

# 1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da calcineurina constituem grupo farmacológico de imunossupressores cuja aplicação clínica contribuiu para melhorar os resultados dos transplantes de órgãos sólidos<sup>1-5</sup>.

O tacrolimus, inibidor da calcineurina mais freqüentemente empregado após o transplante de fígado, apresenta comportamento farmacocinético muito variável<sup>1,3</sup>.

A variabilidade dos níveis sanguíneos encontrados após a administração de doses semelhantes do fármaco é atribuída a fatores relacionados à sua absorção, distribuição, metabolismo, recirculação êntero-hepática e excreção<sup>3</sup>.

Após o transplante de fígado, a heterogeneidade do comportamento farmacocinético do tacrolimus é potencialmente maior, quando comparada ao seu emprego após o transplante de outros órgãos. A velocidade do metabolismo do tacrolimus, dependente do citocromo P450-3A dos hepatócitos, o volume de distribuição da droga, a proporção entre a fração ligada às proteínas e a fração livre, entre outras variáveis determinantes da farmacocinética da droga, não é uniforme em pacientes com diferentes graus de disfunção hepática<sup>3</sup> (antes e após a operação). Essa disfunção hepática é corrigida, em tempos variáveis, após o transplante de fígado.

Devido à grande variabilidade da farmacocinética do tacrolimus, exige-se que sua concentração sanguínea seja monitorada para determinar a dose adequada<sup>4, 5</sup>. Essa tática é empregada não só logo após o transplante como também mais tarde após o procedimento.

Entretanto, a dose inicial influencia o risco de ocorrência de concentrações inadequadas nos primeiros dias de uso do fármaco<sup>6</sup> e precisa ser determinada sem o auxílio da medida da concentração residual. Doses iniciais definidas, exclusivamente, a partir do peso do paciente resultam em concentrações muito variáveis<sup>1, 4-6</sup>. Sabe-se que concentrações sanguíneas consideradas inadequadas ocorrem no primeiro dia de uso do fármaco com frequência considerável<sup>6</sup>.

Além disso, foi demonstrado que, nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado, a interpretação da concentração sanguínea deve considerar o tempo decorrido desde o início do uso da droga<sup>6</sup>. O tempo para a ocorrência do estado de equilíbrio é relevante na interpretação da concentração da dose no sangue<sup>1, 5, 6</sup>. Desse modo, uma mesma concentração sanguínea deve ser interpretada como excessiva ou insuficiente na dependência do tempo de uso do tacrolimus<sup>6</sup>. Aguardar a ocorrência do estado de equilíbrio da concentração sanguínea da droga consome, pelo menos, 48hs após a administração da primeira dose<sup>6</sup>. Adotar esse comportamento, na experiência dos autores<sup>6</sup>, implica a perda de oportunidades de ajuste da dose, antes que ocorram complicações relacionadas a concentrações inadequadas. Esses aspectos, potencialmente, ampliam o impacto da dose inicial sobre o risco de ocorrência de concentrações inadequadas nos primeiros dias após o transplante de fígado.

Alguns estudos têm observado que características dos doadores, dos enxertos, dos receptores e da cirurgia do transplante, podem estar associadas ao comportamento farmacocinético da droga, principalmente, nos primeiros dias após o transplante de fígado<sup>1-5</sup>. A utilidade dessas variáveis na definição da dose inicial foi pouco estudada.

## 2. OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos desse estudo são:

- A) Identificar variáveis clínico-laboratoriais associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus, nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado;
- B) Quantificar o impacto das variáveis clínico-laboratoriais associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus;
- C) Definir modelo capaz de contribuir para a definição da dose inicial de tacrolimus a partir das variáveis clínico-laboratoriais associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas.

### **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 nos transplantes de órgãos sólidos, oferecendo imunossupressão mais potente e seletiva que os corticóides<sup>1-5</sup>.

Historicamente, o tacrolimus substituiu a ciclosporina como fármaco imunossupressor mais freqüentemente empregado nos pacientes submetidos a transplante de fígado<sup>1, 3, 4</sup>.

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<sup>4</sup>. Esses imunossupressores são também semelhantes quanto a freqüência de episódios de rejeição e de rejeição resistente ao tratamento com corticoides<sup>1</sup>.

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 anos<sup>1</sup>.

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<sup>1</sup>.

Os efeitos colaterais associados aos inibidores de calcineurina são freqüentes, especialmente disfunção renal, hiperglicemia e distúrbios neurológicos e mentais<sup>2-4</sup>.

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<sup>1</sup>.

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<sup>1</sup>.

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 de portadores de doenças crônicas controladas. As principais causas de morte, nesse grupo de pacientes, são doenças cardiovasculares associadas a dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus<sup>1, 5-8</sup>. Cada um desses eventos pode ser desencadeado ou agravado pelo uso do tacrolimus<sup>1</sup>.

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). Como consequência dessa ação inibitória, o tacrolimus limita 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, à 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 estão reduzidos, *in vitro*.

Embora o tacrolimus tenha mecanismo de ação semelhante ao da ciclosporina, sua potência imunossupressora é dez a 15 vezes maior<sup>1, 4</sup>.

Após a administração oral, o tacrolimus é absorvido principalmente no duodeno e no 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 rim<sup>1</sup>.

O cólon pode contribuir para significativa fração da absorção na presença de diarreia<sup>9</sup>. 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/dia<sup>10</sup>, o que demonstra a capacidade do cólon de absorver a droga. Por outro lado, pacientes submetidos a jejunostomia terminal apresentam menor biodisponibilidade do fármaco<sup>11</sup>.

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 maior<sup>12</sup>.

A concentração máxima, no sangue, é alcançada em uma a três horas após a administração do fármaco por via oral, na maioria dos pacientes<sup>4</sup>.

No paciente submetido a transplante de fígado, a administração por via oral de uma dose de 0,30mg/Kg/dia determina concentração sangüínea de equilíbrio em três dias. A concentração máxima atingida é, em média, de 74ng/ml no adulto e de 37ng/ml na criança<sup>4</sup>. No paciente submetido a transplante do rim, a concentração máxima é, em média, de apenas 44ng/ml<sup>4</sup>.

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%<sup>4</sup>.

Diferentemente do que ocorre com a ciclosporina, a presença e a qualidade da bile não parece interferir significativamente com a absorção do tacrolimus<sup>4</sup>.

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 administrada<sup>4</sup>.

No humano hígido, o tacrolimus apresenta padrão de distribuição bicompartimental com forte afinidade com proteínas plasmáticas, notadamente albumina e  $\alpha$ 1-glicoproteína<sup>4</sup>. Do total absorvido, 98,8% está ligado a proteínas do sangue. O fármaco apresenta forte afinidade de ligação aos eritrócitos<sup>4</sup>. Desse modo, a concentração no sangue total é 20 vezes maior que no plasma<sup>4</sup>. 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<sup>1, 4</sup>.

O tacrolimus é intensamente metabolizado. Fração inferior a 1% da quantidade absorvida é excretada na urina e nas fezes sem passar por qualquer modificação<sup>4</sup>.

O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado<sup>1, 3-5, 13-16</sup>. A isoforma 3A4 do complexo enzimático do citocromo P450 é o principal responsável pela hidroxilação e demetilação da droga no organismo<sup>5</sup>. No intestino, o tacrolimus também é metabolizado pelo mesmo complexo enzimático, porém com menor intensidade<sup>1, 4</sup>. Apenas um metabólito, produzido em pequena quantidade, tem atividade imunossupressora<sup>4</sup>.

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 rim<sup>4</sup>. Na criança submetida a transplante de fígado, a velocidade de depuração é maior<sup>1, 4, 13</sup>.



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 hematócrito<sup>4</sup>.

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<sup>1, 4</sup>.

A eliminação do tacrolimus ocorre, principalmente, pela excreção na bile, na forma de seus metabólitos. Pequeno percentual da dose absorvida é eliminada na urina<sup>1</sup>.

Os efeitos colaterais são freqüentes, especialmente disfunção renal, hiperglicemia e distúrbios neurológicos e mentais<sup>1, 3, 4, 16</sup>.

O risco de ocorrência de infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários está aumentado em relação ao da população geral. Podem ocorrer novas infecções, localizadas ou generalizadas, ou infecções em curso podem ser agravadas após o uso desta droga<sup>4</sup>.

Disfunções renais agudas ou crônicas podem se manifestar por insuficiência renal aguda e crônica, síndrome hemolítico-urêmica, hematúria, proteinúria, hidronefrose e glomerulopatias diversas<sup>1, 4</sup>.

Hiperglicemia e diabetes insulino-dependente ocorrem em até 30% dos pacientes<sup>4</sup>. Na maioria dos casos, ocorre melhora com a redução da dose dos imunossupressores<sup>1</sup>.

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) <sup>4</sup>. Pode ocorrer agitação, ansiedade, labilidade emocional, confusão mental, depressão ou euforia, distúrbios da cognição, pesadelos, insônia, sonolência, vertigem, enxaquecas, mioclonias, amnésia e neuropatias periféricas<sup>4</sup>.

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 descritos<sup>1, 4</sup>. Distúrbios do ritmo cardíaco, infarto agudo do miocárdio, fenômenos tromboembólicos, entre outros, foram atribuídos ao fármaco, em casos isolados<sup>4</sup>.

Anemia, leucopenia ou leucocitose, plaquetopenia, pancitopenia, eosinofilia, alargamento dos tempos de protrombina e tromboplastina podem ocorrer<sup>4</sup>. Tromboses, sangramentos de vísceras e púrpura trombocitopênica trombótica foram descritos<sup>4</sup>. Síndromes linfoproliferativas podem ocorrer, especialmente em crianças infectadas pelo vírus Epstein Barr por meio do enxerto ou de hemoderivados administrados durante ou após o transplante<sup>1, 4</sup>.

Hipercalemia, hipomagnesemia e hiperuricemia são as alterações laboratoriais mais freqüentes<sup>4</sup>. Podem ocorrer ainda hipocalemia, hipo ou

hipernatremia, hipo ou hiperfosfatemia, aumento da amilase e da creatina fosfoquinase e alterações do equilíbrio ácido-base<sup>1,4</sup>.

Náuseas, vômitos, diarreia e alterações das enzimas hepáticas podem ocorrer<sup>1,4</sup>.

Febre, artralgias, mialgias, câimbras, astenia, ginecomastia, alopecia, prurido, catarata, fotofobia, diplopia, glaucoma, nistagmo e distúrbios da audição foram relatados<sup>4</sup>.

Casos isolados de insuficiência hepática aguda, cirrose e necrose hepática, pancreatite aguda, fibrose pulmonar eosinofílica, alcalose respiratória, entre outros efeitos incomuns foram descritos<sup>4</sup>.

O perfil 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 diferente<sup>1</sup>.

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 tacrolimus<sup>1</sup>.

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. Esses riscos são

relevantes e têm estimulado o desenvolvimento de novas moléculas imunossupressoras.

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<sup>1, 4</sup>. Esses efeitos colaterais podem, na maioria das vezes, ser controlados por meio da redução da concentração sangüínea da droga<sup>1</sup>.

Dois recentes estudos<sup>17, 18</sup> 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 linfócitos<sup>18, 19</sup>. A concentração sangüínea do tacrolimus parece estar mais fortemente associada ao risco de toxicidade que ao risco de rejeição<sup>17, 19</sup>.

Como o intervalo terapêutico da concentração sangüínea é estreito, a dose adequada é, via de regra, próxima à dose tóxica<sup>3</sup>.

Contribui também para dificultar a determinação da dose adequada a ampla variabilidade farmacocinética deste medicamento<sup>1, 2, 4, 5, 13, 16</sup>.

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<sup>1, 2, 4, 5, 13, 16, 18-21</sup>.

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 em parte, a variabilidade farmacocinética encontrada<sup>1, 3</sup>. No entanto, a dose inicial tem sido definida com base no peso do paciente, exclusivamente<sup>1, 4, 16</sup>.

O efeito das 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 sangüínea alcançada<sup>20</sup>. Recente estudo concluiu que a concentração do tacrolimus no sangue não constitui informação útil para a determinação da dose subsequente a ser administrada<sup>21</sup>.

A velocidade de depuração do tacrolimus tende a estar reduzida no período pós-operatório imediato, aumentando nos primeiros dias após o transplante de fígado<sup>15, 20-22</sup>.

A velocidade de depuração diminui com o aumento do hematócrito<sup>23</sup>, em pacientes com disfunção hepática<sup>2, 22, 24-26</sup> ou renal<sup>22, 27, 28</sup> e nos receptores de enxertos partidos<sup>2, 29</sup> ou retirados de doadores vivos<sup>2, 13, 30, 31</sup>.

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 transplante<sup>29, 31</sup>. Aumento progressivo na velocidade de depuração pode ser detectado, principalmente, até o 30º dia após o transplante<sup>2, 24</sup>.

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 normal<sup>31</sup>.

A insuficiência renal, no modelo animal, determina aumento da biodisponibilidade do tacrolimus por aumento da absorção intestinal e redução do metabolismo hepático do fármaco<sup>28</sup>.

Enxertos captados em crianças apresentam velocidade de depuração do fármaco de duas a sete vezes maior que aqueles provenientes de adultos<sup>1, 13</sup>. Mesmo entre doadores adultos, a idade parece interferir na farmacocinética da droga. Em pacientes que receberam enxertos de doadores mais idosos, a velocidade de depuração costuma ser menor, em decorrência da acetilação lenta da droga<sup>32</sup>.

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<sup>2, 29</sup>.

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 transplantado<sup>26</sup>.

A velocidade de depuração do tacrolimus correlaciona-se com a intensidade de atividade do CP450<sup>2, 15, 26</sup>. A concentração sanguínea obtida com determinada dose correlaciona-se com a razão entre as concentrações de 6beta-hidroxicortisol e cortisol na urina<sup>24</sup>. Essa razão constitui uma estimativa da atividade do CP450 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 testada<sup>26</sup>.

O polimorfismo genético está envolvido na variabilidade das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do tacrolimus, observada entre diferentes indivíduos<sup>33</sup>. 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 sanguíneas adequadas<sup>34</sup>. No transplante do fígado, órgão central no metabolismo do tacrolimus, características genéticas do doador provavelmente são preponderantes em relação às do receptor, o que certamente dificultaria o emprego dessas variáveis genéticas na definição da dose inicial do fármaco, pelo menos no transplante com doador em morte encefálica, por questões logísticas.

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 secundária à modificação da atividade do CP450 hepático e da P-glicoproteína transmembrana transportadora do intestino<sup>1, 4, 15, 16</sup>.

Os macrolídeos (claritromicina e eritromicina), os antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol), o voriconazol, a nicardipina, o diltiazem e o verapamil aumentam a concentração sanguínea do tacrolimus<sup>1</sup>.

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/dia<sup>1, 35</sup>.

As antiproteases (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) determinam intensa inibição do metabolismo do tacrolimus, reduzindo a dose necessária do imunossupressor em até 140 vezes<sup>1</sup>.

Os indutores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina), por sua vez, diminuem as concentrações sangüíneas do tacrolimus<sup>1, 4</sup>.

A fração do tacrolimus ligada às proteínas varia ao longo do tempo até o final do segundo mês após o transplante<sup>14</sup>. 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 maior<sup>36</sup>.

A quantidade de tacrolimus eliminada por perda de ascite através de drenos abdominais é mínima, correspondendo a 0,05% da dose administrada<sup>37</sup>.

### **3.3 Recomendações do fabricante (Laboratórios Fujisawa e Jansen-Cilag) para o uso do tacrolimus no transplante de fígado<sup>4, 16</sup>**

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, devem 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**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Anexo 1) e realizado com a anuência e colaboração da Universidade de Rennes.

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.

Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes receptores e de suas respectivas operações de transplante, bem como dos doadores e dos enxertos transplantados foram analisados quanto à associação com o risco de ocorrência de concentrações sanguíneas residuais elevadas de tacrolimus nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado.

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 serviço de transplante.

### **4.2 Características do protocolo de uso do tacrolimus aplicado na amostra**

O tacrolimus (Prograf® - Fujisawa-Jansen-Cilag) foi administrado desde o período pós-operatório imediato, sempre às 08:00h e 20:00h, por via oral ou através de cateter naso-gástrico.

A concentração residual do fármaco foi determinada diariamente, em amostra de sangue colhida às 07:00h. Essa determinação foi sempre realizada por imunoenensaio de micropartículas empregando anticorpos monoclonais.

As doses que antecederiam a primeira concentração residual foram calculadas apenas 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 8:00h ou 20:00h, 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 nasogástrico 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 80 das variáveis clínicas e laboratoriais registradas sistematicamente no serviço de transplante de Rennes (anexo 2). Foram estudadas variáveis referentes ao receptor, à operação do transplante, ao doador, ao enxerto, à evolução pós-operatória nos primeiros quatro dias após o transplante (dias 0 a 3), além da dose administrada (nos dias 0 a 3) e da concentração sanguínea residual (nos dias 1 a 4) do tacrolimus (Anexo 3: 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 identificar as variáveis clínicas e laboratoriais associadas à ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus.

A abordagem empregada nesse ensaio visou identificar variáveis preditoras do comportamento da concentração do tacrolimus, disponíveis no momento da administração da dose inicial do fármaco, de modo a contribuir para individualizar esta dose.

As variáveis clínicas ou laboratoriais relativas à evolução pós-operatória que estavam disponíveis apenas após a administração da dose inicial do tacrolimus, embora analisadas quanto ao risco de ocorrência de concentrações elevadas do imunossupressor, não foram incluídas nas análises que visavam contribuir para a individualização da dose inicial do tacrolimus.

#### **4.4.2 Definição das variáveis respostas**

A associação entre as variáveis clínicas e laboratoriais estudadas e a ocorrência de concentração sanguínea residual de tacrolimus superior a 20ng/ml foi testada de duas formas:

- 1) Ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus em qualquer dos quatro dias estudados;
- 2) Ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus no primeiro ou segundo dia após o transplante hepático.

#### **4.4.3 Métodos estatísticos**

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

A associação entre variáveis foi estudada pelos seguintes métodos estatísticos.

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

As freqüências 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).

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

As variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas à ocorrência de concentrações sanguíneas residuais de tacrolimus acima de 20ng/ml em qualquer dos quatro dias estudados e no primeiro e/ou no segundo dias pós-operatórios foram identificadas por análise univariada e, a seguir, por análise multivariada por meio de método de regressão logística.

As variáveis que, na análise univariada, diferiam entre os grupos com nível de significância de, pelo menos, 80% ( $p \leq 0,20$ ) foram incluídas na análise multivariada.

As variáveis cujos valores não estavam disponíveis no dia do transplante, antes da administração da primeira dose de tacrolimus (portanto inúteis para a predição da dose inicial adequada a administrar), foram excluídas de todas as análises multivariadas.

Identificadas as variáveis associadas à ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus, o risco associado à presença de cada uma delas foi quantificado.

A validade interna do modelo foi testada por meio da análise da distribuição de contingência de Hosmer e Lemeshow.

A dose inicial de tacrolimus foi proposta então, de forma individualizada, de modo a compensar o risco de concentrações elevadas determinado pelas demais variáveis determinantes identificadas.

Para facilitar a aplicação prática do modelo encontrado, a variação na dose inicial necessária para compensar o risco determinado pela presença de cada uma das variáveis intervenientes identificadas também foi determinada.

Todas as análises foram realizadas por meio 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 de fígado no Hospital Pontchaillou do Centro Hospitalar Universitário de Rennes, França.

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

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; em 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.

#### **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).

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).

**TABELA 1 – Distribuição dos transplantes realizados no CHU-Rennes<sup>a</sup> quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão no estudo.**

<b>Critério</b>	<b>N</b>	<b>Σ</b>
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

<sup>a</sup>Centro 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).

## 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  $51,1 \pm 9,4$  anos e variou entre 16 e 67 anos (Tabelas 2 e 3).

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

<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Masculino	149	73,4
Feminino	54	26,6
Total	203	100,0

Os pacientes apresentavam, em média,  $1,90 \pm 0,21\text{m}^2$  de superfície corporal e  $75,5 \pm 15,3\text{Kg}$  de peso, no dia do transplante.

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

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
Idade (anos)	203	16	67	51,1	9,4
Altura (cm)	200	147	193	169,6	8,7
Peso (Kg)	202	40	126	75,5	15,3
Superfície corporal ( $\text{m}^2$ )	200	1,33	2,48	1,90	0,21

N: Número de casos disponíveis para análise.

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

<b>Doença hepática</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
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
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>

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% de todos casos e em 90,7% dos casos em que uma doença associada à hepatopatia principal estava presente (Tabela 5).

**TABELA 5 – Doenças hepáticas associadas à hepatopatia principal.**

<b>Doença hepática associada</b>	<b>N</b>	<b>% (n=203)</b>	<b>% (n=86)</b>
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
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>42,4</b>	<b>100,0</b>
Nenhuma	117	57,6	

O transplante foi indicado por descompensação de cirrose de etiologia não coleostática em 47,8% dos casos, pela presença de hepatocarcinoma em fígados cirróticos em 38,4%, por doenças hepáticas coleostáticas 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.**

<b>Indicação</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
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
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>

\*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.**

<b>Classe</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>% (n=202)</b>
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
<b>Total</b>	<b>202</b>	<b>99,5</b>	<b>100,0</b>
Dados não-disponíveis*	1	0,5	
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>	

\*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.**

<b>Encefalopatia hepática</b>	<b>N</b>	<b>%(n=203)</b>	<b>%(n=202)</b>
Ausente	162	79,8	80,2
Leve	30	14,8	14,9
Coma	10	4,9	5,0
<b>Total</b>	<b>202</b>	<b>99,5</b>	<b>100,0</b>
Dados não disponíveis	1	0,5	
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>	

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

<b>Ascite</b>	<b>N</b>	<b>%(n=203)</b>	<b>%(n=202)</b>
Ausente	115	56,7	56,9
Pequeno volume	9	4,4	4,5
Volumosa	78	38,4	38,6
<b>Total</b>	<b>202</b>	<b>99,5</b>	<b>100,0</b>
Dados não disponíveis	1	0,5	
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>	

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

<b>Albuminemia</b>	<b>N</b>	<b>%(n=203)</b>	<b>%(n=184)</b>
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
<b>Total</b>	<b>184</b>	<b>90,6</b>	<b>100,0</b>
Dados não disponíveis	19	9,4	
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>	

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

<b>Bilirrubinemia*</b>	<b>N</b>	<b>%(n=203)</b>	<b>%(n=197)</b>
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
<b>Total</b>	<b>197</b>	<b>97,0</b>	<b>100,0</b>
Dados não disponíveis	6	3,0	
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>	

\*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.**

<b>Atividade de Protrombina</b>	<b>N</b>	<b>%(n=203)</b>	<b>%(n=201)</b>
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
<b>Total</b>	<b>201</b>	<b>99,0</b>	<b>100,0</b>
Dados não disponíveis	2	1,0	
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>	



#### 4.6.2 Doadores e enxertos

Foram doadores 125 homens (61,6%) e 78 mulheres (38,4%). Esses indivíduos apresentavam idade média de  $39,2 \pm 14,8$  anos, variando de 10 a 71 anos. Apresentavam idade superior a 55 anos, 14,8% dos doadores (Tabelas 13 e 14).

