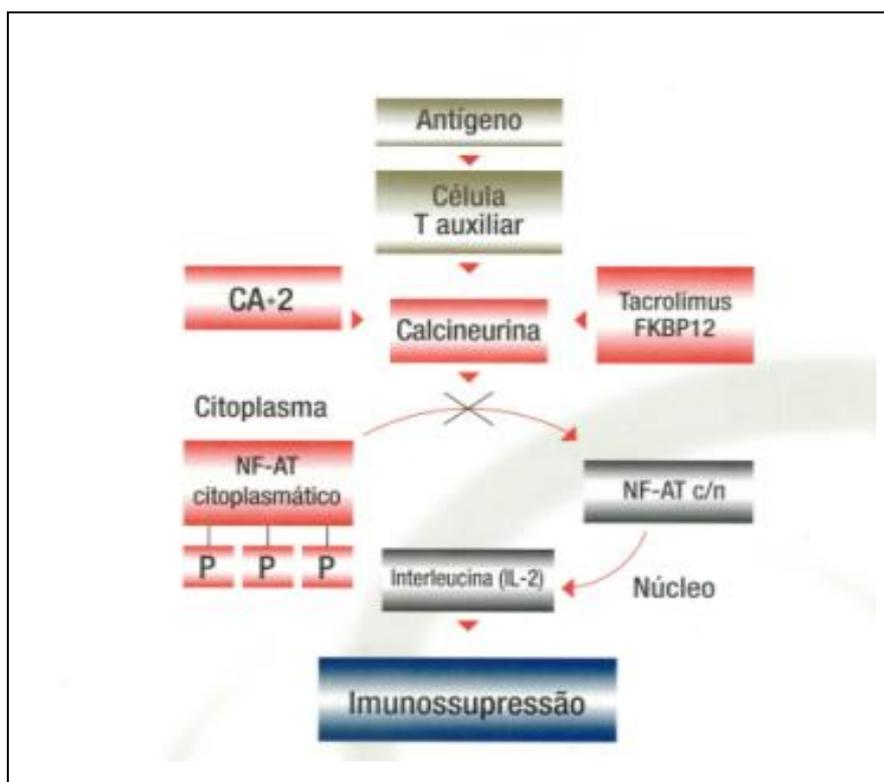


FIGURA 4: Mecanismo de ação do Tacrolimo  
 Fonte: JANSSEN-CILAG, [199-?b].

## 2.9 Efeitos colaterais

O Tacrolimo não apresenta sua utilização isenta de complicações. Segundo Ramos (2007), relatos de hiperglicemia com potencial diabetogênico, hiperamilasemia, pancreatite aguda, insuficiência hepática e disfunções renais vem sendo relatados durante sua utilização. Casos de diabetes insulino-dependente podem ocorrer em até 30% dos pacientes apresentando melhora do quadro após redução da dose ou suspensão do uso.

As alterações no metabolismo da glicose ocorrem devido a mudanças na sensibilidade periférica à insulina e/ou às alterações na resposta das ilhotas pancreáticas à hiperglicemia. Muitas vezes há necessidade do uso de antidiabéticos orais e uso de terapia de reposição de insulina em receptores de transplante devido à inibição da secreção de insulina associada à terapia imunossupressora (JANSSEN-CILAG, [199-?a]).

Outros efeitos colaterais apresentados pelo Tacrolimo são: distúrbios hematológicos, tremores, náuseas, dores de cabeça, neurotoxicidade, hipertensão arterial, hiperlipidemia, leucoencefalopatia, doenças oportunistas e malignas, hipocalcemia,

distúrbios gastrointestinais, alterações bucais e decréscimo da função renal com aumento da creatinina, ou seja, a nefrotoxicidade (MONTANO *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2011).