A natremia média desses doadores era de  $147,0 \pm 8,9$  mEq/L, e variou entre 129 e 181 mEq/L. Pelo menos, 97 doadores (44,3%) apresentavam natremia anormal, 28 deles (15,1%) com valores acima de 155 mEq/L. Esses indivíduos estavam sob os cuidados de uma unidade de terapia intensiva, em média, há  $2,8 \pm 2,7$  dias quando foi realizada a cirurgia de captação do fígado. Estavam em uso de uma ou mais catecolaminas vasoativas 38,9% dos doadores (Tabelas 13 e 14).

Os fígados transplantados pesavam, depois de realizada a operação de mesa (Back-Table), entre 650g e 2765g, com média de  $1506 \pm 330$ g. Comparados ao volume estimado do fígado normal (VEFN) para peso e altura dos respectivos receptores, os enxertos representavam entre 55% e 217% desses valores (média de 1,14 gramas de enxerto por mililitro de VEFN) (Tabela 13).

Os cirurgiões que realizaram as operações de captação desses enxertos relataram algum grau de esteatose em 12,8% deles (Tabela 14).

**TABELA 13 – Características dos doadores, receptores e dos enxertos transplantados.**

Fonte	Característica	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
Doadores	Idade (anos)	202	10	71	39,2	14,8
	Sódio (mEq/L)	186	129	181	147,0	8,9
	GGT <sup>a</sup>	195	5	866	46,3	80,0
	Tempo CTI <sup>b</sup> (dias)	195	1	16	2,8	2,7
Receptores	Superfície corporal(m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	200	1,33	2,48	1,90	0,21
	VEF (ml) <sup>d</sup>	200	917	1735	1330,3	154,6
Enxertos	Peso do enxerto (g)	200	650	2765	1506,2	330,2
	Enxerto/VEFN (g/100ml) <sup>e</sup>	197	55	217	113,8	26,7
	Enxerto/Receptor(g/100g) <sup>f</sup>	200	0,842	3,867	1,999	5,441
	TIF (minutos) <sup>g</sup>	203	183	1188	568,5	184,2

<sup>a</sup>Unidades de medida e valores de referência amplamente variados entre os centros onde os exames foram realizados (onde estavam os doadores); dados não analisados; <sup>b</sup>Tempo que os doadores permaneceram no centro de tratamento intensivo, antes da realização da operação de retirada do enxerto; <sup>c</sup>Superfície corporal do receptor  $((\text{peso} * \text{altura}/3600)^{0,5})$ ; <sup>d</sup>Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor  $(706,2 * \text{Superfície corporal (m}^2) + 2,4)$ ; <sup>e</sup>Proporção (dado em percentual) entre o peso do enxerto transplantado (g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (ml); <sup>f</sup>Proporção entre o peso do enxerto transplantado (g) e o peso do receptor (100g); <sup>g</sup>Tempo de isquemia fria, medido entre os momentos do pinçamento vascular no doador e da reperusão venosa portal do enxerto no receptor. GGT: Gama-glutamil transpeptidase; CTI: Centro de tratamento intensivo; VEF: Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor; TIF: Tempo de isquemia fria.

**TABELA 14 – Distribuição dos transplantes quanto às características dos doadores e dos enxertos.**

Fonte	Característica	Total (n)	Subgrupo (n)	Subgrupo (%)
Doador	Idade > 55 anos	202	30	14,8
	Sódio entre 146 e 165mEq/L	186	90	44,3
	Sódio > 165mEq/L	186	7	3,4
	Sódio > 155mEq/L	186	28	15,1
	Internação na UTI > 4 dias	195	52	26,7
	Uso de catecolaminas*	198	79	38,9
Enxerto	Esteatose presente**	203	26	12,8
	TIF > 720 minutos***	203	49	24,1

\*Doadores que estavam em uso de pelo menos uma catecolamina vasoativa no momento da operação de retirada do enxerto; \*\*Esteatose presente no enxerto, segundo avaliação macroscópica do cirurgião que realizou a operação de retirada do órgão; \*\*\* Tempo de isquemia fria medido entre os momentos do pinçamento vascular no doador e da reperusão venosa portal do enxerto no receptor; TIF: Tempo de isquemia fria.

Os fígados transplantados foram submetidos a isquemia fria por tempo (medido entre os momentos do pinçamento vascular no doador e da reperusão venosa portal do enxerto no receptor) que variou entre 183 e 1188 minutos (média de 568 minutos). O tempo de isquemia fria foi superior a 720 minutos em 49 pacientes (24,1% do total) (Tabelas 13 e 14).

#### 4.6.3 Operação do transplante

A operação do transplante hepático durou entre 150 e 780 minutos (média de  $360,8 \pm 98,3$  minutos). Foram administradas durante o transplante, em média,  $6,7 \pm 5,3$  unidades de concentrado de hemácias (variando entre 0 e 30 unidades) (Tabela 15). A reconstrução da via biliar foi realizada através de hepaticojejunostomia em 14 pacientes (6,9%); nos outros 189 pacientes (93,1%), a via biliar foi reconstruída através de anastomose colédoco-coledociana.

**TABELA 15 – Características das operações do transplante hepático.**

<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-Padrão</b>
Duração (minutos)	203	150	780	360,8	98,3
C. Hemácias*	203	0	30	6,7	5,3

\*Número de unidades (300ml) de concentrado de hemácias transfundidos durante a operação do transplante hepático.

#### 4.6.4 Evolução dos enxertos

A evolução bioquímica nos primeiros quatro dias pós-operatórios está resumida na tabela 16 e na figura 1.

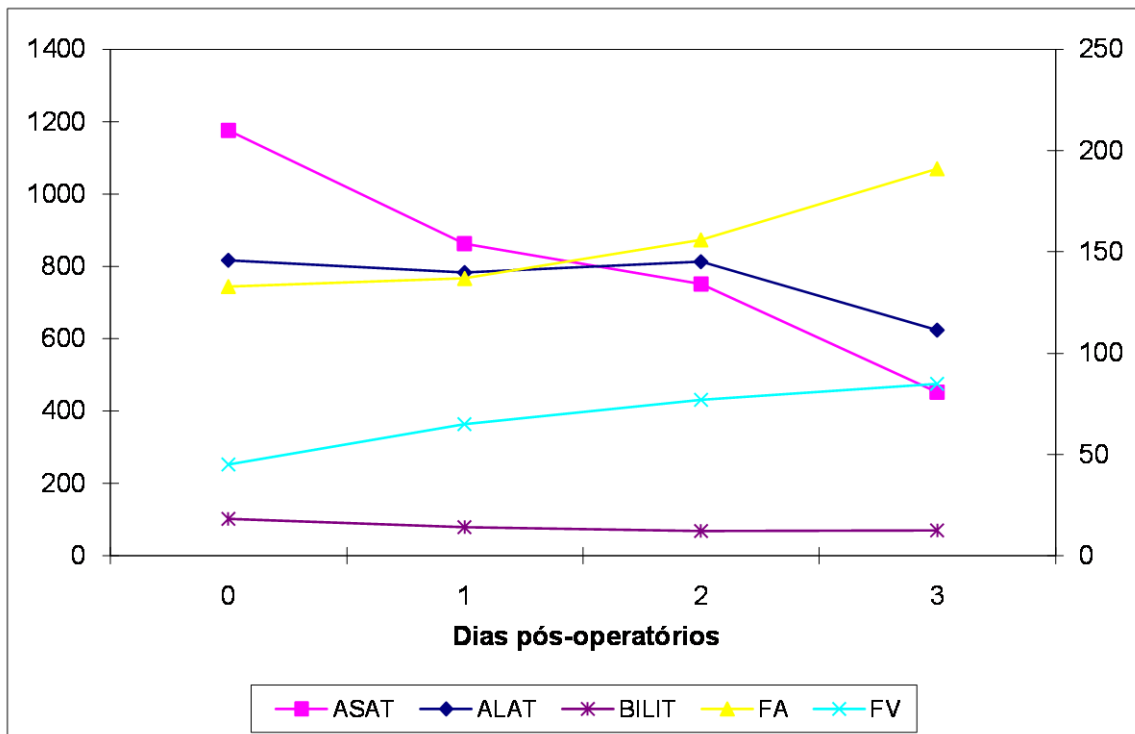
**TABELA 16 – Valores encontrados para variáveis bioquímicas dos pacientes nos primeiros quatro dias após o transplante hepático.**

Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
ASAT Dia 0	203	118	7210	1176,4	1285,5
ASAT Dia 1	203	62	6784	862,8	1101,4
ASAT Dia 2	202	31	10000	751,1	1191,0
ASAT Dia 3	200	28	8548	452,4	767,0
ALAT Dia 0	203	82	5420	816,6	769,2
ALAT Dia 1	203	65	4510	782,2	840,3
ALAT Dia 2	202	41	5820	812,4	991,5
ALAT Dia3	200	23	4060	623,7	810,8
Bilirrubina Dia 0	201	0,5	43.9	5,7	4,5
Bilirrubina Dia 1	202	0,3	22.2	4,5	4,2
Bilirrubina Dia 2	201	0,2	23.8	3,8	4,4
Bilirrubina Dia 3	192	0,5	30.1	3,9	4,4
FA Dia 0	193	4	982	133,2	120,7
FA Dia 1	195	19	916	137,5	128,4
FA Dia 2	190	19	1004	156,3	143,6
FA Dia 3	187	20	886	191,5	162,3
FV Dia 0	203	11	100	45,9	20,4
FV Dia 1	203	12	100	65,6	27,1
FV Dia 2	203	16	100	76,7	25,5
FV Dia 3	195	25	100	85,8	19,7

ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L); ALAT: Alanina aminotransferase (U/L); Bilirrubina: Bilirrubina total (mg/dl); FA: Fosfatase alcalina (U/L); FV: Atividade de fator V da coagulação (%). Dia 0: Dia do transplante; Dia 1: primeiro dia pós-operatório; Dia 2: segundo dia pós-operatório; Dia 3: Terceiro dia pós-operatório; DP: Desvio padrão da média.

A evolução dos valores médios encontrados para ASAT, ALAT, bilirrubina total, fosfatase alcalina e atividade de fator V da coagulação, nos primeiros quatro dias após o transplante, está representada na figura 1.

**FIGURA 1 - Evolução dos valores médios de variáveis bioquímicas nos primeiros quatro dias após o transplante hepático.**



ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L; eixo da esquerda); ALAT: Alanina aminotransferase (U/L; eixo da esquerda); BILIT: Bilirrubina total (mg/dl; eixo da direita); FA: Fosfatase alcalina (U/L; eixo da direita); FV: Atividade de fator V da coagulação (%; eixo da direita).

O pico médio, entre os valores encontrados nos primeiros sete dias após o transplante, para ASAT e ALAT foi de  $1412 \pm 1607$  UI/ml e  $1087 \pm 1067$  UI/ml, respectivamente (Tabela 17). Esses valores máximos ocorreram, mais freqüentemente, no dia do transplante (Tabela 18). O pico de ASAT e ALAT aconteceu no dia do transplante em 75% e 56% dos casos, respectivamente. O pico de ASAT e ALAT ultrapassou 5000 UI/ml em 9 e 2 casos, respectivamente.

Não ocorreram casos de não função primária do enxerto.

Ocorreram 3 casos (1,5%) de trombose da artéria hepática. A pesquisa dessa complicação foi realizada sistematicamente por meio de dopplersonografia do enxerto.

O pico da bilirrubina, entre os valores encontrados nos primeiros sete dias após o transplante, alcançou em média  $7,0 \pm 5,8$  mg/dL (Tabela 17). Esses valores máximos ocorreram mais freqüentemente no dia do transplante (Tabela 18). Em 70% dos casos, o pico da bilirrubina ocorreu antes do segundo dia pós-operatório.

**TABELA 17 – Valores máximos (picos) de variáveis bioquímicas, encontrados nos primeiros sete dias após o transplante.**

	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão
Pico ASAT	203	118	10000	1411,9	1606,9
Pico ALAT	203	98	5820	1087,0	1066,7
Pico Bilirrubina	203	0,6	43,9	7,0	5,8
Pico Creatinina	202	55	738	163,8	119,3
Pico Potássio	202	3,8	6,9	4,8	0,5

ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L); ALAT: Alanina aminotransferase (U/L); Bilirrubina: Bilirrubina total (mg/dl); Creatinina: Creatininemia (mmol/L); Potássio: Calemia (mmol/L).

**TABELA 18 – Dia de ocorrência dos valores máximos (picos) de variáveis bioquímicas, encontrados nos primeiros sete dias após o transplante.**

	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Moda
Dia do pico ASAT	203	0	4	0,4	0,9	0	0
Dia do pico ALAT	203	0	7	0,9	1,1	0	0
Dia do pico Bilirrubina	203	0	7	1,4	2,2	0	0
Dia do pico Creatinina	202	0	7	2,3	2,4	1	0
Dia do pico Potássio	202	0	7	2,4	1,9	1	2

ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L); ALAT: Alanina aminotransferase (U/L); Bilirrubina: Bilirrubina total (mg/dl); Creatinina: Creatininemia (mmol/L); Potássio: Calemia (mmol/L).

A atividade do fator V da coagulação apresentou-se, em média, progressivamente mais elevada à medida que se afastava da data da realização do transplante. Seus valores foram, em média, 46%, 66%, 77% e 86%, respectivamente, no dia do transplante, primeiro, segundo, e terceiro dias pós-

operatórios (Tabela 16). A atividade do fator V normalizou-se (ultrapassou 80%), antes do final da primeira semana de transplante, em 94,5% dos casos.

#### 4.6.5 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 havia 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)

As doses de fluconazol administradas nos dois primeiros dias (D0 e D1) após o transplante de fígado foram constantes em 154 pacientes: 120 não receberam fluconazol, 2 receberam 200mg por dia, 32 receberam 400mg por dia. Outros 46 pacientes receberam doses diferentes de fluconazol nos dias 0 e 1. Assim, entre os pacientes que receberam fluconazol, 34 usaram doses constantes e 46 usaram doses diferentes nos dias 0 e 1.

A quantidade total de fluconazol administrada nos dias 0 e 1 está explicitada na tabela 20.

**TABELA 20 – Distribuição dos pacientes segundo a dose total de fluconazol administrada nos dois primeiros dias após o transplante de fígado.**

Dose total de fluconazol (mg)*	N	% (n=203)	% (n=200)
0	120	59,1	60,0
50	1	0,5	0,5
100	2	1,0	1,0
200	7	3,4	3,5
400	32	15,8	16,0
500	1	0,5	0,5
600	4	2,0	2,0
800	32	15,8	16,0
1200	1	0,5	0,5
Desconhecida	3	1,5	

\*Soma das quantidades de fluconazol administradas durante os primeiros dois dias após o transplante de fígado (D0 e D1), em miligramas.



## 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 21).

**TABELA 21 – Quantidade de tacrolimus administrada nos primeiros quatro dias após o transplante.**

<b>Dia</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
Dia 0*	203	0,021	0,137	0,064	0,017
Dia 0**	203	0,042	0,274	0,128	0,035
Dia 1**	203	0	0,170	0,109	0,038
Dia 2**	203	0	0,210	0,089	0,051
Dia 3**	198	0	0,260	0,083	0,055

\* 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 0,10mg/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 22).

**TABELA 22 – Distribuição dos casos quanto à quantidade de tacrolimus administrada na primeira dose no dia do transplante (Dia 0)\*.**

<b>Dose de tacrolimus (mg/Kg/dose)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
0.05 a 0.10	160	78,8
< 0.05	38	18,7
> 0.10	5	2,5
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>

\*Quantidade de tacrolimus recomendada pelo fabricante, para o primeiro dia de uso após transplante de fígado, é de 0,10 a 0,20mg/Kg/dia, dividida em duas doses, ou 0,05 a 0,10mg/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 enquanto 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  $0,109 \pm 0,038$ mg/Kg/dia e  $0,089 \pm 0,051$  mg/Kg/dia e  $0,083 \pm 0,055$  mg/Kg/dia, respectivamente (Tabela 21).

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 23).

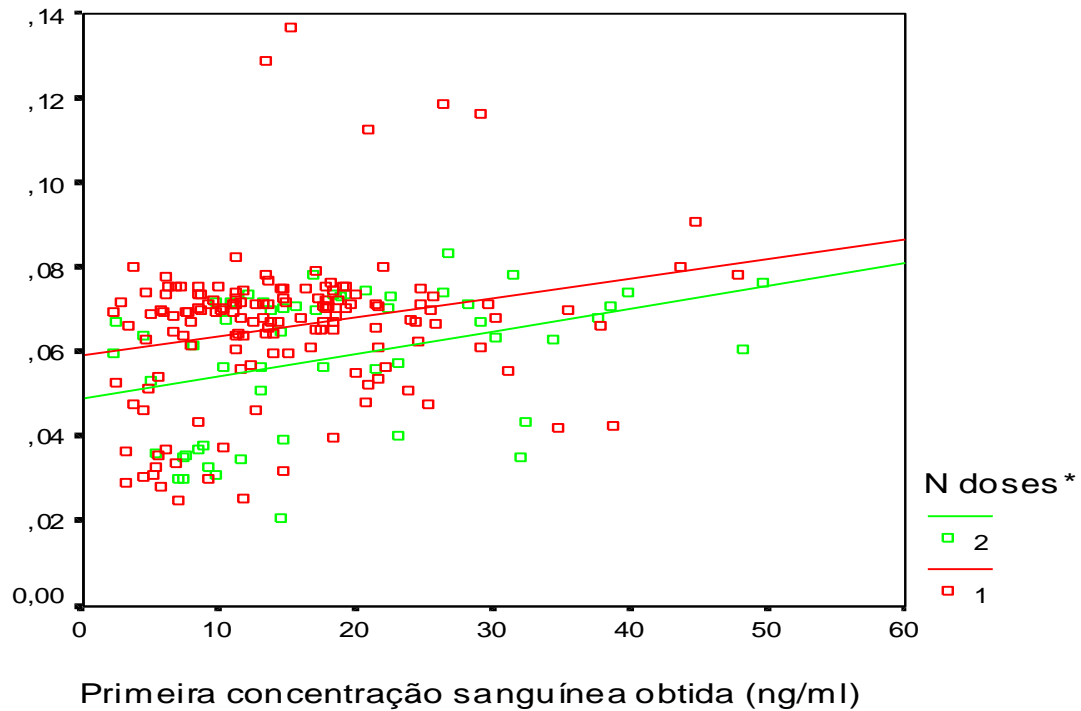
**TABELA 23 – Concentração sanguínea residual de tacrolimus (ng/ml) nos dias 1 a 4 após o transplante.**

<b>Dia</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
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

ng/mL: nanogramas por mililitro.

A primeira concentração residual observada correlacionou-se ( $p < 0,001$ ) fracamente (coeficiente de correlação de Spearman igual a 0,245) com a dose inicial administrada, conforme pode ser observado na figura 2.

**FIGURA 2 – 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 = 0,245 ( $p < 0,001$ ).

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

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

## 5.2 Ocorrência de concentrações residuais elevadas de tacrolimus

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

**TABELA 24 – Distribuição dos casos quanto ao dia pós-operatório em que ocorreu a primeira concentração sanguínea residual de tacrolimus elevada (>20ng/ml).**

	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Σ%(n=203)</b>	<b>Σ%(n=134)*</b>
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	
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>		

\*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 24) (Figura 3).

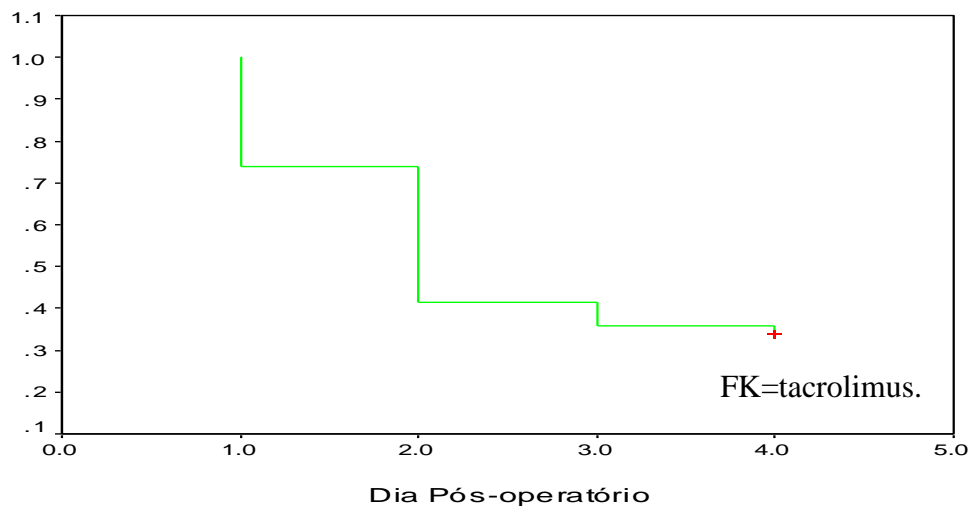
O risco de ocorrência de concentração residual de tacrolimus superior a 20 ng/ml foi maior no primeiro e segundo dias após o transplante, mostrando-se progressivamente menor nos dias subseqüentes (Tabela 25 e Figura 3).

**TABELA 25 – Risco de primeira ocorrência de concentração residual de tacrolimus acima de 20ng/ml de acordo com o dia pós-operatório.**

	<b>Expostos</b>	<b>casos*</b>	<b>Risco(%)</b>
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.

**FIGURA 3 – Gráfico de sobrevida de Kaplan-Meier. Probabilidade acumulada da concentração residual de tacrolimus no sangue permanecer inferior a 20ng/ml.**



As concentrações de tacrolimus medidas no sangue dos pacientes nos dias estudados podem ser classificadas conforme explicitado na Tabela 26.

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 foi 36%. Nesse momento, mais da metade dos pacientes apresentavam concentrações consideradas tóxicas (maior que 20ng/ml).

**TABELA 26 – 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 (34,0)	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 foi 16,1%; nesse momento, a proporção de pacientes que apresentavam concentrações adequadas foi de 60,8%.

A dose inicial de tacrolimus administrada aos pacientes que evoluíram com concentrações sanguíneas 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 27).

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 ( $p<0,001$ ; análise não explicitada em tabelas) e 0,0117mg/Kg/dose menor que os pacientes que apresentaram concentrações adequadas do tacrolimus ( $p<0,001$ ) (Tabela 27).

**TABELA 27 – 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	≤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 média de tacrolimus administrada ao grupo com concentração sanguínea do fármaco “Baixa” versus o grupo com concentração “Adequada”. \*\*\* Valor p para diferença na dose média de tacrolimus administrada ao grupo com concentração sanguínea “Elevada” versus o grupo com concentração “Adequada”. \*\*\*\* Valor p para diferença na dose média de tacrolimus administrada ao grupo com concentração sanguínea “Adequada ou Baixa” versus o grupo com concentração “Elevada”.



Em cada uma das faixas de concentrações sanguíneas de tacrolimus, a frequência com que o imunossupressor foi administrado em doses superiores às recomendadas (0,10mg/Kg/dose) foi 0/62, 2/82 e 3/53, respectivamente, entre os pacientes com concentrações baixa, adequada e elevada) (Tabela 25).

### **5.3 Variáveis associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus entre o primeiro e o quarto dias após o transplante.**

Cento e trinta e quatro pacientes (66% de toda a amostra estudada) apresentaram, pelo menos, uma concentração sanguínea de tacrolimus superior a 20ng/ml. As variáveis associadas à ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus foram identificadas nas análises uni e multivariadas, cujos resultados são explicitados a seguir.

#### **5.3.1 Análise Univariada**

Os pacientes que apresentaram pelo menos uma concentração de tacrolimus elevada, quando comparados aos demais pacientes, receberam enxertos de doadores mais idosos (maior idade média e mais frequentemente com idade acima de 55 anos; respectivamente,  $p=0,0130$  e  $p=0,0005$ ), foram transfundidos com maiores volumes de concentrados de hemácias durante o transplante ( $p=0,0440$ ), receberam maior quantidade média de tacrolimus (em mg/dose) no dia do transplante ( $p=0,0130$ ), apresentaram menor atividade de fator V nos dias 1, 2 e 3 ( $p=0,0030$ ,  $p=0,0010$  e  $p=0,0040$ , respectivamente), bem como normalização da atividade do fator V da coagulação mais tardiamente após o

transplante ( $p=0,0090$ ). A dose total média de fluconazol administrada nos dias 0 e 1 foi maior entre os pacientes que apresentaram concentrações de tacrolimus acima de 20ng/ml ( $p=0,0140$ ). O pico da calemia foi menor entre esses pacientes ( $p=0,0080$ ). (Tabela 28).

A tabela 29 lista as características clínicas e laboratoriais que diferiam os pacientes que apresentaram pelo menos uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml dos demais, com nível de significância de pelo menos 80% (valor  $p \leq 0,20$ ). O resultado completo dessa análise (para todas as variáveis) está disponível no anexo 4.

**TABELA 28: Comportamento de variáveis analisadas\* segundo a ocorrência de pelo menos uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml entre os dias 1 e 4 após o transplante. Análise univariada.**

Variável	CR**	CR***	P
	$\leq 20\text{ng/ml}$	$>20\text{ng/ml}$	(bi-caudal)
Idade do doador ( $\leq 55 / >55$ anos)	65/3	107/27	0,0005 <sup>b</sup>
Atividade fator V no dia 2 (%)	84,33	72,71	0,0010 <sup>a</sup>
Atividade fator V no dia 3 (%)	90,97	83,14	0,0040 <sup>a</sup>
Pico da calemia (mEq/l)	5,0	4,8	0,0080 <sup>a</sup>
Dia pós-operatório da normalização do FV <sup>1</sup>	2,33	4,24	0,0090 <sup>a</sup>
Idade do doador (anos)	35,9	40,9	0,0130 <sup>a</sup>
FK <sup>2</sup> (mg/dose) no dia 0	4,56	5,14	0,0130 <sup>a</sup>
Dose de imidazólico no dia 0 +1 (mg)	149	258	0,0140 <sup>a</sup>
Atividade fator V no dia 1 (%)	71,32	62,60	0,0030 <sup>a</sup>
Concentrado hemácias <sup>3</sup> (unidades de 300ml)	5,78	7,22	0,0440 <sup>a</sup>
Dia do pico de ASAT (DPO)	0,29	0,53	0,0550 <sup>a</sup>
Duração internação do doador no CTI <sup>4</sup> (dias)	3,33	2,56	0,0560 <sup>a</sup>
FK <sup>2</sup> (mg/Kg/dose) no dia 0	0,061	0,066	0,0640 <sup>a</sup>
Fosfatase alcalina no dia 2 (U/l)	183	143	0,0690 <sup>a</sup>
Dia do pico da calemia (DPO)	2,04	2,57	0,0790 <sup>a</sup>
Dose de imidazólico no dia 0 <sup>5</sup> (mg/dia)	61,8	103,0	0,0800 <sup>a</sup>
Atividade fator V do Dia 0 (%)	49,35	44,09	0,0820 <sup>a</sup>
ASAT no dia 2 (U/l)	550	855	0,0850 <sup>a</sup>
ASAT no dia 3 (U/l)	324	520	0,0860 <sup>a</sup>
Uso de imidazólico no dia 0 <sup>5</sup> (Sim/Não)	11/57	34/98	0,1040 <sup>b</sup>

Peso do receptor (Kg)	75,0	78,7	0,1050 <sup>a</sup>
Creatininemia pré-transplante (mEq/L)	105,8	86,5	0,1050 <sup>a</sup>
FK <sup>2</sup> (mg/dia) no dia 0	5,72	6,35	0,1080 <sup>a</sup>
AP <sup>6,8</sup> (pontos Child-Pugh) (1/2/3)	47/9/13	75/22/35	0,1100 <sup>c</sup>
AP <sup>7,8</sup> (>50% vs ≤50%)	47/22	75/57	0,1110 <sup>b</sup>
ALAT no dia 2 (U/l)	669	887	0,1160 <sup>a</sup>
Superfície corporal do receptor (m <sup>2</sup> )	1,87	1,92	0,1670 <sup>a</sup>
Pico de ALAT (U/l)	943	1161	0,1670 <sup>a</sup>
ALAT no dia 3 (U/l)	522	677	0,1730 <sup>a</sup>
Uso aminos vasoativas no doador(Sim/Não) <sup>9</sup>	22/44	57/75	0,1740 <sup>b</sup>
Esteatose do enxerto <sup>10</sup> (Sim/Não)	6/63	20/114	0,1750 <sup>b</sup>
Tempo de isquemia fria <sup>11</sup> (≤720 / >720 min.)	56/13	36/98	0,1870 <sup>b</sup>
Duração do transplante <sup>12</sup> (minutos)	348	367	0,1880 <sup>a</sup>
Peso do enxerto/SLV <sup>13</sup> (g/100ml)	117,7	111,9	0,1900 <sup>a</sup>
Atividade Protrombina pré-transplante (AP)	59,6	55,7	0,2070 <sup>a</sup>

Os valores listados representam médias ou frequências segundo o tipo de variável, contínua, dicotômica ou discreta. \*Resultados parciais da análise univariada; foram listadas as variáveis que apresentaram valor  $p \leq 0,20$  para a diferença entre os dois grupos estudados; a lista completa dessa análise está disponível no anexo 4. \*\*Grupo de pacientes que apresentaram todas as concentrações de tacrolimus até 20ng/ml (n=69). \*\*\*Grupo de pacientes com pelo menos uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml (n=134). <sup>a</sup>teste t de Student; <sup>b</sup>Qui-quadrado de Pearson; <sup>c</sup>Teste exato de Fisher. <sup>1</sup>Dia pós-operatório em que ocorreu a atividade de fator V da coagulação ultrapassou 80%; <sup>2</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia do transplante; <sup>3</sup>Número de unidades de 300ml de concentrados de hemácias transfundidos durante a operação do transplante; <sup>4</sup>Tempo que os doadores permaneceram no centro de tratamento intensivo, antes da realização da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>5</sup>Quantidade total de derivado imidazólico administrado (e se administrado ou não) no dia do transplante; <sup>6</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável ordinal); <sup>7</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável dicotômica); <sup>8</sup>Atividade de protrombina do receptor medida antes da realização do transplante, em %; <sup>9</sup>Doadores que estavam em uso de pelo menos uma catecolamina vasoativa no momento da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>10</sup>Esteatose presente no enxerto, segundo avaliação macroscópica do cirurgião que realizou a cirurgia de retirada do órgão; <sup>11</sup>Tempo de isquemia fria, medido entre os momentos do pinçamento vascular no doador e da reperfusão venosa portal do enxerto no receptor; <sup>12</sup>Duração da operação do transplante hepático; <sup>13</sup>Proporção (dado em percentual) entre o peso de enxerto transplantado (g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (ml). SLV: *Standard Liver Volume* (Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor (706.2 \* Superfície corporal (m<sup>2</sup>) + 2.4)). ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L); ALAT: Alanina aminotransferase (U/L); Dia 0: Dia do transplante; DPO: dia pós-operatório; AP: Atividade de protrombina no receptor no pré-transplante.

### 5.3.2 Análise multivariada

As variáveis que apresentaram, na análise univariada, pelo menos, 80% de probabilidade de associação à ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus, e que estavam disponíveis no momento da administração da dose

inicial do imunossupressor, foram incluídas na análise multivariada por regressão logística.

As variáveis associadas, de modo independente, à ocorrência de pelo menos uma concentração de Tacrolimus acima de 20ng/ml estão listadas na tabela 29.

**TABELA 29: Variáveis associadas à ocorrência de pelo menos uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml entre os dias 1 e 4 após o transplante. Análise multivariada.\***

Variável	Valor p
Idade do doador ( $\leq 55$ / $> 55$ anos)	0,004
FK <sup>1</sup> (mg/dose) no dia 0	0,004
Dose de imidazólico <sup>2</sup> nos dias 0 + 1 (mg)	0,006
Duração internação <sup>3</sup> do doador na UTI (dias)	0,046

\*Resultados parciais da análise multivariada; foram listadas apenas as variáveis que apresentaram valor p menor que 0,05 para a diferença entre os dois grupos estudados; a lista completa dessa análise está disponível no anexo 5. <sup>1</sup>Quantidade de Tacrolimus administrada no dia em que o transplante foi realizado; <sup>2</sup>Soma da quantidade de fluconazol administrada ao paciente nos dois primeiros dias após o transplante (dia 0 e dia 1); <sup>3</sup>Duração, em dias, da internação de doador em unidade de terapia intensiva, antes da realização da captação do fígado.

Destacaram-se como preditores independentes da ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus a idade do doador maior que 55 anos, a dose total de fluconazol administrada nos dias 0 e 1, a dose de tacrolimus administrada no dia em que o transplante foi realizado e a duração da internação do doador na unidade de terapia intensiva.

A direção e a intensidade do efeito dessas variáveis no risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus estão explicitadas na Tabela 30.

Pacientes receptores de enxertos captados de doadores com idade superior a 55 anos apresentaram risco de evoluírem com concentrações elevadas de tacrolimus 9,4 vezes maior que aqueles que recebem enxertos de doadores mais jovens, controladas todas as outras variáveis intervenientes.

**TABELA 30: Direção, significância e intensidade da associação das variáveis à ocorrência de, pelo menos, uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml nos dias 1 a 4 após o transplante.\***

$\Delta$ Variáveis <sup>1</sup>	B	SE	Wald	P	Exp( $\beta$ )	IC <sub>95%</sub> Exp( $\beta$ )	
						Min	Max
Idade do doador (>55 anos)	2,243	0,78	8,3	0,004	9,426	2,043	43,496
FK <sup>2</sup> no dia 0 ( $\Delta$ 1mg/dose)	0,340	0,12	8,4	0,004	1,405	1,110	1,777
Dose de imidazólico nos dias 0 + 1 <sup>3</sup> ( $\Delta$ 200mg nos dias 0 e/ou 1)	0,400	0,20	7,5	0,006	1,492	1,008	2,228
Duração internação do doador na UTI <sup>4</sup> ( $\Delta$ 1 dia)	-0,118	0,06	4,0	0,046	0,889	0,792	0,998
Constante	1,095	0,93	1,4	0,241	2,989		

\*Resultados da análise multivariada; foram listadas apenas as variáveis que apresentaram valor p menor que 0,05 para a diferença entre os dois grupos estudados. <sup>1</sup>Direção e unidade da variação para a qual o risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus é descrita. <sup>2</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia em que o transplante foi realizado. <sup>3</sup>Soma da quantidade de Fluconazol administrada ao paciente nos dois primeiros dias após o transplante (dia 0 e dia 1). <sup>4</sup>Duração, em dias, da internação de doador em unidade de terapia intensiva, antes da realização da captação do fígado. B: Valor beta. SE: Erro padrão. P: valor p para a influência da variável na capacidade explicativa do modelo. Exp( $\beta$ ): exponencial do valor beta; corresponde ao risco relativo para o evento (concentração de tacrolimus >20ng/ml) determinado pela variável. IC<sub>95%</sub> Exp( $\beta$ ): Intervalo de confiança de 95% do Exp( $\beta$ ). Min: limite inferior do intervalo de confiança de 95%. Max: limite superior do intervalo de confiança de 95%.

Cada dia de internação do doador na unidade de terapia intensiva reduziu o risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus em 1,12 vezes (1/0,889); ou em 1,42 vezes  $\{1/[\exp(3 \cdot -0.118)]\}$  para cada três dias de internação do doador na UTI, também controladas todas as outras variáveis intervenientes reconhecidas na análise.

Do mesmo modo, cada 1mg de Tacrolimus por dose administrada no dia do transplante, independentemente do efeito de outras variáveis intervenientes,

aumentou o risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus em 1,11 vezes (ou em 11%).

Finalmente, cada 200mg de fluconazol administrados nos dias 0 e/ou 1 implicaram em um aumento de 49,2% no risco de ocorrência de concentrações elevadas de Tacrolimus.

#### **5.4 Variáveis associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus no primeiro ou segundo dia após o transplante.**

A concentração sanguínea residual de tacrolimus ultrapassou 20ng/ml, no primeiro ou no segundo dia após o transplante em 119 (59%) dos 203 pacientes estudados. Esses pacientes representam 89% dos 134 casos que apresentaram pelo menos uma concentração elevada de tacrolimus (Tabela 24). O risco de ocorrência de concentração de tacrolimus elevado foi maior no segundo quando comparado com o primeiro dia (53/203 vs 66/150) conforme evidencia a Tabela 25.

A análise dos marcadores do risco de ocorrência do evento estudado (concentração elevada de tacrolimus) para esse período de maior risco (dias 1 e 2) gerou os resultados apresentados a seguir.

##### **5.4.1 Análise univariada**

Na tabela 31 estão listadas as variáveis clínicas e laboratoriais que apresentaram diferença estatística, com nível de significância de pelo menos 80%, entre os grupos de pacientes que evoluíram com e sem concentrações elevadas

de tacrolimus nos dois primeiros dias após o transplante. O resultado completo dessa análise (para todas as variáveis) está disponível no anexo 6.

O grupo de pacientes que evoluiu com concentrações elevadas de tacrolimus recebeu enxertos proporcionalmente menores (considerado o volume estimado do fígado normal em relação ao peso e à altura do receptor) ( $p=0,0190$ ), captados de doadores mais velhos ( $p=0,0320$  e  $p=0,0360$ , respectivamente, para a variável dicotômica e contínua). A atividade de fator V da coagulação no plasma foi mais baixa, nesses pacientes, nos dias 1, 2 e 3 ( $p=0,005$ ,  $p=0,001$  e  $p=0,003$ , respectivamente) e normalizou-se mais tardiamente ( $p=0,012$ ).

**TABELA 31 – Comportamento de variáveis analisadas\* segundo a ocorrência de pelo menos uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml nos dias 1 ou 2 após o transplante. Análise univariada.**

Variável	NR** ≤ 20ng/ml	NR*** >20ng/ml	P (bi-caudal)
Atividade de fator V no dia 2 (%)	83,5	71,8	0,0010 <sup>a</sup>
Atividade de fator V no dia 3 (%)	90,5	82,5	0,0030 <sup>a</sup>
FK <sup>1</sup> (mg/dose) no dia 0	4,6	5,2	0,0030 <sup>a</sup>
Atividade de fator V no dia 1 (%)	71,8	61,1	0,0050 <sup>a</sup>
Dia pós-operatório da normalização do FV <sup>2</sup>	2,5	4,4	0,0120 <sup>a</sup>
Pico da calemia (mEq/l)	4,9	4,8	0,0130 <sup>a</sup>
FK <sup>1</sup> (mg/Kg/dose) no dia 0	0,061	0,067	0,0160 <sup>a</sup>
Peso do enxerto/SLV <sup>3,4,5</sup> (gr/ml%)	129,6	109,9	0,0190 <sup>a</sup>
Idade do doador (≤55 / >55 anos)	76/7	96/23	0,0320 <sup>b</sup>
Dose de imidazólico <sup>6</sup> no dia 0 + 1 (mg)	166,9	259,0	0,0340 <sup>a</sup>
Idade do doador (anos)	36,7	41,0	0,0360 <sup>a</sup>
FK <sup>1</sup> (mg/dia) no dia 0	5,7	6,5	0,0440 <sup>a</sup>
Fosfatase alcalina no dia 3 (U/l)	222	170	0,0480 <sup>a</sup>
SLV <sup>4</sup> (ml)	1304	1348	0,0510 <sup>a</sup>
Dia do pico da ASAT (DPO)	0,31	0,55	0,0510 <sup>a</sup>
Uso aminas vasoativas no doador(Sim/Não) <sup>7</sup>	25/54	54/65	0,0530 <sup>b</sup>
Encefalopatia <sup>8</sup> (presente vs ausente)	22/62	18/100	0,0550 <sup>b</sup>
Peso do receptor (Kg)	75,1	79,1	0,0650 <sup>a</sup>
ASAT no dia 3 (U/l)	337	536	0,0690 <sup>a</sup>
Duração internação do doador no CTI <sup>9</sup> (dias)	3,2	2,5	0,0790 <sup>a</sup>
Superfície corporal do receptor (m <sup>2</sup> )	1,87	1,93	0,0810 <sup>a</sup>

ASAT no dia 2 (U/l)	581	872	0,0880 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 0 (%)	48,7	43,9	0,0990 <sup>a</sup>
Dose de imidazólico <sup>6</sup> no dia 0 (mg/dia)	67,5	104,3	0,1180 <sup>a</sup>
Creatininemia pré-transplante	102,8	86,4	0,1220 <sup>a</sup>
Idade do receptor (anos)	52,2	50,3	0,1400 <sup>a</sup>
Peso do enxerto <sup>3</sup> (gr)	1549	1476	0,1400 <sup>a</sup>
Pico da ASAT (U/l)	956	1179	0,1420 <sup>a</sup>
Encefalopatia <sup>10</sup> (pontuação Child-Pugh)(1/2/3)	62/17/5	100/13/5	0,1470 <sup>b</sup>
Concentrado hemácias <sup>11</sup> (unidades 300ml)	6,12	7,17	0,1690 <sup>a</sup>
ALAT no dia 2 (U/l)	699	841	0,1730 <sup>a</sup>
Fosfatase alcalina no dia 2 (U/l)	174	144	0,1980 <sup>a</sup>
Natremia do doador (mEq/l)	146	148	0,1990 <sup>a</sup>
FK <sup>1</sup> (mg/Kg/dia) no dia 0	0,076	0,082	0,2010 <sup>a</sup>
Imidazólico <sup>6</sup> no dia 0 (Sim/Não)	15/68	30/87	0,2070 <sup>b</sup>
ASAT Dia 0 (U/l)	1323	1073	0,2080 <sup>a</sup>

Os valores listados representam médias ou frequências segundo o tipo de variável, contínua, dicotômica ou discreta. \*Resultados parciais da análise univariada; foram listadas as variáveis que apresentaram valor  $p \leq 0,20$  para a diferença entre os dois grupos estudados; a lista completa dessa análise está disponível no anexo 6. \*\*Grupo de pacientes que apresentaram todas as concentrações de Tacrolimus até 20ng/ml (n=84). \*\*\*Grupo de pacientes com pelo menos uma concentração de Tacrolimus acima de 20ng/ml (n=119). <sup>1</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia do transplante; <sup>2</sup>Dia pós-operatório em que a atividade de fator V da coagulação ultrapassou 80%; <sup>3</sup>Peso do enxerto após realização da operação de banco (*Back-Table*); <sup>4</sup>SLV: *Standard Liver Volume* (Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor ( $706,2 * \text{Superfície corporal (m}^2) + 2,4$ )); <sup>5</sup>Proporção (dado em percentual) entre o peso de enxerto transplantado (g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (ml); <sup>6</sup>Quantidade total de derivado imidazólico administrado nos dias 0 e 1 após o transplante; <sup>7</sup>Doadores que estavam em uso de pelo menos uma catecolamina vasoativa no momento da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>8</sup>Presença ou ausência de encefalopatia hepática no receptor; <sup>9</sup>Tempo que os doadores permaneceram no centro de tratamento intensivo, antes da realização da operação de retirada do enxerto; <sup>10</sup>Pontuação na escala de Chid-Pugh no item encefalopatia (variável contínua); <sup>11</sup>Número de unidades de 300ml de concentrados de hemácias transfundidos durante a operação do transplante; <sup>a</sup>Valor p do teste T de Student; <sup>b</sup>Valor p do teste Qui-quadrado de Pearson. ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L); ALAT: Alanina aminotransferase (U/L); FV: Atividade de fator V da coagulação (%). Dia 0: Dia do transplante. DPO: dia pós-operatório.