A nefrotoxicidade pode ser causada através de vários mecanismos, incluindo a ativação do fator nuclear  $\kappa\beta$ , aumento dos níveis de endotelina e tromboxana A2 e aumento da expressão de genes associados à fibrose, tais como TGF- $\beta$ , colágeno e metaloproteinase proteolítica da matriz (FELIPE; PESTANA; SILVA JÚNIOR, 2007).

Pacientes submetidos a transplante hepático são propícios a desenvolver eventos adversos neurológicos com a terapia imunossupressora (EIDELMAN, *et al.*, 1991).

As reações adversas neurológicas possivelmente relacionam-se ao aumento de apoptose nas células endoteliais dos capilares do cérebro e são maiores que as reações observadas em pacientes em uso de Ciclosporina (FELIPE; PESTANA; SILVA JÚNIOR, 2007). Dentre estes eventos podem-se incluir eventos considerados “leves” como insônia, tremor, dor de cabeça e fotofobia ou eventos mais significativos como confusão, ataques, coma e disartria. De uma maneira geral os sintomas neurológicos menores são usualmente observados logo após a realização do transplante e tendem a diminuir com o tempo (JANSSEN-CILAG, [199-?a]).

A mais conhecida alteração bucal provocada pelo Tacrolimo é o crescimento gengival podendo o paciente apresentar também xerostomia, candidíase e herpes simples. Devido à baixa imunidade, é comum o aparecimento de lesões oportunistas, sendo as mais freqüentes as lesões fúngicas e viróticas e lesões malignas como o sarcoma de Kaposi. Desta forma pacientes transplantados na grande maioria dos casos apresentam má condição bucal (MONTANO *et al.*, 2008).

Estudos realizados por Vasconcelos *et al.* (2008) sugerem que o Tacrolimo seja um provável causador de anemia hemolítica.

Os imunossupressores inibidores de calcineurina-fosfatase também afetam o metabolismo ósseo, mas são responsáveis, em parte, pela maior sobrevida dos pacientes transplantados e pela redução na dose de glicocorticóides. No entanto da mesma forma que os glicocorticóides, os inibidores da calcineurina-fosfatase também provocam diminuição da massa óssea, sendo que a maior perda óssea ocorre nos primeiros seis meses após o transplante, quando a terapêutica imunossupressora é mais agressiva. Apesar da recomendação atual ser a utilização de uma dose menor de imunossupressores, muitos pacientes transplantados apresentam fraturas devido ao uso destes fármacos (SANTOS *et al.*, 2009).

Segundo Pithon *et al.* (2010) a osteoporose caracteriza-se por doença sistêmica que apresenta diminuição da massa óssea por unidade de volume, sem redução significativa do quociente entre a fase mineral e orgânica, nem alterações qualitativas da matriz. A osteoporose também acomete receptores de transplante de órgãos. Desta forma há uma relação diretamente proporcional entre a sobrevivência desses pacientes e ao tempo de exposição aos riscos de fraturas. Nas últimas décadas, os transplantes vêm se tornando uma terapia efetiva para doenças renais, hepáticas, cardíacas e pulmonares em estágios finais e nosso país acompanha essa progressão no número de transplantes.

A incidência de fraturas é menor após transplantes renais (7% a 11% em receptores de rim não diabéticos) e maior em transplantes hepáticos (17,2% a 42%). No entanto estes mesmos autores afirmam que as estimativas sobre a prevalência ou incidência de fraturas após transplantes variam significativamente devido a alguns fatores como diferenças na seleção dos pacientes, nos regimes imunossupressores e nos critérios utilizados para o diagnóstico de fraturas (PITHON *et al.*, 2010)