Esses pacientes receberam dose inicial de tacrolimus, em média, 10% maiores que os pacientes que não apresentaram concentrações elevadas de tacrolimus nesse período ( $p=0,0160$ ; dose em mg/Kg/dose) (Tabela 31).

A quantidade total de fluconazol administrada nos dias 0 e 1 foi, em média, maior entre os pacientes que evoluíram com concentrações elevadas de tacrolimus ( $p=0,0340$ ).

A atividade de fator V normalizou-se mais tardiamente nos pacientes que evoluíram com concentrações elevadas de tacrolimus ( $p=0,0120$ ).



### 5.4.2 Análise Multivariada

As variáveis associadas à ocorrência de pelo menos uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml nos dias 1 ou 2, independentemente das demais, são as seguintes: (a) dose de fluconazol administrada no dia 0, (b) proporção peso do enxerto e volume estimado do fígado normal para o receptor, (c) idade do doador, (d) atividade de fator V no dia 0 e (e) dose de tacrolimus administrada no dia em que o transplante foi realizado (Tabela 32).

**TABELA 32: Variáveis associadas à ocorrência de, pelo menos, uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml entre os dias 1 e 2 após o transplante. Análise multivariada.\***

Variável	Valor p
FK <sup>1</sup> (mg/Kg/dose) no dia 0	0,009
Dose de imidazólico no dia 0 <sup>2</sup> (mg/dia)	0,011
Peso do enxerto/SLV <sup>3</sup> (g/100ml)	0,037
Idade do doador (≤55 / >55 anos)	0,039
Atividade de fator V no Dia 0 (%)	0,042

\*Resultados parciais da análise multivariada; foram listadas apenas as variáveis que apresentaram valor p menor que 0,05 para a diferença entre os dois grupos estudados; a lista completa dessa análise está disponível no anexo 7. Valor p: valor p para a influência da variável na capacidade explicativa do modelo. <sup>1</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia do transplante; <sup>2</sup>Quantidade total de fluconazol administrada (mg) no dia do transplante; <sup>3</sup>Proporção (g/100ml) entre o peso de enxerto transplantado (g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (706,2 \* Superfície corporal (m<sup>2</sup>) + 2,4) (ml); Dia 0: Dia do transplante.

### 5.4.3 Modelo de regressão logística

As variáveis listadas na tabela 32 foram selecionadas para a construção de modelo que definisse o risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus nos dois primeiros dias após o transplante.

#### 5.4.4 Características do modelo identificado

As diversas combinações de valores das variáveis preditoras independentes listadas na tabela 32 produzem, sobre o risco de ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus nos dois primeiros dias após o transplante, os efeitos descritos pelos coeficientes  $\beta$  explicitados na tabela 33.

**TABELA 33: Direção, significância e intensidade da associação das variáveis à ocorrência de, pelo menos, uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml nos dias 1 ou 2 após o transplante.\***

Variáveis <sup>1</sup>	B	SE	Wald	P	Exp( $\beta$ )	IC <sub>95%</sub> Exp( $\beta$ )	
						Min	Max
FK <sup>2</sup> ( $\Delta$ 0,01mg/Kg/dose) no dia 0	0,259	0,096	6,742	0,009	1,295	1.177	1,426
Dose de imidazólico no dia 0 <sup>3</sup> ( $\Delta$ 100mg/dia)	0,300	0,100	6,404	0,011	1,350	1.221	1,492
Peso do enxerto/SLV <sup>4</sup> ( $\Delta$ 20g/100ml)	-0,260	0,120	4,350	0,037	0,771	0.683	0,869
Idade do doador <sup>5</sup> ( $\Delta$ para >55 anos)	1,042	0,505	4,263	0,039	2,835	1.711	4,697
Atividade fator V (FV) Dia 0 <sup>6</sup> ( $\Delta$ 20%)	-0,340	0,160	4,147	0,042	0,712	0.607	0,835
Constante	1,657	1,034	2,568	0,109	5,246	-	-

\*Resultados da análise multivariada; foram listadas apenas as variáveis que apresentaram valor p menor que 0,05 para a diferença entre os dois grupos estudados. <sup>1</sup>Entre parênteses está definida a unidade da variável para a qual a variação do risco de ocorrência de concentrações superiores a 20ng/ml foi descrita. <sup>2</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia em que o transplante foi realizado. <sup>3</sup>Quantidade de fluconazol administrada ao paciente no dia do transplante (dia 0); <sup>4</sup>Proporção (g/100ml) entre o peso de enxerto transplantado (g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (706,2 \* Superfície corporal (m<sup>2</sup>) + 2,4) (ml); <sup>5</sup>Receptores de enxertos captados de doadores com idade superior a 55 anos, comparados aos demais receptores; <sup>6</sup>Atividade de fator V da coagulação no sangue de receptores medida no dia 0. B: Valor beta. SE: Erro padrão. P: valor p para a influência da variável na capacidade explicativa do modelo. Exp( $\beta$ ): exponencial do valor beta; corresponde ao risco relativo para o evento (concentração de tacrolimus >20ng/ml) determinado pela variável. IC<sub>95%</sub> Exp( $\beta$ ): Intervalo de confiança de 95% do Exp( $\beta$ ). Min: limite inferior do intervalo de confiança de 95%. Max: limite superior do intervalo de confiança de 95%.

O risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus nos dois primeiros dias após o transplante foi, controladas todas as demais variáveis, 2,835 vezes maior entre pacientes transplantados com enxertos de doadores com mais de 55 anos que os demais.

Para cada 100mg de fluconazol administrado no dia do transplante, o risco de concentração elevada de tacrolimus aumenta 35%, controladas as demais variáveis. Desse modo, pacientes que receberam 200mg de fluconazol apresentaram probabilidade 82% ( $1,3499 \times 1,3499=1,8221$ ) maior de apresentarem concentrações elevadas de tacrolimus que pacientes que não receberam o imidazólico.

Do mesmo modo, cada 0,01mg de tacrolimus por kilograma de peso por dose aumenta o risco em 29,5%.

A redução de 20% na razão (peso do enxerto transplantado) / (volume estimado do fígado normal para o peso e altura do paciente) determina aumento do risco de ocorrência do evento em 29,7% ( $1/0,771=1,297$ ).

Finalmente, para cada redução de 20% na atividade de fator V encontrada na primeira determinação após o transplante, ocorre um aumento de 40,5% ( $1/0,712=1,405$ ) no risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus, controladas todas as demais variáveis.

#### **5.4.5 Validade interna do modelo**

A adequação desse modelo aos dados observados na amostra pode ser expressa na tabela de contingência proposta por Hosmer e Lemeshow<sup>38</sup> (Tabela 34).

Os pacientes, distribuídos em dez subgrupos definidos segundo o risco estimado pelo modelo, são classificados quanto à ocorrência ou não do evento (concentração residual de tacrolimus maior que 20ng/ml).

A distribuição observada dos casos foi comparada, então, ao número esperado para cada casela, considerados a prevalência global do evento e o risco estimado pelo modelo para cada grupo de pacientes.

**TABELA 34: Distribuição de contingência de Hosmer e Lemeshow<sup>38</sup> para modelo de regressão logística (definido na Tabela 33) para predição da ocorrência de concentrações residuais de tacrolimus elevadas nos dias 1 e/ou 2 após o transplante hepático.**

Faixas (decil) de Risco*	Casos com [FK] D1 e [FK] D2 ≤ 20ng/ml		Casos com [FK] D1 e/ou [FK] D2 > 20ng/ml		N
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	12	13,133	7	5,967	19
2	10	11,191	9	7,809	19
3	11	10,113	8	8,887	19
4	11	9,113	8	9,887	19
5	8	8,338	11	10,662	19
6	7	7,398	12	11,602	19
7	6	6,340	13	12,660	19
8	7	5,266	12	13,734	19
9	4	4,077	15	14,923	19
10	2	3,032	20	18,968	22

Qui-Quadrado=2,828; Graus de liberdade=8; Valor p=0.945. [FK] D1: Concentração sanguínea de tacrolimus dosada no dia 1; [FK] D2: Concentração sanguínea de tacrolimus dosada no dia 2. \*Amostra dividida em 10 subgrupos, com número de casos semelhante; o agrupamento nos 10 subgrupos é realizado de acordo com o risco de ocorrência do evento previsto pelo modelo. Observado: Número de casos efetivamente observados na amostra estudada. Esperado: Número de casos previstos pelo modelo, considerado o risco estimado.

Não houve diferença entre os números de casos observados e esperados para as caselas das diferentes faixas de risco da referida tabela de contingência (valor p=0.945). A distribuição dos pacientes entre os dois grupos (com e sem concentrações elevadas de tacrolimus), observada na amostra, foi semelhante àquela prevista pelo modelo de estimativa do risco, em dez diferentes faixas de risco, cada uma delas constituída por cerca de 10% da amostra.

## 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<sup>1, 4, 16</sup>.

Utilizando adequadamente apenas esta variável no cálculo da primeira dose de tacrolimus, é freqüente a ocorrência de concentrações inadequadas<sup>1, 3, 5, 6</sup>.

A freqüente ocorrência de concentrações inadequadas é decorrente do comportamento farmacocinético variável do tacrolimus, o que determina a fraca correlação entre a dose inicial administrada e a concentração obtida no sangue<sup>1, 6</sup>.

É provável que essa variabilidade pode ser explicada, pelo menos em parte, por dados clínicos e laboratoriais disponíveis no momento da prescrição da primeira dose do imunossupressor.

No presente estudo, essas características da farmacocinética do tacrolimus puderam ser confirmadas.

O objetivo principal desse estudo foi identificar variáveis associadas ao comportamento das concentrações sanguíneas do tacrolimus, nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado e, com especial interesse no período de maior risco de ocorrência de concentrações elevadas (nos dois primeiros dias após o transplante<sup>6</sup>), no qual o efeito da dose inicial pode ser mais facilmente isolado.

O interesse em identificar essas variáveis foi o de empregá-las na determinação da dose inicial do fármaco, de modo a reduzir o risco de ocorrência de concentrações inadequadas no sangue, nos primeiros dias após o transplante.

Para cumprir essa função, as variáveis devem estar disponíveis no momento da administração da primeira dose do tacrolimus. Variáveis referentes ao doador, ao enxerto, à operação ou ao receptor antes e até as primeiras horas após o transplante poderiam ser úteis. Embora variáveis necessárias à adequada descrição da amostra tenham sido compiladas, somente os dados clínicos e laboratoriais disponíveis no momento da prescrição da dose inicial foram incluídas nas análises que derivaram a proposição de individualização da dose inicial.

Estudos têm demonstrado que variáveis clínicas com as características previamente definidas podem interferir na velocidade de depuração e no volume de distribuição do tacrolimus e, portanto, na concentração sanguínea obtida após a administração de determinada dose do fármaco<sup>2, 13, 18, 19, 22-25, 28, 29, 31, 32, 35-37, 39</sup>.

No presente estudo atentamos, principalmente, para a ocorrência precoce de concentrações elevadas de tacrolimus no sangue e para as variáveis associadas à ocorrência desse evento.

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.

Além disso, a concentração total do fármaco no sangue parece estar mais bem relacionada à ocorrência de efeitos colaterais do que à ocorrência de rejeição<sup>17, 18, 23</sup>. A rejeição aguda parece estar melhor relacionada às frações do

tacrolimus livre e ligada aos linfócitos<sup>18, 19</sup>. 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<sup>19</sup>.

A estratégia de análise empregada nesse estudo permitiu identificar as variáveis, disponíveis no momento da prescrição da primeira dose, associadas à ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus.

A análise, em separado, dos dois primeiros dias após o transplante, permitiu identificar as variáveis intervenientes relacionadas à ocorrência precoce de concentrações consideradas tóxicas. Nesse período, o risco do evento estudado é maior<sup>6</sup> e a medida da concentração residual de tacrolimus não está disponível ou sua utilização na determinação da dose a administrar é mais complexa porque o estado de equilíbrio ainda não foi atingido<sup>6</sup>. Além disso, a influência da dose inicial na concentração sanguínea nos primeiros dias pode, provavelmente, ser mais facilmente isolada, em comparação à dos dias subsequentes.

Desse modo, estudando separadamente os dias pós-operatórios 1 e 2 e 1 a 4, contribuições para a melhor compreensão da evolução do comportamento farmacocinético do tacrolimus no período pós-operatório imediato do transplante de fígado, bem como para a estimativa mais precisa e individualizada da dose inicial de tacrolimus puderam ser obtidas.

## **6.2 Seleção da Amostra**

Dois terços (203/309) dos transplantes de fígado realizados no Hospital Pontchaillou, 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, é também 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.

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 também excluídos do estudo, pelos seguintes motivos:

(A) Cinco pacientes submetidos a transplantes duplos fígado-rim foram excluídos. Esses pacientes foram submetidos a protocolos de imunossupressão com menores doses de tacrolimus além da associação de outros imunossupressores.



(B) Três pacientes, portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana que receberam drogas antiproteases antiretrovirais, foram também excluídos. 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 do tacrolimus 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 transplantes foram 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 conseqüência, as análises de risco de ocorrência e do momento da ocorrência de concentrações consideradas tóxicas não poderiam ser realizadas. Esses pacientes foram excluídos. Cabe ressaltar que a concentração sanguínea de tacrolimus não é habitualmente determinada nos domingos, na instituição estudada, o que explica parte desses 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 transplantados 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**

#### **6.3.1 Pacientes receptores**

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 masculino<sup>40</sup>.

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 amostra de pacientes transplantados da qual 62,4% é do gênero masculino<sup>41</sup>.

A idade média dos pacientes que constituíram a amostra do presente estudo foi de 51,08 anos.

Na base de dados da ELTR<sup>40</sup>, a maioria dos pacientes transplantados, a partir de 1988, apresentava idade entre 40 e 60 anos. A base de dados da UNOS, para o grupo de 17963 pacientes com 18 anos ou mais transplantados no período compreendido entre 1999 e 2002, a idade média dos receptores foi de 49,89 anos<sup>41</sup>.

Em relação às causas das doenças hepáticas que determinaram a necessidade de transplante hepático, 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 11,8% da amostra.

Embora a cirrose etanólica esteja entre as principais indicações de transplante hepático na maioria das casuísticas modernas, 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 França<sup>42</sup>.

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 17,14% e 27,38% dos casos, respectivamente. Em 4,66% dos casos ambas essas condições estavam presentes<sup>41</sup>.

Na região da Bretanha, incluindo sua capital Rennes onde o estudo foi realizado, o alcoolismo é uma doença muito freqüente, o que provavelmente contribuiu para a ocorrência dessa doença, na amostra estudada, em prevalência maior que a 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 freqüência 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 os anos de 1988 e 2003, os tumores hepáticos foram responsáveis por 13,17% das indicações de transplante do fígado. Nesse mesmo período, o hepatocarcinoma foi responsável por não mais que 10% das indicações de transplante hepático a cada ano<sup>40</sup>.

A elevada proporção de pacientes transplantados por hepatocarcinoma na amostra desse estudo pode ser explicada por dois motivos. O Serviço de Cirurgia Hepatobiliar de Rennes constitui centro de referência para o tratamento de tumores hepáticos, recebendo pacientes de várias regiões da França e de outros países, especialmente no período do estudo. Nessa época, 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<sup>43, 44</sup>.

Em todos os pacientes da amostra ora 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 transplante<sup>40</sup>.

Essa diferença provavelmente se deve à maior proporção entre os pacientes transplantados na experiência rennense com o diagnóstico de hepatocarcinoma.

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.

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, favorecendo a detecção de possíveis diferenças no comportamento farmacocinético do tacrolimus em pacientes com diferentes graus de disfunção hepatocelular (e alterações da fisiologia a elas associadas). Em outras palavras, a probabilidade de erro tipo I (não detectar uma diferença que, na verdade, existe) fica reduzida.

### **6.3.2 Doadores e enxertos**

As características dos doadores e dos enxertos empregados constituem variáveis potencialmente explicativas da variabilidade farmacocinética do tacrolimus, conforme ressaltado na revisão da literatura<sup>2, 13, 22, 24, 25, 29, 31, 32, 45</sup>.

Os principais aspectos que potencialmente determinam a função do enxerto após o transplante de fígado incluem a idade, o tempo de internação na unidade de terapia intensiva, a natremia e o uso de aminas vasoativas nos doadores, o tempo de isquemia fria, a presença de esteatose microvesicular no enxerto e o volume de enxerto transplantado em relação ao tamanho do receptor. Cabe destacar que, na maioria das análises multivariadas mais recentes, a natremia e a esteatose nos doadores não têm sido apontadas como marcadores de disfunção do enxerto. Ao contrário, a idade do doador e o tempo de isquemia fria foram isolados na maioria dos estudos dessa natureza<sup>46-49</sup>.

O conjunto de doadores e enxertos empregados, na presente amostra, apresenta características favoráveis quanto aos principais marcadores de função do enxerto após o transplante.

Os pacientes doadores, em média, eram jovens (39 anos), apresentavam natremia normal (147mEq/L), estavam há apenas 2,8 dias na Unidade de Tratamento Intensivo. A maioria deles não estava em uso de catecolaminas vasoativas no momento da operação de captação. O tempo de isquemia fria, em média, foi 9 horas e 28 minutos. Foram transplantados, em média, 1,999 gramas de enxerto para cada 100 gramas de peso corporal do receptor (medida mais susceptível a viés de peso seco) ou 114 gramas de enxerto para cada 100 mililitros do volume do fígado normal para o peso e altura do paciente (medida menos sujeita a viés).

Reconhecida a grande limitação da estimativa da presença de esteatose no enxerto, e da gradação de sua intensidade, realizada por avaliação macroscópica durante ou após a operação de captação do enxerto, apenas 13% dos fígados transplantados foram considerados com esteatose, na avaliação dos cirurgiões que realizaram as operações nos doadores.

A despeito dessas características dos doadores, em média favoráveis, destaca-se que 15% deles apresentavam idade superior a 55 anos, 15% apresentava natremia anormal, 27% estava há, pelo menos, quatro dias na Unidade de Terapia Intensiva no momento da operação de captação do enxerto. Vinte e quatro por cento dos órgãos transplantados foram submetidos a isquemia fria por tempo superior a 12 horas.

Há, portanto, subgrupos de pacientes com características do doador ou do enxerto desfavoráveis que representam, para cada uma dessas variáveis, entre 1/6 e 1/4 da amostra.

Apenas dois receptores muito grandes (superfície corporal de 2,07 e 2,22m<sup>2</sup>) receberam enxertos relativamente pequenos, menos de 1,0g de enxerto por 100g de peso ou menos de 55g de enxerto por 100ml do volume do fígado normal para peso e altura do receptor.

## **6.4 Análise estatística**

### **6.4.1 Doses e concentrações sanguíneas residuais 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 de a dose ter sido raramente maior que a recomendada, 26% dos pacientes desenvolveram concentrações sanguíneas 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 sanguínea fosse determinada, o risco de ocorrência de concentrações elevadas foi ainda maior (36%;  $p=0,043$ ). 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 sanguínea.

Embora a dose administrada correlacione à concentração alcançada no sangue ( $p < 0,001$ ), essa correlação mostrou-se fraca ( $R^2$  Spearman=0,245). 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.

Oitenta e nove por cento dos pacientes que desenvolveram concentrações elevadas de tacrolimus apresentaram concentrações sanguíneas 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).

#### **6.4.2 Variáveis associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus identificadas no estudo**

A identificação das variáveis associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus foi realizada de duas maneiras ou etapas.

Inicialmente, foi estudado o risco de ocorrência de concentrações elevadas em qualquer das quatro primeiras determinações (D1 a D4). A seguir, o período dos dias de maior interesse para definição da dose inicial do imunossupressor e de maior risco (D1 e D2), foi analisado separadamente.

Esse tipo de abordagem visou identificar as variáveis associadas à ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus e definir quando, no período pós-operatório, cada uma delas exercia seu efeito. Entretanto cabe destacar que, dos 134 pacientes que evoluíram com concentrações elevadas de tacrolimus, 119 a apresentaram pela primeira vez nos primeiros dois dias após o transplante. Dessa forma, fica prejudicada a avaliação do pequeno contingente de pacientes que evoluíram com concentrações elevadas apenas nos terceiro e/ou quarto dias. Ao contrário, as inferências derivadas do presente estudo são robustas para descrever o risco de concentrações elevadas nos primeiros dois dias após o transplante de fígado.

Destacaram-se, nessas duas diferentes abordagens estatísticas empregadas, seis variáveis, todas disponíveis no momento da administração da dose inicial de tacrolimus (Quadro 2).