O Tacrolimo atravessa a barreira placentária e seu uso durante a gravidez é recomendado apenas se o benefício para a mãe justificar o risco potencial ao feto. As pacientes que realizam um transplante são aconselhadas a aguardar dois anos após a cirurgia para engravidar, visto que as complicações são mais freqüentes antes do segundo ano de transplante. Destaca-se a prematuridade entre as complicações em gestações de pacientes submetidas a transplante de fígado e em uso do Tacrolimo. Embora tenha sido descrito que a taxa de malformação não aumente em recém-nascidos de mães tratadas com Tacrolimo, estudos relatam um percentual de 12% de abortos espontâneos em pacientes em uso do imunossupressor. Outros estudos realizados a respeito da toxicidade embrionária e fetal em animais de experimentação evidenciaram efeitos teratogênicos. O Tacrolimo induziu aumento do número de abortos (dose 1,0 a 3,2 mg/kg) em coelhos e, em ratas tratadas durante o período de organogênese, levou a um aumento da toxicidade materna e de reabsorções tardias, decréscimo do número de nascimentos vivos além da diminuição no peso e na viabilidade dos filhotes (RAMOS *et al.*, 2008).

## **2.10 Ação específica**

A regeneração hepática caracteriza-se como um conjunto de respostas fisiológicas

que ocorrem após perdas de parênquima, como conseqüência de agressões tóxico-medicamentosas, infecciosas, traumáticas ou cirúrgicas. O fígado apresenta uma capacidade regenerativa considerável. No entanto esta capacidade traduz-se em um fenômeno complexo, do qual participam hormônios e substâncias secretadas nos próprios tecidos após estímulo adequado. As células hepáticas remanescentes proliferam para substituir a perda de tecido hepático e após a reestruturação do parênquima o processo regenerativo é interrompido (GAMA FILHO *et al.*, 2010).

A cirrose, doença crônica do fígado decorrente de destruição e regeneração das células hepáticas, caracteriza-se pela presença de fibrose e a transformação nodular difusa, levando a desorganização da estrutura lobular e vascular do órgão. Esta patologia é responsável por uma disfunção orgânica e estádios irreversíveis de insuficiência do órgão. Em virtude da importância dos fenômenos regenerativos no fígado transplantado, torna-se necessário definir qual a ação das drogas imunossupressoras sobre a regeneração hepática por constituírem a base do tratamento pós transplante de órgãos sólidos (GAMA FILHO *et al.*, 2010). Os avanços no desenvolvimento da terapia imunossupressora causaram impacto significativo nos resultados dos transplantes, aumentando a longevidade dos enxertos e a sobrevida dos pacientes (BRASIL, 2010).

O aumento da sobrevida dos pacientes que realizam transplante hepático somente tornou-se possível com o desenvolvimento de drogas imunossupressoras mais potentes e com menos efeitos colaterais, que possibilitaram a redução da perda do órgão transplantado por quadros de rejeição. Atualmente, o esquema de imunossupressão adotado pela maioria dos centros dos transplantes hepáticos baseia-se no uso do Tacrolimo associado à corticoterapia e, eventualmente, drogas antiproliferativas como o Micofenolato e o Sirolimo. O Tacrolimo é considerado hoje a base da imunossupressão pós-transplante hepático. Surgiu como uma alternativa para a imunossupressão, pois demonstrou menor taxa de rejeição aguda e crônica e tem a capacidade de promover menor impacto na função renal, assim como menores índices de hiperlipidemia e hipertensão arterial. (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008; GAMA FILHO *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2011).

## 2.11 Monitorização Terapêutica

A monitorização terapêutica de fármacos caracteriza-se como a medição da concentração de drogas terapêuticas em fluidos biológicos a fim de melhorar sua eficácia e limitar sua toxicidade para os pacientes. A prática da toxicologia clínica fornece informações de diagnóstico ou prognóstico que podem ajudar na orientação do tratamento. Drogas imunossupressoras apresentam uma janela terapêutica estreita e, além disso, exibem considerável variabilidade intra e inter-individual e variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos devido a fatores genéticos, interações medicamentosas e fatores ambientais, o que aumenta a possibilidade de falha terapêutica, se estes agentes forem usados em doses uniformes para todos os pacientes (OLIVEIRA *et al.*, 2007; BAZIN *et al.*, 2010). A estreita faixa terapêutica do Tacrolimo requer monitoramento terapêutico a fim de evitar a rejeição do órgão transplantado e minimizar os efeitos colaterais (BAZIN *et al.*, 2010).

Os níveis sanguíneos dos imunossupressores devem ser monitorados para assegurar que se mantenham no intervalo terapêutico. A dosagem deverá ser determinada no estado estacionário (PAROLIN *et al.*, 2009).

Os horários de administração podem variar nos diferentes centros de transplantes, mas a dose diária é geralmente dividida em duas: pela manhã e à noite (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

De acordo com Banzin *et al.* (2010) a Conferência de Consenso Europeu sobre Tacrolimo enfatizou a importância da variabilidade intra-individual e inter-individual deste medicamento e os fatores que influenciam em sua cinética, como os polimorfismos genéticos, interações medicamentosas e fatores ambientais. Nesta conferência os especialistas recomendaram o uso de ensaios para a determinação do nível sanguíneo desta droga que apresentem limites de quantificação igual ou inferior a 1,0 ng/mL para garantir boa precisão e exatidão com as estratégias atuais de tratamento.

As validações analíticas dos métodos disponíveis atualmente para a dosagem de Tacrolimo devem apresentar estudos que avaliem a exatidão, precisão, robustez e sensibilidade funcional dos ensaios, além da validação com um método de referência (Cromatografia líquida-espectrometria de massa - LC-MS/MS). Embora a LC-MS/MS esteja disponível em muitos grandes centros de transplantes, os

imunoensaios ainda são amplamente utilizados, apesar de não existirem dados suficientes no que diz respeito à exatidão, precisão e sensibilidade funcional destes métodos (BAZIN *et al.*, 2010).

De acordo com GARCIA *et al.* (2004) e ABBOTT LABORATORIES (2009) metodologias como o ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) e imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA) para a determinação quantitativa de Tacrolimo em sangue total humano tem sido utilizados na rotina laboratorial.

### 3 CONCLUSÃO

Os transplantes hepáticos são atualmente considerados como a melhor terapia para certas patologias no fígado. O maior problema que aparece após o transplante é ainda a rejeição ao órgão transplantado. Com a finalidade de contornar esse problema são utilizados fármacos imunossupressores. O desenvolvimento de drogas imunossupressoras mais efetivas e eficazes como o Tacrolimo promoveram uma redução significativa na incidência de rejeição aguda e um aumento da sobrevida dos pacientes submetidos a transplantes. O uso clínico do Tacrolimo é crescente, sendo considerada atualmente a droga base em mais de 80% dos transplantes hepáticos e 30% dos transplantes renais.

O efeito imunossupressor do Tacrolimo ocorre por meio da inibição da calcineurina, impedindo a ativação das células T e a produção de IL-2. Os principais efeitos indesejáveis do Tacrolimo são: tremores, diarreia, constipação, dor de cabeça, significativa perda óssea, dor abdominal, hipertensão, náuseas e nefrotoxicidade. Entretanto, surgiu como uma alternativa para o uso da Ciclosporina, pois demonstrou menor taxa de rejeição aguda e crônica, melhor função renal em longo prazo pós-transplante e menores índices de hiperlipidemia e hipertensão.

Devido à toxicidade deste fármaco a monitorização terapêutica contribuiu de forma significativa na melhoria da sua eficácia, fornecendo informações de diagnóstico ou prognóstico que podem ajudar na orientação do tratamento.

Por ser um fármaco metabolizado por via hepática pelas enzimas do citocromo P-450, o uso concomitante de substâncias reconhecidamente inibidoras ou indutoras deste complexo enzimático pode afetar o metabolismo do Tacrolimo e, conseqüentemente, aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos desta droga. É recomendada a monitorização dos níveis sanguíneos do FK-506 sempre que substâncias com potencial para alterar o metabolismo, ou influenciar os níveis sanguíneos de Tacrolimo, sejam usadas concomitantemente, a fim de ajustar de modo apropriado a dose e manter uma exposição adequada à droga.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Abulk K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 576 p.