**QUADRO 2: Variáveis associadas à ocorrência de concentração sanguínea elevada de tacrolimus (análises multivariadas).**

Dias 1 a 4	Dias 1 a 2
Dose inicial de FK <sup>1</sup> (mg/dose)	Dose inicial de FK <sup>1</sup> (mg/Kg/dose)
Idade do doador (55 anos) <sup>2</sup>	Idade do doador (55 anos) <sup>2</sup>
Dose de fluconazol <sup>3</sup> no dia 0+1(mg)	Dose de fluconazol <sup>3</sup> no dia 0 (mg)
Tempo de UTI <sup>4</sup> do doador (dias)	Atividade de fator V no dia 0(%)
-	Enxerto/SLV <sup>5,6,7</sup> (gr/100ml)

<sup>1</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia do transplante; <sup>2</sup>Idade do doador maior que 55 anos; <sup>3</sup>Quantidade total de derivado imidazólico administrado nos dias do transplante (dia 0) e seguinte (dia 1); <sup>4</sup>Tempo que os doadores permaneceram no centro de tratamento intensivo, antes da realização da operação de retirada do enxerto; <sup>5</sup>Peso do enxerto após realização da operação de banco (*Back-Table*); <sup>6</sup>SLV: *Standard Liver Volume* (Volume (ml) estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor ( $706.2 * \text{Superfície corporal (m}^2) + 2.4$ )); <sup>7</sup>Proporção (g/100ml) entre o peso de enxerto transplantado(g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (ml).

Embora a correlação entre a dose inicial (quantidade) de tacrolimus e a concentração sanguínea obtida seja fraca (nesse e em outros estudos), a dose inicial foi um determinante da concentração obtida. Embora a dose determine a concentração residual, ela é apenas parte dos fenômenos que influenciam a concentração sanguínea do fármaco.

O fluconazol tem efeito na atividade do citocromo P450 dos hepatócitos, modificando a velocidade de metabolismo do tacrolimus<sup>1</sup>. O tempo para ocorrência do efeito de indução da atividade da referida enzima após a administração da primeira dose de fluconazol é estimado em 24 horas<sup>1</sup>. Na prática clínica, é freqüente a necessidade de modificação da dose do tacrolimus tanto logo após a introdução do fluconazol, quanto após a interrupção do uso do derivado imidazólico. Esse efeito é clinicamente importante quando a dose do fluconazol é maior que 200mg/dia<sup>1</sup>. Na presente coorte, o fluconazol foi

administrado, em dose superior a 200mg/dia, a 22,7% dos pacientes, quase sempre (20,2%) na dose de 400mg/dia.

É relevante destacar que essas duas variáveis, a dose inicial do imunossupressor e a dose de fluconazol nesses primeiros dias após o transplante, são passíveis de manipulação de modo a controlar o risco de ocorrência de concentrações elevadas do tacrolimus no período estudado.

Quatro outras variáveis, todas relacionadas ao enxerto e ao doador, estavam associadas à ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus, nas análises multivariadas: doadores com idade acima de 55 anos, doadores com curta permanência nas Unidades de Terapia Intensiva antes da operação de captação, enxertos pequenos em relação ao tamanho do receptor, e menor atividade de fator V da coagulação logo após o transplante.

É relevante notar que todas as variáveis identificadas como determinantes do risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus, exceto a própria dose inicial do fármaco, estavam associadas ao enxerto/doador e não ao receptor.

Disfunção hepática tem sido associada a variações na farmacocinética do tacrolimus em diversos estudos realizados em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos<sup>22, 24-26</sup>.

No transplante de fígado, disfunção do enxerto em graus variados ocorre nos primeiros dias após a operação. Do mesmo modo, o tempo necessário para a normalização da função do enxerto hepático após o transplante não é uniforme. Diversas variáveis são reconhecidas como marcadores diretos ou indiretos da ocorrência de disfunção do enxerto após o transplante.

A idade do doador está associada à função e sobrevida do enxerto após o transplante de fígado. Entre diversos estudos que mediram o risco de ocorrência de disfunção do enxerto hepático, a idade do doador é variável quase sempre identificada como determinante desse risco<sup>46, 49</sup>. Na presente coorte, os enxertos transplantados eram provenientes de pacientes com idade maior que 55 anos em 14,8% das vezes. Essa variável é particularmente relevante porque a necessidade de ampliação das taxas de captação de enxertos tem forçado a realização de transplantes de fígado com enxertos captados de doadores, em média, cada vez mais velhos.

O fator V é sintetizado exclusivamente no fígado. A atividade de fator V da coagulação tem sido empregada como marcador da atividade do enxerto no pós-operatório imediato. Esse fator da coagulação não sofre influências de fenômenos extra-hepáticos relacionados à coagulação, o que pode ocorrer com outros procoagulantes produzidos pelo fígado. Além disso, sua meia vida é curta, favorecendo seu emprego como medida direta da função instantânea do enxerto.

A atividade do fator V no dia 0 apresentou grande dispersão na amostra que deu origem ao presente estudo. A atividade do fator V, nesse dia, variou de 11% a 100%, com mediana de 43% e desvio padrão da média de 20,4%. Variáveis contínuas com ampla dispersão na amostra são úteis em estudos de estratificação de risco.

A quantidade de enxerto transplantado, em relação ao tamanho do receptor, foi identificada, em crianças submetidas a transplante hepático a partir de doadores vivos, como a principal determinante da dose necessária de tacrolimus nas primeiras horas do período pós-operatório<sup>2</sup>.

A massa de hepatócitos transplantados guarda relação com o grau de disfunção do enxerto após o transplante. Esse fenômeno, bem conhecido entre receptores de enxertos pequenos captados a partir de doadores vivos (*small for size syndrome*), também pode ocorrer em receptores de enxertos inteiros, notadamente quando a intensidade da hipertensão porta é especialmente elevada. Em ambas as situações o excesso de fluxo porta em relação ao volume de parênquima pode induzir disfunção do enxerto por mecanismos relacionados ao estresse mecânico dos sinusóides e redução da síntese de fatores estimuladores da replicação dos hepatócitos<sup>50, 51</sup>.

Desse modo, a relação entre volume de parênquima transplantado e risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus, nas primeiras horas após o transplante, provavelmente está relacionada à eficiência do enxerto em metabolizar a droga.

A duração da internação do doador em Unidades de Terapia Intensiva tem sido reconhecida como marcadora de função do enxerto hepático<sup>46, 49</sup>. Na literatura, períodos mais longos de internação dos doadores nessas unidades estão relacionados à disfunção do enxerto, bem como à não função primária do fígado. Por outro lado, há estudos, tanto na literatura relacionada a doadores de órgãos quanto a pacientes tratados em unidades de terapia intensiva de modo geral, demonstrando o efeito de indução enzimática, notadamente no citocromo P450 do fígado, à medida que pacientes permanecem por maiores períodos de tempo em terapia intensiva<sup>45, 52</sup>. A ocorrência de interações entre fármacos nos pacientes tratados em centros de terapia intensiva é freqüente, dependente do

tempo de tratamento e tem como principal mediador a indução ou inibição ou competição pelo complexo enzimático do citocromo P450<sup>52</sup>.

No presente estudo, o efeito da duração da internação do doador na Unidade de Terapia Intensiva possivelmente determinando indução enzimática (ou outro evento com resultado semelhante sobre a farmacocinética do tacrolimus) parece ter predominado sobre o efeito deletério na função do enxerto, quanto ao risco de ocorrência de concentrações elevadas do tacrolimus.

As variáveis “dose inicial de tacrolimus”, “idade do doador” e “dose de fluconazol administrada no dia do transplante” estavam associadas ao risco de ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus em qualquer das duas faixas de período estudado. Em ambos os modelos de estimativa de risco, o papel dessas variáveis foi preponderante. Conforme pode ser verificado, esses eram os determinantes que mais fortemente influenciaram o risco nos períodos dos dias 1 e 2 e 1 a 4.

A atividade de fator V, medida no dia do transplante, e o volume relativo do enxerto apresentaram efeito sobre a farmacocinética do tacrolimus nos dias 1 e 2, exclusivamente. Após esse período, o efeito dessas variáveis tende a desaparecer.

Por outro lado, para o conjunto dos quatro dias analisados, uma variável cujo efeito não foi detectado nos dois primeiros dias após o transplante, expressa sua ação independente das demais variáveis: a duração da internação do doador na Unidade de Terapia Intensiva.

Em resumo, interferiram de modo prolongado na farmacocinética do tacrolimus (pelo menos por quatro dias) a dose inicial de tacrolimus, a idade do

doador e a dose de fluconazol administrada no dia do transplante. De modo mais efêmero (nos primeiros dois dias após o transplante), interferiram a quantidade relativa de enxerto transplantado, bem como a atividade de fator V medida no dia do transplante. Finalmente, um efeito mais tardio (provavelmente preponderante no terceiro e quarto dias) pôde ser atribuído à duração da internação do doador na UTI.

Merece destacar o efeito prolongado da dose inicial de tacrolimus sobre o risco de ocorrência de concentrações elevadas. Esse efeito pôde ser detectado mesmo em pacientes que apresentaram concentração de tacrolimus superior a 20ng/ml, pela primeira vez, depois do segundo dia após o transplante. Esse achado pode ser facilmente confirmado na prática clínica. A suspensão do uso do tacrolimus após a primeira dose, algumas vezes por ocorrência de concentrações elevadas no primeiro dia após o transplante, resulta, freqüentemente, em concentrações elevadas ainda por vários dias. Fica claro que, pelo menos no subgrupo de pacientes que metabolizam lentamente a droga, o manuseio adequado da dose inicial é essencial para o controle do risco de ocorrência de concentrações elevadas, mesmo as que ocorrem nos terceiro e/ou quarto dias após o transplante.

Parece-nos razoável que a quantidade de enxerto transplantado tenha apresentado efeito de curta duração sobre a cinética do tacrolimus nesse estudo. Esse efeito pode ter sido mais efêmero que nos demais estudos em função do volume relativo dos enxertos transplantados, no presente estudo, ter sido sempre superior a 55g/100ml de volume normal ou 8,4g de enxerto por quilograma de peso do receptor. Desse modo, é possível que, enquanto a função do enxerto



estava mais distante do normal, o volume relativo transplantado, mesmo acima do volume considerado mínimo, influenciou o risco. Esse efeito deixou de ser importante, possivelmente, assim que a função do enxerto tendeu a melhorar.

O efeito de indução do sistema enzimático do citocromo p450 dos hepatócitos, antes da captação do órgão, determinado pelo contexto da morte encefálica, da doença que a antecedeu, bem como da terapia intensiva empreendida, se mostraram expressivos principalmente após o segundo dia do período pós-operatório. Provavelmente, depois que os efeitos deletérios sobre a função do enxerto (influenciados por outros determinantes como a captação e conservação do enxerto) tenderam a desaparecer, ocorrendo retomada da função do mesmo, o efeito de indução enzimática determinado pela terapia intensiva que o doador recebeu pôde ser detectado.

#### **6.4.3 Adequando a dose inicial de tacrolimus ao risco de ocorrência de concentrações elevadas da droga**

A interpretação da influência de variável determinante sobre o risco de um evento (descrita pelo exponencial do coeficiente beta da análise multivariada realizada pelo método de regressão logística) envolve, necessariamente, a comparação com um caso padrão.

Numerosas combinações das cinco variáveis determinantes da ocorrência precoce de concentrações elevadas de tacrolimus podem ocorrer, resultando variados riscos relativos para a ocorrência do evento (concentrações elevadas), comparado a um caso considerado como “risco padrão”.

A definição do caso com “risco padrão” pode ser assumida de diferentes maneiras. Nesse estudo, optamos por defini-lo como um paciente com características semelhantes à mediana dos casos para cada uma das variáveis.

Essas características, próximas da mediana, podem ser descritas como um paciente que tenha recebido 110g de enxerto para cada 100ml de volume estimado de fígado normal para seu peso e altura (mediana = 111g/100ml), captado em doador de idade inferior a 55 anos (85% dos casos), que tenha apresentado 45% de atividade de fator V logo após o transplante (mediana = 43%), que não tenha usado fluconazol (mediana = 0mg; 76% dos pacientes não receberam o antifúngico no Dia 0) e que o tacrolimus tenha sido administrado, como dose inicial, à razão de 0,075mg/Kg/dose (centro do intervalo da dose inicial recomendada pelo fabricante; mediana = 0,068 mg/Kg/dose).

O risco de ocorrência de concentração residual acima de 20ng/ml, em relação ao caso de "risco padrão", para cada caso pode ser então estimado pela equação que segue abaixo:

$$RR = \text{EXP}\{(1,042 \times \text{Idade do doador}^a) + (0,003 \times \text{Dose fluconazol Dia } 0^b) - [(\text{EnVEF}^c - 110) \times 0,013] - [(\text{FV Dia } 0^d - 45) \times 0,017] + [(\text{FK}^e - 0,075) \times 25,9]\}$$

RR: Risco relativo para o caso, comparado ao caso de "risco padrão" (definido como um paciente com características semelhantes à mediana dos casos); EXP: o exponencial da base neperiana ( $e = 2,71828182845904$ ); <sup>a</sup>: 1 se >55anos; 0 se ≤55 anos; <sup>b</sup>: dose de fluconazol administrada no dia do transplante; <sup>c</sup>: EnVEF: Proporção entre peso do enxerto (em gramas) e volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor (em mililitros), em grs/100ml; <sup>d</sup>: Atividade de fator V da coagulação (%), medida no dia do transplante; <sup>e</sup>: Dose de tacrolimus administrada (mg/kg/dose) como dose inicial, no dia do transplante.

**Tabela 35: Risco relativo (RR) de ocorrência de concentração sanguínea de tacrolimus elevada, no primeiro e/ou segundo dia após o transplante, -comparado ao paciente de "risco padrão"<sup>a</sup>- e dose inicial de tacrolimus necessária para compensar o risco determinado pelas demais variáveis intervenientes independentes identificadas.**

Idade do Doador (anos)	Dose Fluconazol (mg/dia)	Fator V (%)	En/VEF (g/100ml)	RR	Dose inicial FK para que RR=1 (mg/Kg/dose)
≤55	0	25	90	1,8221	0,0518
≤55	0	25	110	1,4049	0,0619
≤55	0	25	130	1,0833	0,0719
≤55	0	45	90	1,2969	0,0650
≤55	0	45	110	1,0000	0,0750
≤55	0	45	130	0,7711	0,0850
≤55	0	65	90	0,9231	0,0781
≤55	0	65	110	0,7118	0,0881
≤55	0	65	130	0,5488	0,0982
≤55	200	25	90	3,3201	0,0287
≤55	200	25	110	2,5600	0,0387
≤55	200	25	130	1,9739	0,0487
≤55	200	45	90	2,3632	0,0418
≤55	200	45	110	1,8221	0,0518
≤55	200	45	130	1,4049	0,0619
≤55	200	65	90	1,6820	0,0549
≤55	200	65	110	1,2969	0,0650
≤55	200	65	130	1,0000	0,0750
≤55	400	25	90	6,0496	0,0055
≤55	400	25	110	4,6646	0,0155
≤55	400	25	130	3,5966	0,0256
≤55	400	45	90	4,3060	0,0186
≤55	400	45	110	3,3201	0,0287
≤55	400	45	130	2,5600	0,0387
≤55	400	65	90	3,0649	0,0318
≤55	400	65	110	2,3632	0,0418
≤55	400	65	130	1,8221	0,0518
>55	0	25	90	5,1655	0,0116
>55	0	25	110	3,9829	0,0216
>55	0	25	130	3,0710	0,0317
>55	0	45	90	3,6766	0,0247
>55	0	45	110	2,8349	0,0348
>55	0	45	130	2,1858	0,0448
>55	0	65	90	2,6169	0,0379
>55	0	65	110	2,0178	0,0479
>55	0	65	130	1,5558	0,0579
>55	200	25	90	9,4121	-0,0116
>55	200	25	110	7,2572	-0,0015
>55	200	25	130	5,5957	0,0085
>55	200	45	90	6,6993	0,0016
>55	200	45	110	5,1655	0,0116
>55	200	45	130	3,9829	0,0216
>55	200	65	90	4,7683	0,0147
>55	200	65	110	3,6766	0,0247
>55	200	65	130	2,8349	0,0348
>55	400	25	90	17,1500	-0,0347
>55	400	25	110	13,2236	-0,0247
>55	400	25	130	10,1960	-0,0147
>55	400	45	90	12,2069	-0,0216
>55	400	45	110	9,4121	-0,0116
>55	400	45	130	7,2572	-0,0015
>55	400	65	90	8,6885	-0,0085
>55	400	65	110	6,6993	0,0016
>55	400	65	130	5,1655	0,0116

<sup>a</sup>Risco padrão definido como o paciente com características semelhantes à mediana dos casos: Idade doador ≤55 anos, dose de fluconazol no Dia 0 = 0mg, atividade de fator V no Dia 0 = 45%, quantidade relativa de enxerto transplantado = 110g/100ml, dose inicial de tacrolimus = 0,075mg/Kg/dose. EnVEF: quantidade realtiva de enxerto transplantado dada pela proporção entre peso do enxerto (em gramas) e volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor (em mililitros), em g/100ml.

Para pacientes que recebem a mesma dose (0,075mg/Kg/dose) de tacrolimus, as combinações de resultados das quatro demais variáveis concorrem para determinar os RR descritos na Tabela 35.

O conhecimento desses determinantes da concentração sanguínea do tacrolimus pode contribuir para a prática clínica se a dose inicial a administrar puder ser objetivamente estimada, a partir do risco relativo calculado.

Podemos assumir que a dose inicial do tacrolimus deve ser calculada de modo que o risco de ocorrência de concentrações elevadas nos dois primeiros dias seja semelhante ao risco para o paciente com “risco padrão”.

Logo, a dose do tacrolimus pode ser manipulada de modo que o RR seja igual a 1 (Tabela 35). Nessa nova situação, a modificação da dose de tacrolimus compensará o risco de concentrações sanguíneas elevadas determinado pelas demais variáveis intervenientes identificadas nesse estudo.

O desenvolvimento algébrico da equação acima permite definir que a dose de tacrolimus a administrar, de modo a manter o RR igual a 1, deverá ser a que se segue:

$$\text{Dose inicial de tacrolimus} = 0,075 - (Y / 25,9)$$

Y: Soma dos produtos dos riscos relativos e dos valores dos determinantes do risco de ocorrência de concentrações elevadas encontrados no caso, exceto a dose inicial.

Nessa equação, **[0,075]** é a dose, em mg/kg/dose, assumida como ideal para o período pós-operatório imediato para o paciente com “risco padrão” e a segunda parte da soma **[(Y / 25,9)]** é a redução da dose determinada pelo excesso de risco do caso, em relação ao “caso padrão”. **[Y]** é a soma dos

produtos dos riscos determinados pelas variáveis determinantes do risco de concentrações elevadas, exceto a dose de tacrolimus:

$$Y = (1,042 \times \text{idade do doador}^a) + (0,003 \times \text{dose de fluconazol Dia 0}^b) - ((\text{EnVEF}^c - 110) \times 0,013) - ((\text{FV Dia 0}^d - 45) \times 0,017)$$

<sup>a</sup>: 1 se >55anos; 0 se ≤55 anos; <sup>b</sup>: dose de fluconazol administrada no dia do transplante; <sup>c</sup>: EnVEF: Proporção entre peso do enxerto (em gramas) e volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor (em mililitros), em g/100ml; <sup>d</sup>: Atividade de fator V da coagulação (%), medida no dia do transplante.

As características do desenvolvimento dessa equação, que estima a dose inicial de tacrolimus, permitem flexibilidade na sua aplicação na prática clínica, conforme especificamos a seguir.

A construção da equação baseia-se, apenas, em dois princípios:

O primeiro princípio diz respeito à dose a que se refere a equação. A equação diz respeito à dose inicial, não sendo aplicável às doses subseqüentes. Isso ocorre porque a importância relativa de cada variável provavelmente não será a mesma em momentos diferentes. De fato, para o período do primeiro ao quarto dias após o transplante, o risco determinado pela atividade do fator V do dia 0 e pelo tamanho do enxerto perde importância em relação ao tempo de internação do doador na Unidade de Terapia Intensiva antes da operação do doador. Além disso, as doses subseqüentes são administradas em pacientes que apresentam concentração residual de tacrolimus diferente de zero (situação da dose inicial). As doses subseqüentes não podem ser calculadas a partir da mesma equação.

O segundo princípio inflexível sobre o qual se firma a equação é aquele que considera indesejáveis as concentrações maiores que 20ng/ml. Caso o objetivo seja evitar concentrações diferentes dessa, a equação será outra.

Em suma, a equação proposta é aplicável à dose inicial e é definida de modo a reduzir o risco de ocorrência de concentrações acima de 20ng/ml (objetivo do estudo) de modo a aproximá-lo do “risco padrão”.

A forma proposta para o cálculo da dose inicial de tacrolimus fundamenta-se apenas nos riscos determinados por cada variável em relação às demais. Essa estratégia para o cálculo da dose é aplicável mesmo se a dose considerada padrão for modificada, bastando para isso variar a primeira parte da equação (0,075) para a dose desejada.

Desse modo, caso o "risco padrão" seja considerado excessivo ou muito baixo (aumentando o risco de concentrações muito baixas), basta variar a dose padrão (0,075) para o valor que se ajuste melhor ao risco considerado adequado.

Em suma, a abordagem proposta consiste em compensar o risco determinado pelas variáveis que influenciam a ocorrência de concentrações elevadas do imunossupressor por meio da manipulação da dose inicial de tacrolimus.

O objetivo principal do instrumento proposto nesse estudo é detectar pacientes com elevada probabilidade de apresentarem concentrações sanguíneas de tacrolimus consideradas tóxicas. Esses pacientes deveriam então ter a dose inicial do fármaco reduzida.

Os pacientes com risco habitual, ou mesmo com risco reduzido, de ocorrência de concentrações tóxicas do fármaco não deveriam ter suas doses

modificadas, recebendo a dose inicial habitual. De fato, o modelo foi desenhado para prever o risco de ocorrência de concentrações elevadas e não o de ocorrência de concentrações baixas. É possível que os determinantes dos riscos de ocorrência de concentrações elevadas e baixas sejam diferentes.

Com o objetivo de simplificar a aplicação dessas informações na prática clínica, podemos definir variações na dose inicial de tacrolimus em função das variáveis identificadas.

A tabela 36, embora não contemple todas as possibilidades potencialmente presentes na prática clínica, permite aproximar os ajustes de dose de maior magnitude.