ABBOTT LABORATORIES. **Tacrolimus Architect System**. São Paulo, Jan. 2009. Bula de kit.

ABBUD Filho, M; RAMALHO, H. J. Revisão/atualização em transplante renal: novos agentes imunossupressores. **J Bras Nefrol**. São Paulo, v.19, n.2, 1997. Disponível em: <<http://128.241.200.137/19-2/v9e2p215.pdf>>. Acesso em 18 Jan. 2012.

ALCHORNE, Alice de Oliveira Avelar. Dermatite de Contato. **Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM)**. São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.cilad.org/archivos/Rondon/Rondon2009/contato.pdf>>. Acesso em 30 Dez. 2011.

ARDENGHI J; CERESÉR, K.M.M. Tacrolimus na imunossupressão em transplantes hepáticos. **Rev Bras Med**. São Paulo, 2000. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=303&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=303&fase=imprime)>. Acesso em: 11 Jan. 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro / dezembro - 2011**. 2011. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/mensagemRestrita.aspx?idCategoria=2>>. Acesso em: 04 Mar. 2012.

BARROS, E. J. *et al*. Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*. São Paulo, v.32, 1987. Disponível em: <<http://www.nature.com/ki/journal/v35/n5/pdf/ki1989107a.pdf>>. Acesso em 16 Nov. 2011

BAZIN, C. *et al*. Evaluation of the Architect® Tacrolimus assay in kidney, liver, and heart transplant recipients. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. Paris, v. 53, n. 4, Jul 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674215>>. Acesso em: 16 Nov. 2011

BÖER, T. M; MARQUES, M. R.; CARDOSO, S. G. Determination of Tacrolimus in pharmaceutical formulations by validated spectrophotometric methods. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. São Paulo, v. 29, n. 2, Out. 2008. Disponível em: <[http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/456/427](http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/456/427)>>. Acesso em: 16 Nov. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria Portaria SAS/MS nº 713 - 17/12/2010**. 2010. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_transplante\\_hepatico\\_em\\_pediatria.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_transplante_hepatico_em_pediatria.pdf)>. Acesso em: 04 Mar. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Imunossupressão no Transplante Hepático em adulto**. Disponível em:

<[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp\\_sas\\_ms\\_08\\_imunos\\_transplante\\_hep\\_em\\_adulto\\_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp_sas_ms_08_imunos_transplante_hep_em_adulto_2011.pdf)>. Acesso em: 22 Abr. 2012.

CARVALHO, C. S. C. *et al.* Exposição de fibroblastos provenientes de pterígios recidivados e da cápsula de Tenon normal ao Tacrolimus (FK-506). **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 70, n. 2, Mar. 2007. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492007000200010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492007000200010&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 30 Dez. 2011.

EIDELMAN, K. *et al.* Neurologic Complications of FK 506. **Transplant Proc.**, Pittsburgh, v. 23, n. 6, Dez. 1991. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964000/>>. Acesso em: 03 Mar. 2012.

FELIPE C. R.; PESTANA, J. O. M.; SILVA JUNIOR, H. T. Tacrolimo de liberação modificada. *Jornal Brasileiro de Transplantes*. São Paulo, v. 10. Dez. 2007.

Disponível

em:<[http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/jbt/vol10n\\_4/volumeCompleto.pdf#page=34](http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/jbt/vol10n_4/volumeCompleto.pdf#page=34)>. Acesso em: 18 Jan. 2012.

GAMA FILHO, O. *et al.* Imunossupressão com Tacrolimus favorece a regeneração hepática induzida por hepatectomia extensa em ratos. **ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig.**, São Paulo, v. 23, n. 2, June 2010. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-67202010000200003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202010000200003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09 Nov. 2011.

GARCIA, S. C. *et al.* Ciclosporina A e Tacrolimus: uma revisão. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 6, Dec. 2004. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442004000600007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442004000600007&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 31 Dez. 2011.

JANSSEN-CILAG. **PROGRAF® Tacrolimus**: Monografia clínica. São Paulo: Janssen-Cilag, [199-?a]. 58p.

JANSSEN-CILAG. **A evolução em Imunossupressão agora ao seu alcance**. São Paulo: Janssen-Cilag, [199-?b]. 23p. [Folheto informativo].

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10. ed. São Paulo: Mcgraw-Hill, 2007. 1088p.

MARINHO, Alexandre; CARDOSO, Simone de Souza; ALMEIDA, Vivian Vicente de. Efetividade, produtividade e capacidade de realização de transplantes de órgãos nos estados brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 8, Ago. 2011.

Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2011000800011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000800011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09 Nov. 2011.

MENDES, K. D. S; GALVÃO, C. Transplante de fígado: evidências para o cuidado de enfermagem. **Rev Lat Am Enfermagem**. São Paulo, v. 16, n. 5, Set- Out. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n5/pt\\_19.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n5/pt_19.pdf)>. Acesso em: 18 Jan. 2012.

MESQUITA, M. C. O. *et al.* Transplante hepático pediátrico: experiência de 10 anos em um único centro no Brasil. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 84, n. 5, Oct. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572008000600004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000600004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09 Nov. 2011.

MIES, S. Transplante de fígado. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 44, n. 2, June 1998. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42301998000200011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000200011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 15 Nov. 2011.

MINNEMAN, K. P. *et al.* **Brody Farmacologia Humana**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 744 p.

MONTANO, T. C. P. *et al.* Efeitos colaterais do Tacrolimus em transplantado cardíaco e sua importância em odontologia. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.** São Paulo, v. 62, n. 2, Mar.-Abr. 2008. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearc>>. Acesso em: 15 Nov. 2011.

MOREIRA, Marlus. **Estudo da Ação do Imunossupressor Tacrolimus na pancreatite aguda experimental induzida pela arginina**. [Dissertação]. Mestrado em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, Universidade Federal do Paraná; 2008. 36f. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/24155/Versao%20UFPR.pdf;jsessionid=8D6640D385D4030E1AE41D0C57D58B8>>. Acesso em: 30 Dez. 2011.

MORENO, C. C. N; SIQUEIRA, R. C; NORONHA, I .L . Transplante renal em pacientes infectados pelo HIV. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 57, n. 1, Feb. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302011000100023&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000100023&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 30 Dez. 2011

MOTA, P. C. *et al.* Pulmão e transplante renal. **Rev. Port. Pneumol.** [online]. Nov. 2009, vol.15, no. 6 [citado 09 Novembro 2011], p.1073-1099. Disponível em: <[http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0873-21592009000600005&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0873-21592009000600005&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 02 Nov. 2011.

OLIVEIRA, L. M . *et al.* Monitoramento terapêutico de Tacrolimus em transplante de pâncreas no Hospital São Lucas. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, Out. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442007000500006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442007000500006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 29 Nov. 2011.

PAROLIN, M. B. *et al.* Contracepção e gravidez após transplante hepático: uma visão atual. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v. 46, n. 2, Junho. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032009000200015&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032009000200015&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09 Nov. 2011.

PITHON, M. M. *et al.* Influência do imunossupressor tacrolimus (FK-506) na resistência à flexão de fêmures: estudo em ratos. **Rev. Bras. Ortop.**, São Paulo, v. 45, n. 3, June 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-36162010000300011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-36162010000300011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 19 Jan. 2012.

PROGRAF<sup>®</sup>: Tacrolimo.: cápsulas / solução injetável. Responsável técnico: Farmacêutico Roberto Araki. São Paulo: Janssen-Cilag, 2009. Bula de remédio. Disponível em: <<http://www.ebulas.com.br/bulas/prograf%C2%AE>>. Acesso em 10 Jan. 2012.