**TABELA 36: Ajuste da dose inicial de tacrolimus segundo as demais variáveis associadas ao risco de ocorrência de concentrações elevadas da droga.**

Variável	Valor referência*	Variação da referência**	RR	Ajuste*** da dose (mg/kg/dose)
<b>Idade do doador</b>	≤55 anos	>55 anos	2,835	-0,040
<b>Dose Fluconazol</b>	0 mg	200mg 400mg	2,822 3,330	-0,024 -0,046
<b>Atividade FV dia 0</b>	45%	-20%	1,405	-0,013
<b>Quantidade relativa de enxerto</b>	110g/100ml	-20 g/100ml	1,297	-0,010

\*Valor de referência correspondente ao caso do risco padrão, semelhante à mediana dos casos.

\*\*Variação, na variável, em relação ao seu valor de referência. \*\*\*Ajuste, na dose inicial de tacrolimus, necessário para compensar o risco determinado pela variação do valor de referência da variável. RR: risco relativo determinado pela variação do valor de referência, mantidas as demais variáveis determinantes em seus respectivos valores de referência. FV: atividade de fator V da coagulação medida no dia do transplante.

Vale ressaltar que a associação de fatores implica no produto dos respectivos RR e na soma das respectivas variações de dose. Desse modo, em um paciente que recebeu um enxerto de doador com 55 anos ou mais deverá ter a dose inicial de tacrolimus correspondente a 0,035 mg/kg/dose (uma redução de 0,04mg/kg/dose). Caso, além da idade avançada do doador, estiver presente uma atividade de fator V 20% abaixo da mediana dos casos (45%), a dose inicial de tacrolimus deverá ser reduzida em outros 0,013 mg/kg/dose (devendo ser administrados apenas 0,022 mg/kg/dose).

Em algumas situações em que a combinação de fatores de risco para a ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas determina risco muito elevado, a dose sugerida pela equação pode ser negativa.

Na simulação de situações clínicas, explicitada na tabela 35, esse evento ocorreu quando a idade do doador foi superior a 55 anos e a dose de fluconazol administrada no dia do transplante foi de 400mg ou mais.

Na casuística estudada, quando ocorreu essa situação clínica (3,5% da amostra), o risco de concentrações elevadas de tacrolimus nos dois primeiros dias após o transplante foi de 100%.

Nesse contexto, a redução da dose de fluconazol para 200mg no dia do transplante permitiria compensar o risco de concentrações elevadas do tacrolimus, desde que o imunossupressor também seja administrado em pequenas doses, conforme se observa na tabela 35. A dose de fluconazol poderia ser aumentada mais tarde, em função da concentração sanguínea de tacrolimus encontrada, e à medida que a função do enxerto melhore. Uma alternativa é retardar o início do uso do fluconazol.



## 7. CONCLUSÕES

São variáveis determinantes do risco de ocorrência de concentrações elevadas de tacrolimus nos primeiros dois e nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado, disponíveis no momento da prescrição da dose inicial do imunossupressor, a idade do doador e a dose de fluconazol, além da dose inicial de tacrolimus. Interferem de modo mais efêmero, apenas nos dois primeiros dias após o transplante, a quantidade relativa de enxerto transplantado e a atividade de fator V no dia do transplante. A duração da internação do doador na UTI interfere no risco de concentrações elevadas de tacrolimus nos primeiros quatro dias após o transplante.

O impacto dessas variáveis sobre o risco de ocorrência de concentrações elevadas nos primeiros dois dias após o transplante (quando ocorreram 89% dos casos de concentrações elevadas de tacrolimus) pode ser assim descrito: Idade do doador maior que 55 anos: aumenta o risco em 183%; dose de fluconazol no dia do transplante: cada 100mg aumenta o risco em 35%; atividade de fator V no dia do transplante: cada 20% abaixo de 45% aumenta o risco em 40%; quantidade relativa de enxerto transplantado, medida pela razão entre o peso do enxerto, em gramas, e o volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor, em mililitros: cada 20g/100ml abaixo de 110gr/100ml aumenta o risco em 30%; dose inicial de tacrolimus: cada 0,010mg/Kg/dose acima da dose de 0,075mg/Kg/dose aumenta o risco em 30%.

A dose inicial de tacrolimus a ser prescrita, individualizada de modo a compensar o risco de concentrações elevadas determinado pelas demais variáveis, pode ser estimada pela equação seguinte:

$$\text{Dose inicial de tacrolimus} = 0,075 - (Y / 25,9)$$

onde Y corresponde ao efeito das variáveis determinantes do risco, exceto a dose inicial:

$$Y = (1,042 \times \text{idade do doador}^a) + (0,003 \times \text{dose de fluconazol Dia 0}^b) - ((\text{EnVEF}^c - 110) \times 0,013) - ((\text{FV Dia 0}^d - 45) \times 0,017)$$

<sup>a</sup>: 1 se >55anos; 0 se ≤55 anos; <sup>b</sup>: dose de fluconazol administrada no dia do transplante; <sup>c</sup>: EnVEF: Proporção entre peso do enxerto (em gramas) e volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor (em mililitros), em g/100ml; <sup>d</sup>: Atividade de fator V da coagulação (%), medida no dia do transplante.

De modo simplificado, a dose inicial habitual de tacrolimus deverá ser reduzida em 0,040, 0,024, 0,046, 0,013 e 0,010mg/kg/dose quando estiverem presentes, respectivamente, idade do doador maior que 55 anos, uso de 200mg e 400mg de fluconazol, atividade de fator V menor que 25% e peso do enxerto menor que 90g para cada 100ml de volume estimado para o fígado normal para o receptor.

Quando mais de um desses marcadores da ocorrência de concentrações elevadas estiverem presentes as reduções, na dose inicial, definidas por cada um deles, devem ser somadas.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) 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.
- 2) Staatz 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 FARMACÊITICA LTDA. São Paulo, 2000. Available from: <http://www.janssen-cilag.com.br/produtos/bula/Prograf.pdf> > Accessed: 05 jun. 2005.
- 5) Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zukerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29:404-30.
- 6) Veloso LF, Savassi-Rocha, PR. [Pharmacokinetic aspects of tacrolimus during de the first four days after liver transplantation. Contribution to objective dose adjustment] [dissertation]. [Portuguese]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.
- 7) Asfar S, Metrakus P. An analysis of Late Deaths after Liver Transplantation. *Transplantation*. 1996; 61:1377-81.
- 8) Brown AStJM, Williams R. Long-term Postoperative Care. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrel MF, editors. *Transplantation of the Liver*, 3<sup>a</sup> ed. Lippincott; 2001.p.163-175.

- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) ASTELLAS PHARMA US INC. 2005. Available from: <[www.astellas.us/docs/pdf](http://www.astellas.us/docs/pdf)> Accessed: 18 jul. 2005.
- 17) Staatz CE, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. A pharmacodynamic investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:506-12.

- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Hashida T, Inui K. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants [abstract]. *Rinsho Byori* 2001; 49:662-4.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.

- 26)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.
- 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)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.
- 29)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.
- 30)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.
- 31)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.
- 32)Teperman LW, Morgan GR, Diflo T. Tacrolimus dose is donor age dependent [Abstract]. American Society of Transplant Surgeons 24th Scientific Meeting, 1998; A-176.

- 33) Anglicheau D, Legendre C, Thervet E. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: present knowledge and future perspectives. *Transplantation* 2004; 78:311-5.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
- 39) 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.
- 40) EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY. Paul Brouse Hopital. Paris, 1997. Available from: [http://www.eltr.org/publi/results.php3?id\\_rubrique=44](http://www.eltr.org/publi/results.php3?id_rubrique=44)>. Accessed: 11 set. 2005.

- 41) UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration. Available from: < <http://www.optn.org/latestData/rptData.asp>>. Accessed: 11 set. 2005.
- 42) Etablissement français des greffes. Rapport d'activité & Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Paris: Labrador; 1999.
- 43) Raoul JL, Messner M, Boucher E, Bretagne JF, Campion JP, Boudjema K. Preoperative treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of <sup>131</sup>I-labelled lipiodol. *Br J Surg* 2003; 90:1379-83.
- 44) 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.
- 45) Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:833-68.
- 46) Briceño J, Ciria R, de la Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010; 90:530-9.
- 47) Gordon Burroughs S, Busuttil RW. Optimal utilization of extended hepatic grafts. *Surg Today*. 2009; 39:746-51.
- 48) Cameron A, Busuttil RW. AASLD/ILTS transplant course: is there an extended donor suitable for everyone? *Liver Transpl*. 2005; 11:S2-5.
- 49) Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Busuttil RW, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg*. 2006; 243:748-55.



- 50) Kitajima K, Vaillant J-C, Charlotte F, Eyraud D, Hannoun L. Intractable ascites without mechanical vascular obstruction after orthotopic liver transplantation: etiology and clinical outcome of sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Transplant* 2010; 24: 139–148.
- 51) Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, Matsukawa H, Matsuda H, Tanaka N, et al. Effects of Prophylactic Splenic Artery Modulation on Portal Overperfusion and Liver Regeneration in Small-for-Size Graft. *Transplantation* 2008; 86: 673–680.
- 52) Spriet I, Meersseman W, de Hoon J, Von Winckelmann S, Wilmer A, Willems L. Mini-series: II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. *Intensive Care Med.* 2009; 35:603-12.

**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: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

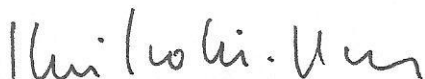
### Parecer nº. ETIC 319/04

**Interesse: Prof. Paulo Roberto Savassi Rocha**  
**Instituto Alfa de Gastroenterologia - HC/UFMG**

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou *ad referendum* no dia 30 de janeiro de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado « **Estudo do comportamento farmacocinético do tracolimus nos primeiros quatro dias após o transplante hepático: identificação de seus determinantes** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Prof. Dr. Rui Rothe-Neves**  
**Vice-Presidente do COEP/UFMG**

**Anexo 2: Variáveis clínicas e laboratoriais estudadas.**

---

- 1) Idade do receptor na data do transplante.
  - 2) Sexo do receptor
  - 3) Altura do receptor
  - 4) Superfície corporal do receptor
  - 5) Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor
  - 6) Causa principal da doença hepática
  - 7) Doenças hepáticas associadas à hepatopatia principal
  - 8) Indicação do transplante de fígado
  - 9) Pontuação na classificação de Child-Pugh-Turcotte
  - 10) Classificação da disfunção hepática, segundo Child-Pugh-Turcotte
  - 11) Intensidade da encefalopatia
  - 12) Intensidade da ascite
  - 13) Albuminemia antes do transplante
  - 14) Bilirrubinemia antes do transplante
  - 15) Protrombinemia antes do transplante
  - 16) Creatininemia antes do transplante
  - 17) Idade do doador
  - 18) Sexo do doador
  - 19) Natremia do doador
  - 20) Concentração sanguínea de gama glutamil transpeptidase no doador
  - 21) Uso de catecolaminas vasoativas pelo doador
  - 22) Tempo de internação do doador no centro de tratamento intensivo até o momento da operação de captação do enxerto
  - 23) Presença de esteatose no enxerto
  - 24) Intensidade de esteatose no enxerto
  - 25) Tempo de isquemia fria do enxerto
  - 26) Peso do enxerto após a operação de *Back-Table*.
  - 27) Razão entre o peso do enxerto e o volume estimado do fígado normal para o receptor correspondente
  - 28) Data do transplante
  - 29) Duração da operação de transplante de fígado
  - 30) Técnica operatória da reconstrução da via biliar
  - 31) Quantidade de concentrado de hemáceas transfundido no período per-operatório
  - 32) Concentração sérica de alanina aminotransferase no dia do transplante, no primeiro, segundo e terceiro dias pós-operatórios
  - 33) Concentração sérica de aspartato aminotransferase no dia do transplante, no primeiro,
-

- 
- segundo e terceiro dias pós-operatórios
- 34) Concentração sérica de bilirrubina total no dia do transplante, no primeiro, segundo e terceiro dias pós-operatórios
  - 35) Concentração sérica de fosfatase alcalina no dia do transplante, no primeiro, segundo e terceiro dias pós-operatórios
  - 36) Concentração sérica de fator V da coagulação no dia do transplante, no primeiro, segundo e terceiro dias pós-operatórios
  - 37) Pico da concentração sérica de alanina aminotransferase nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 38) Dia de ocorrência do pico da concentração sérica de alanina aminotransferase nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 39) Pico da concentração sérica de aspartato aminotransferase nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 40) Dia de ocorrência do pico da concentração sérica de aspartato aminotransferase nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 41) Pico da concentração sérica de bilirrubina total nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 42) Dia de ocorrência do pico da concentração sérica de bilirrubina total nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 43) Pico da concentração sérica de creatinina nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 44) Dia de ocorrência do pico da concentração sérica de creatinina nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 45) Pico da calemia nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 46) Dia de ocorrência do pico da calemia nos primeiros 7 dias pós-operatórios
  - 47) Dia de ocorrência da normalização da concentração de fator V da coagulação
  - 48) Dose de imidazólicos administrados nos dias pós-operatórios 0, 1, 2 e 3
  - 49) Data da administração da primeira dose de tacrolimus
  - 50) Número de doses de tacrolimus administradas na data do início do uso do imunossupressor
  - 51) Peso do receptor nos dias pós-operatórios 0, 1, 2 e 3
  - 52) Dose de tacrolimus administrada nos dias pós-operatórios 0, 1, 2 e 3
  - 53) Concentração sanguínea residual de tacrolimus nos dias pós-operatórios 1, 2, 3, 4
-

### Anexo 3: Planilha de coleta de dados

ETUDE DES DETERMINANTES DE LA FARMACOKINETIC 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:

Encephalopathie:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Abscense	Leger	Coma
Ascite:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Abscense	Petite volume	Volumineuse
Bilirubine totale:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<35	35 – 50	>50
Albumine:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	>35	28 – 35	<28
Taux de Protrombine:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	>50	50 – 40	<40
Child Pugh:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Creatinine Pre-operatoire:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**6 – PICS J0 a J7**

Pic ALAT  Jour

Pic ASAT  Jour

Pic Bilirubine  Jour

Pic Creatinine  Jour

Pic K  Jour

Jour FV > 80%

**2 – DONNER:**

Age:  Sexe:

Na:  GGT:

Amines:  Oui  Non

Sejour en Reanimation:  jours.

**4 – GREFFON:**

Poids:

Steatosis:  Oui  Non Estimative:  %

**5 – TRANSPLANTATION:**

Duree:  Heurs.  Minutes.  Total minutes

TIF  Heurs.  Minutes.  Total minutes

Collot Globulaires per-operatoire:

Date Tx:

**7 – J0 – J4**

	J0	J1	J2	J3
Date	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poids	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ALAT	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ASAT	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BBT	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PhAlc	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dose FK	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Taux Residuel FK		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
				<b>J4</b>
Imidazoliques (dose)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
N.dose	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Anexo 4: Médias e proporções de variáveis entre os casos estratificados segundo a concentração sanguínea residual de tacrolimus (CR) ultrapassar, ou não, 20ng/ml entre o primeiro e o quarto dia após o transplante hepático. Análise univariada.**

Variável	CR*	CR**	P
	≤ 20ng/ml	>20ng/ml	(bi-caudal)
Idade do receptor (anos)	51,3	50,9	0,7670 <sup>a</sup>
Sexo do receptor (masculino/feminino)	53/16	96/38	0,4300 <sup>b</sup>
Altura do receptor (cm)	169,1	169,9	0,5820 <sup>a</sup>
Peso do receptor (Kg)	75,0	78,7	0,1050 <sup>a</sup>
Superfície corporal do receptor (m <sup>2</sup> )	1,87	1,92	0,1670 <sup>a</sup>
SLV <sup>1</sup> (ml)	1312	1339	0,2590 <sup>a</sup>
Peso do enxerto <sup>2</sup> (g)	1536,3	1490,7	0,3560 <sup>a</sup>
Peso do enxerto/SLV <sup>3</sup> (g/ml%)	117,7	111,9	0,1900 <sup>a</sup>
Child-Pugh <sup>4</sup> (A, B ou C)	29/18/22	52/33/48	0,5790 <sup>c</sup>
Child-Pugh <sup>5</sup> (5 a 15 pontos)	8,07	8,11	0,9360 <sup>a</sup>
Ascite <sup>4</sup> (pontuação Child-Pugh) (1/2/3)	39/2/28	76/9/50	0,8240 <sup>c</sup>
Ascite <sup>6</sup> (presente vs ausente)	39/30	76/57	0,9330 <sup>b</sup>
Encefalopatia <sup>4</sup> (pontuação Child-Pugh) (1/2/3)	52/13/4	110/17/6	0,2410 <sup>c</sup>
Encefalopatia <sup>6</sup> (presente vs ausente)	52/17	110/23	0,2320 <sup>b</sup>
Albuminemia pré-transplante (g/dl) <sup>7</sup>	3,55	3,53	0,8610 <sup>a</sup>
Albuminemia <sup>4,7</sup> (pontuação Child-Pugh) (1/2/3)	33/25/6	62/41/17	0,7790 <sup>c</sup>
Albuminemia <sup>6,7</sup> (normal vs anormal)	33/31	62/58	0,9890 <sup>b</sup>
Bilirrubinemia pré-transplante <sup>8</sup>	4,09	3,39	0,4380 <sup>a</sup>
Bilirrubinemia <sup>4,8</sup> (pontos Child-Pugh) (1/2/3)	33/19/15	71/26/33	0,7350 <sup>c</sup>
Bilirrubinemia <sup>6,8</sup> (normal vs anormal)	33/34	71/59	0,4750 <sup>b</sup>
Atividade Protrombina pré-transplante <sup>9</sup> (AP)	59,6	55,7	0,2070 <sup>a</sup>
AP <sup>4,9</sup> (pontos Child-Pugh) (1/2/3)	47/9/13	75/22/35	0,1100 <sup>c</sup>
AP <sup>6,9</sup> (>50% vs ≤50%)	47/22	75/57	0,1110 <sup>b</sup>
Creatininemia pré-transplante <sup>10</sup>	105,8	86,5	0,1050 <sup>a</sup>
Idade do doador (anos)	35,9	40,9	0,0130 <sup>a</sup>
Idade do doador (≤55 / >55 anos)	65/3	107/27	0,0005 <sup>b</sup>
Sexo do doador (Masculino/Feminino)	43/26	82/52	0,8760 <sup>b</sup>
Natremia do doador (mEq/l)	146	147	0,3580 <sup>a</sup>
Natremia do doador (≤145 / >145mEq/l)	29/33	60/64	0,8350 <sup>b</sup>
Natremia do doador (≤165 / >165mEq/l)	59/3	120/4	0,6090 <sup>d</sup>
Uso aminas vasoativas no doador (Sim/Não) <sup>11</sup>	22/44	57/75	0,1740 <sup>b</sup>
Duração internação do doador no CTI <sup>12</sup> (dias)	3,33	2,56	0,0560 <sup>a</sup>
Esteatose do enxerto <sup>13</sup> (Sim/Não)	6/63	20/114	0,1750 <sup>b</sup>
Duração do transplante <sup>14</sup> (minutos)	348	367	0,1880 <sup>a</sup>
Tempo de isquemia fria <sup>15</sup> (minutos)	578	564	0,6120 <sup>a</sup>
Tempo de isquemia fria <sup>15</sup> (≤720 / >720 min.)	56/13	36/98	0,1870 <sup>b</sup>
Concentrado hemácias <sup>16</sup> (unidades 300ml)	5,78	7,22	0,0440 <sup>a</sup>
ASAT Dia 0 (U/l)	1272	1127	0,4900 <sup>a</sup>
ASAT Dia 1 (U/l)	755	918	0,3190 <sup>a</sup>
ASAT Dia 2 (U/l)	550	855	0,0850 <sup>a</sup>

ASAT Dia 3 (U/l)	324	520	0,0860 <sup>a</sup>
ALAT Dia 0 (U/l)	790	830	0,7230 <sup>a</sup>
ALAT Dia 1 (U/l)	690	830	0,2530 <sup>a</sup>
ALAT Dia 2 (U/l)	669	887	0,1160 <sup>a</sup>
ALAT Dia 3 (U/l)	522	677	0,1730 <sup>a</sup>
BT Dia 0 (mg/dl)	5,6	5,8	0,7280 <sup>a</sup>
BT Dia 1 (mg/dl)	4,3	4,6	0,7360 <sup>a</sup>
BT Dia 2 (mg/dl)	3,6	4,0	0,5460 <sup>a</sup>
BT Dia 3 (mg/dl)	3,7	4,0	0,6390 <sup>a</sup>
FA Dia 0 (U/l)	147	126	0,2620 <sup>a</sup>
FA Dia 1 (U/l)	153	129	0,3270 <sup>a</sup>
FA Dia 2 (U/l)	183	143	0,0690 <sup>a</sup>
FA Dia 3 (U/l)	232	172	0,0170 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 0 (%)	49,35	44,09	0,0820 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 1 (%)	71,32	62,60	0,0300 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 2 (%)	84,33	72,71	0,0010 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 3 (%)	90,97	83,14	0,0040 <sup>a</sup>
Dia pós-operatório da normalização do FV <sup>17</sup>	2,33	4,24	0,0090 <sup>a</sup>
Pico ASAT (U/l)	1331	1453	0,6100 <sup>a</sup>
Dia pico ASAT (DPO)	0,29	0,53	0,0550 <sup>a</sup>
Pico ALAT (U/l)	943	1161	0,1670 <sup>a</sup>
Dia pico ALAT (DPO)	0,74	0,92	0,2910 <sup>a</sup>
Pico BT (mg/dl)	6,7	7,1	0,6450 <sup>a</sup>
Dia pico BT (DPO)	1,52	1,4	0,6980 <sup>a</sup>
Pico Creatininemia (mEq/l)	176	157	0,2810 <sup>a</sup>
Dia pico Creatininemia (DPO)	2,26	2,30	0,9100 <sup>a</sup>
Pico calemia (mEq/l)	5,0	4,8	0,0080 <sup>a</sup>
Dia pico calemia (DPO)	2,04	2,57	0,0790 <sup>a</sup>
Dose de imidazólico no dia 0 <sup>18</sup> (mg/dia)	61,8	103,0	0,0800 <sup>a</sup>
Imidazólico no dia 0 (Sim/Não) <sup>18</sup>	11/57	34/98	0,1040 <sup>b</sup>
Dose de imidazólico no dia 0 +1 (mg)	149	258	0,0140 <sup>a</sup>
Y ROUX <sup>19</sup> (Sim/Não)	7/62	7/127	0,2320 <sup>b</sup>
Nº Doses Tacrolimus no dia 0 <sup>20</sup> (1 ou 2)	48/21	100/34	0,4500 <sup>b</sup>
FK <sup>21</sup> (mg/dia) no dia 0	5,72	6,35	0,1080 <sup>a</sup>
FK <sup>21</sup> (mg/dose) no dia 0	4,56	5,14	0,0130 <sup>a</sup>
FK <sup>21</sup> (mg/Kg/dia) no dia 0	0,077	0,081	0,3190 <sup>a</sup>
FK <sup>21</sup> (mg/Kg/dose) no dia 0	0,061	0,066	0,0640 <sup>a</sup>