RAMOS, A.F.L.H. **Avaliação do potencial embriotóxico do Tacrolimus administrado a ratas Wistar.** [Dissertação]. Mestrado em Saúde da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora; 2007. 80f. Disponível em: <[www.bdt.d.ufjf.br/tde\\_busca/processaArquivo.php?codArquivo=65](http://www.bdt.d.ufjf.br/tde_busca/processaArquivo.php?codArquivo=65)>. Acesso em: 09 Nov. 2011.

RAMOS, A. F. L. H *et al.* Desenvolvimento embrionário em ratas tratadas com tacrolimus durante a fase de pré-implantação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, Mai 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032008000500003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000500003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 19 Jan. 2012.

RAMOS, E; COELHO, J. C. U. Transplante hepático no Brasil: situação atual. **ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig.** São Paulo, v. 23, n. 3, Set 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-67202010000300001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202010000300001&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 05 Mar. 2012.

ROMITI, R. *et al.* Psoríase na infância e na adolescência. **An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 84, n. 1, Feb. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962009000100002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000100002&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09 Nov. 2011.

SANTOS, R. L. *et al.* Influência dos imunossupressores no metabolismo ósseo e movimento dentário: revisão de literatura. **Revista Odonto Ciência.** Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, AGO. 2009. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/face/ojs/index.php/fo/article/view/3621/3676>>. Acesso em: 17 Nov. 2011.

SILVA, W. T. *et al.* Efeito renoprotetor dos flavonoides do vinho na nefrotoxicidade do imunossupressor Tacrolimus. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 24, n. 3, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002011000300013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002011000300013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 31 Dez. 2011.

VASCONCELOS, R. S. *et al.* Anemia hemolítica microangiopática induzida por Tacrolimus e Ciclosporina A. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 30, n. 6, Dec. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842008000600017&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000600017&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09 Nov. 2011.

WALLEMACQ, P.E; REDING, R. (1993). FK 506 (Tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical and analytical aspects. **Clin. Chem.**, v. 39, n. 11 2219-2228 Abr.1993. Disponível em: <<http://www.clinchem.org/content/39/11/2219.full.pdf>>. Acesso em: 09 Nov. 2011.

## ANEXOS

<b>TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE</b>
Azatioprina, ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e tacrolimo.
Eu, _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de azatioprina, ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e tacrolimo, indicados para o tratamento de transplante hepático pediátrico.
Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).
Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:
- manter a imunossupressão;
- prevenir ou reduzir os episódios de rejeição do fígado;
- tratar os eventuais episódios de rejeição aguda e crônica.
Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:
- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato de mofetila ou de sódio e tacrolimo na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- azatioprina: há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que o risco e isso deve ser discutido com o médico;
- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- efeitos adversos da ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos da metiprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;
- efeitos adversos do micofenolato de mofetila; e micofenolato de sódio: diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos, dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular,

<p>formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, problemas na gengiva, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabetes melito, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse;</p>
<p>- efeitos adversos do tacrolimo: tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas e disfunção renal, dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, perda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hiperpotasseemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes melito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais;</p>
<p>- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;</p>
<p>- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.</p>
<p>Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.</p>
<p>Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.</p>
<p>Meu tratamento constará do seguinte medicamento:</p>
<p><input type="checkbox"/> azatioprina</p>
<p><input type="checkbox"/> ciclosporina</p>
<p><input type="checkbox"/> metiprednisolona</p>
<p><input type="checkbox"/> micofenolato de mofetila</p>
<p><input type="checkbox"/> micofenolato de sódio</p>
<p><input type="checkbox"/> tacrolimo</p>
<p>Local: Data:  Nome do paciente:  Cartão Nacional de Saúde:  Nome do responsável legal:  Documento de identificação do responsável legal:</p>
<p>Assinatura do paciente ou do responsável legal  Médico responsável: CRM: UF:</p>

Assinatura e carimbo do médico

Data: \_\_\_\_\_

Fonte: Brasil, 2010.