Os valores listados representam médias ou freqüências segundo o tipo de variável, contínua, dicotômica ou discreta. \*Grupo de pacientes que apresentaram todas as concentrações de tacrolimus até 20ng/ml (n=69). \*\*Grupo de pacientes com pelo menos uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml (n=134).<sup>a</sup>teste t de Student; <sup>b</sup>Qui-quadrado de Pearson; <sup>c</sup>Teste exato de Fisher.<sup>1</sup>*Standard Liver Volume* (Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor (706,2 \* Superfície corporal (m<sup>2</sup>) + 2,4)); <sup>2</sup>Peso do enxerto após realização da cirurgia de banco (*Back-Table*); <sup>3</sup>Proporção (dado em percentual) entre o peso de enxerto transplantado (g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (ml); <sup>4</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável ordinal); <sup>5</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável contínua); <sup>6</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável dicotômica); <sup>7</sup>Albuminemia do receptor medida antes da realização do transplante, em g/dl; <sup>8</sup>Bilirrubinemia total do receptor medida antes da realização do transplante,

em mg/dl; <sup>9</sup>Atividade de protrombina do receptor medida antes da realização do transplante, em %; <sup>10</sup>Creatininemia do receptor medida antes da realização do transplante, em mEq/l; <sup>11</sup>Doadores que estavam em uso de pelo menos uma catecolamina vasoativa no momento da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>12</sup>Tempo que os doadores permaneceram no centro de tratamento intensivo, antes da realização da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>13</sup>Esteatose presente no enxerto, segundo avaliação macroscópica do cirurgião que realizou a cirurgia de retirada do órgão; <sup>14</sup>Duração da operação do transplante hepático; <sup>15</sup>Tempo de isquemia fria, medido entre os momentos do pinçamento vascular no doador e da reperfusão venosa portal do enxerto no receptor; <sup>16</sup>Número de unidades de 300ml de concentrados de hemácias transfundidos durante a operação do transplante; <sup>17</sup>Dia pós-operatório em que ocorreu a atividade de fator V da coagulação ultrapassou 80%; <sup>18</sup>Quantidade total de derivado imidazólico administrado (e se administrado ou não) no dia do transplante; <sup>19</sup>Reconstrução da via biliar através de anastomose biliodigestiva hepaticojejunal em Y de Roux; <sup>20</sup>Número de doses de tacrolimus administradas no dia do transplante; <sup>21</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia do transplante; ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L); ALAT: Alanina aminotransferase (U/L); Bilirrubina (BT): Bilirrubina total (mg/dl); FA: Fosfatase alcalina (U/L); FV: Atividade de fator V da coagulação (%). Dia 0: Dia do transplante. DPO: dia pós-operatório.



**Anexo 5: Valores p para significância estatística das variáveis selecionadas na análise univariada para determinação do risco de ocorrência de concentração sanguínea residual de tacrolimus (CR) maior que 20ng/ml entre o primeiro e o quarto dia após o transplante hepático. Análise multivariada.**

<b>Variável</b>	<b>Valor p</b>
Peso do receptor (Kg)	0,9350
Superfície corporal do receptor (m <sup>2</sup> )	0,9810
Peso do enxerto/SLV <sup>1</sup> (gr/ml%)	0,8030
Atividade Protrombina pré-transplante <sup>2</sup> (AP)	0,2180
AP <sup>2,3</sup> (pontos Child-Pugh = 1)	0,0720
AP <sup>2,3</sup> (pontos Child-Pugh = 2)	0,3550
AP <sup>2,3</sup> (pontos Child-Pugh = 3)	0,1990
AP <sup>2,4</sup> (>50% vs ≤50%)	0,0710
Creatininemia pré-transplante <sup>5</sup>	0,4920
Idade do doador (anos)	0,6860
Idade do doador (≤55 / >55 anos)	0,0040
Uso aminas vasoativas no doador(Sim/Não) <sup>6</sup>	0,4790
Duração internação do doador no CTI <sup>7</sup> (dias)	0,0460
Esteatose do enxerto <sup>8</sup> (Sim/Não)	0,8850
Duração do transplante <sup>9</sup> (minutos)	0,2930
Tempo de isquemia fria <sup>10</sup> (≤720 / >720 min.)	0,8380
Concentrado hemácias <sup>11</sup> (unidades 300ml)	0,2910
Atividade fator V (FV) Dia 0 (%)	0,2170
Dose de imidazólico no dia 0 <sup>12</sup> (mg/dia)	0,6200
Imidazólico no dia 0 (Sim/Não) <sup>12</sup>	0,6570
Dose imidazólico nos dias 0 + 1 (mg)	0,0060
FK <sup>13</sup> (mg/dia) no dia 0	0,4680
FK <sup>13</sup> (mg/dose) no dia 0	0,0040
FK <sup>13</sup> (mg/Kg/dose) no dia 0	0,9900

<sup>1</sup>Proporção (dado em percentual) entre o peso de enxerto transplantado (g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (ml); <sup>2</sup>Atividade de protrombina do receptor medida antes da realização do transplante, em %; <sup>3</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável ordinal);

<sup>4</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável dicotômica); <sup>5</sup>Creatininemia do receptor medida antes da realização do transplante, em mEq/l; <sup>6</sup>Doadores que estavam em uso de pelo menos uma catecolamina vasoativa no momento da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>7</sup>Tempo que os doadores permaneceram no centro de tratamento intensivo, antes da realização da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>8</sup>Esteatose presente no enxerto, segundo avaliação macroscópica do cirurgião que realizou a cirurgia de retirada do órgão; <sup>9</sup>Duração da operação do transplante hepático; <sup>10</sup>Tempo de isquemia fria, medido entre os momentos do pinçamento vascular no doador e da reperfusão venosa portal do enxerto no receptor; <sup>11</sup>Número de unidades de 300ml de concentrados de hemácias transfundidos durante a operação do transplante; <sup>12</sup>Quantidade total de derivado imidazólico administrado (e se administrado ou não) no dia do transplante; <sup>13</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia do transplante. SLV: *Standard Liver Volume* (Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor ( $706,2 * \text{Superfície corporal (m}^2) + 2,4$ )). Peso do enxerto após realização da cirurgia de banco (*Back-Table*). FV: Atividade de fator V da coagulação (%). Dia 0: Dia do transplante.

**Anexo 6: Médias e proporções de variáveis entre os casos estratificados segundo a concentração sanguínea residual de tacrolimus (CR) ultrapassar, ou não, 20ng/ml no primeiro e/ou no segundo dia após o transplante hepático. Análise univariada.**

Variável	NR*	NR**	P
	≤ 20ng/ml	>20ng/ml	(bi-caudal)
Idade do receptor (anos)	52,2	50,3	0,1400 <sup>a</sup>
Sexo do receptor (Masculino/Feminino)	64/20	85/34	0,4500 <sup>b</sup>
Altura do receptor (cm)	169	170	0,2440 <sup>a</sup>
Peso do receptor (Kg)	75,1	79,1	0,0650 <sup>a</sup>
Superfície corporal do receptor (m <sup>2</sup> )	1,87	1,93	0,0810 <sup>a</sup>
SLV <sup>1</sup> (ml)	1304	1348	0,0510 <sup>a</sup>
Peso do enxerto <sup>2</sup> (gr)	1549	1476	0,1400 <sup>a</sup>
Peso do enxerto/SLV <sup>3</sup> (gr/ml%)	129,6	109,9	0,0190 <sup>a</sup>
Child-Pugh <sup>4</sup> (A, B ou C)	34/22/28	47/29/42	0,9380 <sup>b</sup>
Child-Pugh <sup>5</sup> (5 a 15 pontos)	8,14	8,06	0,8330 <sup>a</sup>
Ascite <sup>4</sup> (pontuação Child-Pugh) (1/2/3)	46/3/35	69/6/43	0,6980 <sup>b</sup>
Ascite <sup>6</sup> (presente vs ausente)	38/46	49/69	0,5990 <sup>b</sup>
Encefalopatia <sup>4</sup> (pontuação Child-Pugh) (1/2/3)	62/17/5	100/13/5	0,1470 <sup>b</sup>
Encefalopatia <sup>6</sup> (presente vs ausente)	22/62	18/100	0,0550 <sup>b</sup>
Albuminemia pré-transplante (g/dl) <sup>7</sup>	3,55	3,53	0,8860 <sup>a</sup>
Albuminemia <sup>4,7</sup> (pontuação Child-Pugh) (1/2/3)	40/29/8	55/37/15	0,7430 <sup>b</sup>
Albuminemia <sup>6,7</sup> (normal vs anormal)	40/37	55/52	0,9420 <sup>b</sup>
Bilirrubinemia pré-transplante <sup>8</sup>	3,86	3,47	0,6110 <sup>a</sup>
Bilirrubinemia <sup>4,8</sup> (pontos Child-Pugh) (1/2/3)	42/21/18	62/24/30	0,6520 <sup>b</sup>
Bilirrubinemia <sup>6,8</sup> (normal vs anormal)	42/39	62/54	0,8250 <sup>b</sup>
Atividade Protrombina pré-transplante <sup>9</sup> (AP)	58,3	56,1	0,4500 <sup>a</sup>
AP <sup>4,9</sup> (pontos Child-Pugh) (1/2/3)	54/13/17	68/18/31	0,5750 <sup>b</sup>
AP <sup>6,9</sup> (>50% vs ≤50%)	54/30	68/49	0,3770 <sup>b</sup>
Creatininemia pré-transplante <sup>10</sup>	102,8	86,4	0,1220 <sup>a</sup>
Idade do doador (anos)	36,7	41,0	0,0360 <sup>a</sup>
Idade do doador (≤55 / >55 anos)	76/7	96/23	0,0320 <sup>b</sup>
Sexo do doador (Masculino/Feminino)	51/33	74/45	0,8320 <sup>b</sup>
Natremia do doador (mEq/l)	146	148	0,1990 <sup>a</sup>
Natremia do doador (≤145 / >145mEq/l)	38/38	51/59	0,6260 <sup>b</sup>
Natremia do doador (≤165 / >165mEq/l)	73/3	106/4	1,0000 <sup>b</sup>
Uso aminas vasoativas no doador (Sim/Não) <sup>11</sup>	25/54	54/65	0,0530 <sup>b</sup>
Duração internação do doador no CTI <sup>12</sup> (dias)	3,2	2,5	0,0790 <sup>a</sup>
Esteatose do enxerto <sup>13</sup> (Sim/Não)	11/73	15/104	0,9180 <sup>b</sup>
Duração do transplante <sup>14</sup> (minutos)	351	368	0,2330 <sup>a</sup>
Tempo de isquemia fria <sup>15</sup> (minutos)	574	565	0,7220 <sup>a</sup>
Tempo de isquemia fria <sup>15</sup> (≤720 / >720 min.)	66/18	88/31	0,4490 <sup>b</sup>
Concentrado hemácias <sup>16</sup> (unidades 300ml)	6,12	7,17	0,1690 <sup>a</sup>
ASAT Dia 0 (U/l)	1323	1073	0,2080 <sup>a</sup>
ASAT Dia 1 (U/l)	772	927	0,3260 <sup>a</sup>
ASAT Dia 2 (U/l)	581	872	0,0880 <sup>a</sup>

ASAT Dia 3 (U/l)	337	536	0,0690 <sup>a</sup>
ALAT Dia 0 (U/l)	790	835	0,6800 <sup>a</sup>
ALAT Dia 2 (U/l)	699	841	0,1730 <sup>a</sup>
ALAT Dia 3 (U/l)	542	683	0,2260 <sup>a</sup>
BT Dia 0 (mg/dl)	5,47	5,93	0,4830 <sup>a</sup>
BT Dia 1 (mg/dl)	4,43	4,53	0,8650 <sup>a</sup>
BT Dia 2 (mg/dl)	3,71	3,94	0,7130 <sup>a</sup>
BT Dia 3 (mg/dl)	4,00	3,90	0,8670 <sup>a</sup>
FA Dia 0 (U/l)	140	128	0,5030 <sup>a</sup>
FA Dia 1 (U/l)	147	131	0,4320 <sup>a</sup>
FA Dia 2 (U/l)	174	144	0,1980 <sup>a</sup>
FA Dia 3 (U/l)	222	170	0,0480 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 0 (%)	48,7	43,9	0,0990 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 1 (%)	71,8	61,1	0,0050 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 2 (%)	83,5	71,8	0,0010 <sup>a</sup>
Atividade fator V (FV) Dia 3 (%)	90,5	82,5	0,0030 <sup>a</sup>
Dia pós-operatório da normalização do FV <sup>17</sup>	2,5	4,4	0,0120 <sup>a</sup>
Pico ASAT (U/l)	1392	1426	0,8810 <sup>a</sup>
Dia pico ASAT (DPO)	0,31	0,55	0,0510 <sup>a</sup>
Pico ALAT (U/l)	956	1179	0,1420 <sup>a</sup>
Dia pico ALAT (DPO)	0,77	0,92	0,3830 <sup>a</sup>
Pico BT (mg/dl)	6,78	7,20	0,6160 <sup>a</sup>
Dia pico BT (DPO)	1,43	1,45	0,9570 <sup>a</sup>
Pico Creatininemia (mEq/l)	175,17	156	0,2540 <sup>a</sup>
Dia pico Creatininemia (DPO)	2,54	2,11	0,2090 <sup>a</sup>
Pico calemia (mEq/l)	4,9	4,8	0,0130 <sup>a</sup>
Dia pico calemia (DPO)	2,25	2,49	0,3880 <sup>a</sup>
Dose de imidazólico no dia 0 <sup>18</sup> (mg/dia)	67,5	104,3	0,1180 <sup>a</sup>
Imidazólico no dia 0 (Sim/Não) <sup>18</sup>	15/68	30/87	0,2070 <sup>b</sup>
Dose de imidazólico no dia 0 + 1 <sup>18</sup> (mg/dia)	166,9	259,0	0,0340 <sup>a</sup>
Y ROUX <sup>19</sup> (Sim/Não)	7/77	7/112	0,4970 <sup>b</sup>
Nº Doses Tacrolimus no dia 0 <sup>20</sup> (1 ou 2)	59/25	89/30	0,4720 <sup>b</sup>
FK <sup>21</sup> (mg/dia) no dia 0	5,7	6,5	0,0440 <sup>a</sup>
FK <sup>21</sup> (mg/dose) no dia 0	4,6	5,2	0,0030 <sup>a</sup>
FK <sup>21</sup> (mg/Kg/dia) no dia 0	0,076	0,082	0,2010 <sup>a</sup>
FK <sup>21</sup> (mg/Kg/dose) no dia 0	0,061	0,067	0,0160 <sup>a</sup>
FK <sup>21</sup> > 0.1mg/Kg/dose no dia 0 (≤0.1/>0.1mg)	83/1	115/4	0,4060 <sup>c</sup>

Os valores listados representam médias ou freqüências segundo o tipo de variável, contínua, dicotômica ou discreta. \*Grupo de pacientes que apresentaram todas as concentrações de tacrolimus até 20ng/ml (n=69). \*\*Grupo de pacientes com pelo menos uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml (n=134).<sup>a</sup>teste t de Student; <sup>b</sup>Qui-quadrado de Pearson; <sup>c</sup>Teste exato de Fisher.<sup>1</sup>*Standard Liver Volume* (Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor (706,2 \* Superfície corporal (m<sup>2</sup>) + 2,4)); <sup>2</sup>Peso do enxerto após realização da cirurgia de banco (*Back-Table*); <sup>3</sup>Proporção (dado em percentual) entre o peso de enxerto transplantado (g) e o volume de fígado estimado como normal para o receptor (ml); <sup>4</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável ordinal); <sup>5</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável contínua); <sup>6</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável dicotômica); <sup>7</sup>Albuminemia do receptor medida antes da realização do transplante, em g/dl; <sup>8</sup>Bilirrubinemia total do receptor medida antes da realização do transplante,

em mg/dl; <sup>9</sup>Atividade de protrombina do receptor medida antes da realização do transplante, em %; <sup>10</sup>Creatininemia do receptor medida antes da realização do transplante, em mEq/l; <sup>11</sup>Doadores que estavam em uso de pelo menos uma catecolamina vasoativa no momento da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>12</sup>Tempo que os doadores permaneceram no centro de tratamento intensivo, antes da realização da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>13</sup>Esteatose presente no enxerto, segundo avaliação macroscópica do cirurgião que realizou a cirurgia de retirada do órgão; <sup>14</sup>Duração da operação do transplante hepático; <sup>15</sup>Tempo de isquemia fria, medido entre os momentos do pinçamento vascular no doador e da reperfusão venosa portal do enxerto no receptor; <sup>16</sup>Número de unidades de 300ml de concentrados de hemácias transfundidos durante a operação do transplante; <sup>17</sup>Dia pós-operatório em que ocorreu a atividade de fator V da coagulação ultrapassou 80%; <sup>18</sup>Quantidade total de derivado imidazólico administrado (e se administrado ou não) no dia do transplante; <sup>19</sup>Reconstrução da via biliar através de anastomose biliodigestiva hepaticojejunal em Y de Roux; <sup>20</sup>Número de doses de tacrolimus administradas no dia do transplante; <sup>21</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia do transplante; ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L); ALAT: Alanina aminotransferase (U/L); Bilirrubina (BT): Bilirrubina total (mg/dl); FA: Fosfatase alcalina (U/L); FV: Atividade de fator V da coagulação (%). Dia 0: Dia do transplante. DPO: dia pós-operatório.

**Anexo 7: Valores p para significância estatística das variáveis selecionadas na análise univariada para determinação do risco de ocorrência de concentração sanguínea residual de tacrolimus (CR) maior que 20ng/ml no primeiro e/ou no segundo dia após o transplante hepático. Análise multivariada.**

Variável	Valor p
Idade do receptor (anos)	0,164
Peso do receptor (Kg)	0,809
Superfície corporal do receptor (m <sup>2</sup> )	0,924
SLV <sup>1</sup> (ml)	0,225
Peso do enxerto <sup>2</sup> (gr)	0,056
Peso do enxerto/SLV <sup>3</sup> (gr/ml%)	0,037
Encefalopatia <sup>4</sup> (pontuaçãoChild-Pugh) (1/2/3)	0,207
Encefalopatia <sup>5</sup> (presente vs ausente)	0,178
Creatininemia pré-transplante <sup>6</sup>	0,607
Idade do doador (anos)	0,497
Idade do doador (≤55 / >55 anos)	0,039
Natremia do doador (mEq/l)	0,208
Uso aminas vasoativas no doador(Sim/Não) <sup>7</sup>	0,355
Duração internação do doador no CTI <sup>8</sup> (dias)	0,201
Concentrado hemácias <sup>9</sup> (unidades 300ml)	0,777
ASAT Dia 0 (U/l)	0,438
Atividade fator V no dia 0 (%)	0,042
Dose de imidazólico no dia 0 <sup>10</sup> (mg/dia)	0,011
Imidazólico no dia 0 (Sim/Não) <sup>10</sup>	0,182
Dose de imidazólico no dia 0 + 1 <sup>10</sup> (mg/dia)	0,683
FK <sup>11</sup> (mg/dia) no dia 0	0,668
FK <sup>11</sup> (mg/dose) no dia 0	0,666
FK <sup>11</sup> (mg/Kg/dia) no dia 0	0,673
FK <sup>11</sup> (mg/Kg/dose) no dia 0	0,009

<sup>1</sup>SLV: Standard Liver Volume (Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor (706,2 \* Superfície corporal (m<sup>2</sup>) + 2,4)); <sup>2</sup>Peso do enxerto após realização da cirurgia de banco (Back-Table); <sup>3</sup>Proporção (dado em percentual) entre o peso de enxerto transplantado (g) e o

volume de fígado estimado como normal para o receptor (ml); <sup>4</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável ordinal); <sup>5</sup>Pontuação na escala de Child-Pugh (variável dicotômica); <sup>6</sup>Creatininemia do receptor medida antes da realização do transplante, em mEq/l; <sup>7</sup>Doadores que estavam em uso de pelo menos uma catecolamina vasoativa no momento da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>8</sup>Tempo que os doadores permaneceram no centro de tratamento intensivo, antes da realização da cirurgia de retirada do enxerto; <sup>9</sup>Número de unidades de 300ml de concentrados de hemácias transfundidos durante a operação do transplante; <sup>10</sup>Quantidade total de derivado imidazólico administrado (e se administrado ou não) no dia do transplante; <sup>11</sup>Quantidade de tacrolimus administrada no dia do transplante; ASAT: Aspartato aminotransferase (U/L); Dia 0: Dia do transplante. FK: Tacrolimus.

## Anexo 8: Banco de dados.

N	NOM	PRN	DN	AGE	SX	TAIL	SLV	DG1	DG2	ENC	ASC	BIL	ALB	AP	CHILD	PUGH	DATETX	AGED
1	IHD	MON	21.12.1938	61	0	160	1146	5	.	2	3	113	22	24	3	14	03.08.1999	62
2	ERD	ZEL	10.03.1941	62	0	160	1454	4	.	1	3	71	28	25	3	13	10.11.2002	49
3	COQ	MAU	17.08.1942	60	0	150	1071	2	1	1	1	6	42	78	1	5	17.11.2002	42
5	PIE	CHA	10.04.1947	56	0	156	1241	3	.	1	3	76	26	50	3	12	27.10.2002	45
7	GUI	VER	26.01.1963	40	0	165	1221	2	.	1	3	7	24	93	2	9	31.10.2002	21
8	CHA	BRI	14.05.1959	43	0	164	1432	3	1	1	1	8	40	66	1	5	12.10.2002	28
9	POU	GEO	22.07.1939	63	1	171	1281	2	.	1	3	25	24	45	3	10	26.11.2002	16
10	PIC	YVO	20.04.1940	62	1	167	1429	2	1	2	1	16	41	65	1	6	10.08.2002	28
11	BOL	MAR	21.06.1935	64	1	168	1242	8	.	1	1	44	42	100	1	6	15.09.1999	68
12	SOI	NAT	24.12.1986	16	0	190	1379	6	.	1	3	13	35	38	2	9	01.07.2002	21
14	LOG	ERI	09.12.1954	45	1	172	1256	2	.	1	3	10	41	69	2	7	20.05.2000	37
15	AUD	GUY	14.03.1945	55	1	172	1409	2	.	2	3	20	19	56	3	10	06.07.2000	36
16	THE	YVE	10.04.1958	42	0	157	958	8	.	1	1	10	41	89	1	5	20.09.2000	49
17	PET	JAC	10.10.1940	59	0	153	1203	2	.	1	1	168	30	36	3	10	29.11.1999	16
20	THE	ALA	26.12.1953	46	1	177	1407	3	1	2	2	56	27	44	3	11	29.11.1999	21
21	MOU	MAU	01.05.1937	63	1	169	1345	3	.	1	1	18	41	91	1	5	22.12.1999	46
23	KAS	CAS	25.01.1941	58	1	180	1621	2	1	1	3	26	26	54	2	9	30.07.1999	54
24	HAA	BRU	30.07.1955	44	1	173	1413	2	1	1	1	8	49	89	1	5	14.08.1999	47
25	GUI	ALA	16.03.1957	42	1	180	1450	2	.	1	3	.	.	.	3	10	26.04.1999	42
26	LAU	JEA	12.12.1940	58	1	188	1575	2	.	3	3	26	34	53	3	10	03.03.1999	28
28	ESP	CAM	29.03.1939	60	1	170	1286	12	4	3	2	512	.	29	3	13	30.05.1999	56
30	ATE	FIL	06.05.1965	34	0	160	1326	8	.	1	1	83	33	34	3	10	26.06.1999	56
31	BER	REN	15.11.1953	46	0	180	1276	12	.	3	1	83	.	4	3	11	16.10.1999	26
33	REB	DAN	13.05.1944	55	0	163	1137	3	1	1	1	11	41	75	1	5	21.07.1999	20
34	CHA	EUG	10.01.1947	56	1	162	1384	4	1	1	1	13	44	60	1	5	25.08.2002	32
35	MAR	PIE	29.06.1951	51	1	170	1490	2	.	2	2	228	23	21	3	13	05.08.2002	37
36	QUI	JAC	29.07.1949	53	1	177	1394	2	1	1	1	24	35	62	1	6	22.06.2002	52
38	FAI	SYL	16.04.1940	61	1	173	1413	2	1	2	1	12	42	71	1	6	15.11.2000	36
40	BAT	NIC	23.12.1945	54	0	168	1014	12	.	3	1	101	30	17	3	12	01.01.2000	51
41	LOV	TER	31.08.1946	54	0	155	1156	3	.	2	2	33	41	38	2	9	22.07.2000	10
42	THO	ALA	23.04.1958	43	1	185	1603	2	.	2	3	210	33	23	3	13	16.11.2000	39
43	KER	PAT	25.01.1954	47	1	170	1490	2	.	1	1	57	35	54	2	8	26.01.2001	20
44	SAM	JEA	14.11.1960	39	1	170	1249	2	.	1	3	35	35	41	3	10	01.01.2000	49
45	MAR	JEA	05.01.1934	66	1	178	1533	4	.	1	1	16	38	61	1	5	10.03.2000	22
46	BER	MAR	15.05.1952	48	1	170	1340	8	.	1	1	20	39	100	1	5	21.11.2000	54
47	LER	JEA	15.10.1945	55	1	170	1582	2	1	1	1	18	31	68	1	5	21.10.2000	40
50	PIR	ISA	05.07.1962	40	0	173	1212	11	.	1	1	18	43	79	1	5	07.07.2002	26
51	LAB	ZOH	29.07.1951	49	0	.	.	9	.	1	3	730	37	40	3	10	24.12.2000	62
52	VAL	CHR	11.01.1978	23	1	160	1399	12	.	2	1	170	.	21	3	11	21.12.2000	60
54	VAL	AUG	19.01.1958	42	1	190	1489	2	.	1	3	29	23	37	3	11	29.05.2000	48
58	VAN	ALE	20.08.1978	24	0	170	1191	10	.	1	1	99	36	86	2	7	13.09.2002	26
59	LEM	REN	03.11.1934	65	0	154	1095	2	.	1	3	61	29	57	3	10	25.09.1999	38
60	HUB	YOL	12.11.1957	41	0	162	1007	2	.	1	3	177	33	39	3	12	27.04.1999	56
61	LEG	LOU	10.06.1946	53	1	168	1251	2	.	2	1	160	26	27	3	12	15.02.1999	17
62	FRA	JEA	12.12.1951	47	1	176	1355	2	.	2	2	37	45	77	2	8	16.04.1999	30
63	TAM	MAR	28.11.1952	46	1	175	1360	4	16	2	2	62	29	44	3	11	31.03.1999	45
66	ANT	SER	01.05.1952	50	1	166	1298	2	.	1	3	30	32	42	2	9	07.08.2002	48
67	LEG	MAR	28.08.1936	66	0	151	917	9	.	1	1	49	35	100	1	6	30.07.2002	27



n	SXD	NaD	GGTD	AD	RD	PGrf	G.SLV	ST	Ste	DTx	TIF	CH	ASTp	ASTd	ALTp	ALTd	BTP	BTd	CRp	CRd	Kp	Kd	FVd
1	1	160	57	0	3	1472	128	1	1	390	661	17	4060	0	2154	2	202	0	241	4	52	7	4
2	1	150	41	1	4	2220	153	0	0	370	400	10	2718	0	1945	0	94	1	230	3	55	5	4
3	1	145	218	0	1	1440	134	0	0	450	658	2	752	0	682	0	163	6	78	6	43	2	1
5	0	147	120	1	9	1560	126	0	0	490	355	4	227	0	172	3	122	0	193	3	43	3	2
7	0	141	11	1	6	1330	109	0	0	430	306	5	1315	4	1470	4	63	0	89	0	46	4	2
8	1	142	84	1	7	1950	136	0	0	480	889	6	1174	0	867	0	162	4	94	0	46	4	3
9	1	137	12	0	1	1305	102	0	0	409	878	9	637	0	391	0	73	0	77	0	50	0	1
10	1	149	30	1	1	1440	101	0	0	206	559	10	750	0	649	0	54	0	235	7	62	4	1
11	1	136	16	0	1	1130	91	0	0	270	677	0	690	0	631	0	39	0	59	0	51	1	1
12	1	139		0	8	1750	127	0	0	367	287	5	226	0	149	0	72	0					1
14	1	174	26	0	4	1800	143	0	0	222	794	2	990	0	768	2	36	0	104	0	53	2	1
15	1	173	20	0	4	1010	72	0	0	270	580	3	1740	0	2050	2	165	3	325	4	52	3	5
16	1		29	0	5			0	0	288	371	3	1640	1	1680	2	139	4	69	0	44	1	4
17	1	137	12	0	1	1230	102	0	0	495	820	16	470	0	518	3	144	0	108	2	58	2	1
20	1	136	21	0	2	1640	117	0	0	485	458	4	200	0	193	0	35	0	188	2	47	2	2
21	1	143	5	0	7	2170	161	0	0	535	453	3	1560	0	880	0	73	0	135	1	48	0	1
23	1	147	32	0	1	1950	120	0	0	396	734	10	1450	0	853	0	271	0	152	2	58	1	3
24	0	156	19	0	1	1454	103	1	1	355	261	0	967	1	1320	1	164	7	72	5	45	1	1
25	0	145	13	0	1	1453	100	0	0	390	767	0	309	0	378	3	66	0	96	7	49	3	3
26	0	155	65	1	1	1395	89	1	3	510	748	17	2870	0	1630	2	299	1	288	5	48	5	5
28	1			0	1	1530	119	0	0	540	367	9	1540	0	1860	0	244	0	146	0	49	5	3
30	1			0	1	1530	115	0	0	540	367	9	441	0	198	0	115	0	156	2	50	0	3
31	1		8	0	1	850	67	0	0	450	627	6	521	1	1060	1	44	0	584	6	45	5	2
33	0	144	7	0	1	1220	107	0	0	555	352	3	634	0	565	0	26	0	82	0	49	1	1
34	1	147	127	1	6	2140	155	0	0	170	357	4	915	0	515	0	94	0	88	0	43	0	0
35	0	150	41	1	5	1487	100	0	0	270	376	5	350	0	101	0	62	0	196	2	53	2	0
36	0	156	13	1	1	1490	107	0	0	505	329	19	421	0	530	2	44	7	101	3	47	1	2
38	0	155	9	0	2	1200	85	0	0	350	653	8	342	0	230	0	60	7	136	1	50	2	5
40	0	143	20	0	9	1905	188	0	0	240	470	7	1450	0	1370	1	74	0	517	1	52	4	1
41	1	136	46	0	3	825	71	0	0	494	577	10	803	1	672	2	486	4	170	7	50	3	4
42	0	137	16	0	2	1280	80	0	0	305	617	6	142	0	98	0	116	0	320	2	48	1	2
43	1	148	16	1	1	1031	69	0	0	375	754	8	200	0	181	1	112	0	89	0	46	3	1
44	1		37	0	1	1553	124	0	0	300	359	3	3310	1	4260	1	135	3	263	3	52	2	4
45	0	139	22	0	4	1300	85	0	0	265	235	2	465	0	503	2	128	1	548	3	48	5	2
46	1	135	15	0	2	1550	116	0	0	440	292	0	1220	0	1430	2	30	0	70	0	42	2	4
47	1	143	22	0		1850	117	0	0	500	875	8	3070	0	1230	1	79	0	121	0	42	3	1
50	1	145	16	1	1	1380	114	0	0	370	334	3	929	0	586	0	119	1	120	0	45	3	1
51	0	133	42	0	1	1240		0	0	320	430	17	674	1	341	1	191	1	253	6	57	2	3
52	1	147	36	0	1	1630	117	0	0	420	335	0	969	0	1234	0	245	0	92	0	47	5	4
54	1	145	118	1		2045	137	0	0	305	425	13	1580	0	1640	3	252	4	336	2	53	1	6
58	1	159	129	1	3	1775	149	0	0	340	459	2	2220	0	895	0	91	0	92	0	47	1	0
59	1	143	26	0	1	1740	159	0	0	560	709	8	3990	1	4510	1	117	0	283	3	48	3	2
60	0	155	174	0	14	1350	134	1	1	410	592	5	3310	0	3960	2	342	2	99	1	45	0	
61	1	150	19	0	1	2400	192	0	0	350	515	8	887	0	856	0	101	0	303	5	52	0	1
62	0	163	25	0	1	1044	77	0	0	405	852	6	1070	0	475	0	81	0	307	0	47	2	3
63	1	153	24	1	2	1736	128	0	0	330	442	5	490	0	465	1	121	0	100	0	48	3	2
66	1	144	50		1	2130	164	1	3	325	759	6	6980	0	2898	2	340	1	113	3	46	4	20
67	0	139	44	1	2	1430	156	0	0	225	649	2	893	0	592	0	74	3	78	1	48	1	1

n	DATEFK1	KG0	KG1	KG2	KG3	AST0	AST1	AST2	AST3	ALTO	ALT1	ALT2	ALT3	BT0	BT1	BT2	BT3	FA0	FA1	FA2
1	10.11.2002	66	65	70	71	4060	1300	1950	825	1540	1200	2154	1870	202	180	158	196	54	61	210
2	17.11.2002	69	69	70	71	2718	1827	578	359	1945	1543	1327	1238	75	94	41	41	90	85	104
3	17.01.2002	63	64	65	63	752	222	139	96	682	474	426	368	61	50	35	89	125	137	278
5	01.11.2002	80	80	82	80	227	164	149	120	132	124	165	172	122	40	23	21	159	208	176
7	12.10.2002	70	71	70	69	150	100	64	134	82	117	93	186	63	13	12	23	216	269	187
8	26.11.2002	98	99	99	99	1174	394	187	259	867	556	446	644	157	106	83	145	179	169	333
9	10.08.2002	70	70	69	68	637	209	104	127	391	301	235	225	73	16	18	37	145	119	131
10	15.09.1999	100	100	102	102	750	362	173	109	649	495	376	347	54	20	9	11	116	104	132
11	02.07.2002	70	72	73	71	690	514	351	190	631	614	534	448	39	17	12	11	854	269	258
12	24.07.1999	79	80	86	78	226	69	125	171	149	132	56	84	72	17	18	66	246	251	382
14	06.07.2000	66	66	69	68	990	780	413	135	619	722	768	484	36	19	24	29	75	73	87
15	21.09.2000	84	84	86	90	1740	1240	2350	890	970	1160	2050	1210	57	67	124	165	67	67	272
16	29.11.1999	50	52	51	52	1600	1640	833	192	814	809	1680	1070	114	116	111	96	230	215	277
17	30.10.1999	74	76	77	76	470	262	331	162	284	258	497	518	144	75	31	27	93	36	69
20	23.12.1999	81	81	84	84	200	124	64	73	193	168	128	140	35	24	16	13	4	.	.
21	21.10.1999	75	75	74	75	1560	557	298	121	880	729	688	536	73	12	12	22	55	76	.
23	15.08.1999	100	101	100	99	1450	671	331	176	853	577	472	401	271	156	81	70	60	62	51
24	26.04.1999	75	74	70	67	873	967	541	320	708	1320	1310	1060	106	112	116	125	82	86	213
25	03.03.1999	84	84	84	84	309	239	240	189	197	194	294	378	66	52	25	32	60	47	58
26	30.05.1999	103	107	108	106	2870	1300	1240	306	1000	890	1630	1110	232	299	268	284	40	38	50
28	17.06.1999	75	75	80	80	1540	521	832	470	1860	1200	1760	1830	244	145	127	127	94	169	75
30	16.10.1999	85	84	86	84	441	166	153	100	198	157	163	149	115	110	59	65	83	71	90
31	21.07.1999	65	64	63	64	330	521	222	115	639	1060	828	643	44	35	18	17	.	60	71
33	25.08.2002	59	60	62	59	634	200	114	.	565	364	274	.	26	22	17	.	47	69	66
34	06.08.2002	90	90	94	93	915	501	307	227	515	393	506	497	94	66	21	18	169	255	613
35	23.06.2002	74	75	78	79	350	100	47	37	101	73	63	50	62	20	21	27	220	186	248
36	26.11.2000	87	89	92	90	421	294	287	205	333	430	530	523	31	25	21	27	125	178	467
38	02.01.2000	82	82	83	83	342	200	185	142	230	193	203	226	41	29	14	21	75	66	79
40	22.07.2000	56	59	58	58	1450	675	420	152	1290	1370	1290	990	74	25	24	27	61	81	82
41	16.11.2000	74	74	75	78	534	803	739	319	251	640	672	426	169	310	286	468	39	19	36
42	26.01.2001	97	96	95	94	142	80	62	35	98	65	62	40	116	44	40	28	94	66	82
43	02.01.2000	103	101	100	99	200	168	110	70	180	181	158	118	112	104	36	78	110	95	90
44	10.03.2000	67	69	73	74	2350	3310	2450	802	1430	4260	4020	3650	64	74	126	135	56	60	80
45	22.11.2000	100	100	100	101	465	371	321	209	485	282	503	445	114	128	76	68	174	.	.
46	21.10.2000	77	79	80	81	1220	850	646	327	1250	1260	1430	1090	30	24	23	21	299	264	266
47	14.07.2002	112	108	109	106	3070	2260	1120	351	1190	1230	1140	796	79	50	28	31	.	72	99
50	25.12.2000	61	66	61	61	929	446	194	111	586	401	390	341	109	119	66	36	121	167	266
51	21.12.2000	56	61	67	63	324	674	344	84	98	341	269	146	191	191	141	122	47	35	31
52	26.12.2000	84	87	85	83	969	766	625	356	1234	1010	988	844	245	152	109	98	66	65	59
54	13.09.2002	94	98	98	95	1580	720	824	1290	1170	966	1040	1640	166	225	215	229	48	72	81
58	26.09.1999	62	64	64	64	2220	441	234	119	895	559	420	318	91	67	35	35	676	610	514
59	28.04.1999	65	66	64	64	3930	3990	1220	271	3210	4510	4020	2320	117	84	68	53	49	68	85
60	15.02.1999	48	50	48	48	3310	2220	1590	636	3680	3810	3960	400	226	334	342	227	90	134	134
61	16.04.1999	72	74	74	72	887	322	102	53	856	553	401	353	101	45	21	20	102	42	42
62	01.04.1999	77	72	75	73	1070	362	254	103	475	330	304	264	81	72	50	41	90	85	77
63	10.09.1999	67	68	68	69	490	250	174	106	355	465	446	376	121	50	40	61	59	64	105
66	30.07.2002	70	71	70	68	6980	1781	2136	1076	2190	1852	2898	2480	210	340	326	307	135	137	163
67	31.01.2001	42	42	45	45	893	179	142	103	592	391	406	359	39	29	39	74	500	369	386

n	FA3	FV0	FV1	FV2	FV3	FK0	FK1	FK2	FK3	TR1	TR2	TR3	TR4	IM0	IM1	IM2	IM3	Y	NDJ0
1	93	17	22	41	63	50	100	70	70	99	189	199	216	0	0	0	0	0	1
2	134	29	34	52	67	30	80	0	0	84	255	171	120	0	0	200	0	0	1
3	525	46	100	100	100	50	90	60	60	170	248	150	134	0	0	0	0	0	1
5	241	36	51	84	100	30	70	20	40	102	237	127	100	400	400	400	400	0	1
7	262	65	77	100	100	100	0	0	80	280	146	95	112	400	400	400	400	0	2
8	676	33	37	43	80	70	140	50	40	196	216	140	88	0	0	0	0	0	1
9	155	47	100	95	92	45	90	85	80	113	211	168	94	0	0	0	0	0	1
10	255	65	100	100	100	75	145	0	30	67	417	186	112	0	400	400	400	0	1
11	257	52	93	100	100	50	100	80	70	110	223	158	133	0	0	0	0	0	1
12	594	65	81	82	100	100	50	30	80	300	144	76	96	400	0	0	0	0	2
14	106	50	100	100	100	40	85	90	90	290	277	192	251	0	0	0	0	0	1
15	43	24	24	34	47	60	100	30	0	213	210	162	127	0	0	0	0	0	1
16	309	42	34	42	62	60	70	90	100	22	48	59	78	400	400	400	400	1	2
17	207	44	100	85	99	55	110	95	.	112	244	118	88	0	0	0	0	0	1
20	.	47	79	89	100	30	90	60	60	61	212	154	72	0	0	0	0	0	1
21	169	49	98	100	100	105	110	115	120	136	139	154	155	0	0	0	0	0	2
23	62	27	56	68	91	70	140	140	130	84	214	247	.	0	0	0	0	0	1
24	268	75	100	100	100	110	110	100	110	188	230	126	116	0	0	0	0	0	2
25	67	43	49	58	91	60	120	110	80	135	253	230	173	0	0	0	0	0	1
26	177	20	16	27	35	70	70	0	0	300	382	366	243	0	0	0	0	0	1
28	100	43	65	56	100	50	100	80	30	257	268	273	211	0	0	0	0	0	1
30	110	38	59	66	80	120	60	0	0	384	284	209	118	0	0	0	0	0	2
31	78	39	55	92	75	30	60	60	60	44	80	118	94	0	0	0	0	0	1
33	.	78	100	98	.	80	80	20	.	152	221	.	.	0	0	0	.	0	1
34	810	80	100	100	100	60	110	110	120	142	151	114	65	0	0	0	0	0	1
35	238	81	100	100	100	75	35	30	60	130	92	47	32	400	400	200	100	0	2
36	593	64	73	91	93	70	90	40	0	230	346	276	193	400	400	400	400	0	2
38	88	39	74	76	66	60	90	70	80	256	246	176	.	0	0	0	0	0	1
40	126	56	100	100	100	60	60	90	100	50	104	179	208	400	100	100	100	0	2
41	52	19	23	39	44	40	40	80	50	55	136	600	572	0	400	400	400	0	1
42	89	54	75	90	100	70	70	0	20	186	202	98	82	0	0	0	0	0	1
43	105	31	85	87	100	70	140	140	70	131	485	512	434	200	200	0	400	0	1
44	92	38	35	64	74	90	45	0	20	290	300	234	220	400	400	400	0	0	2
45	103	49	57	80	60	60	120	60	30	138	129	151	99	0	0	0	0	0	1
46	249	44	51	61	79	60	130	140	140	146	244	190	.	0	0	0	0	0	2
47	125	48	100	100	100	60	140	110	80	215	316	250	.	0	0	0	0	0	1
50	362	25	87	100	100	45	95	100	80	83	207	79	53	0	0	0	0	0	1
51	52	49	31	70	94	40	20	50	30	75	156	174	165	0	0	200	200	0	2
52	61	37	53	65	76	60	120	100	80	126	314	304	199	0	0	0	0	0	1
54	99	19	21	17	25	40	0	20	0	386	136	121	75	400	400	0	0	0	1
58	756	97	100	100	100	80	80	80	100	133	61	66	71	0	400	400	400	0	1
59	84	29	57	84	100	40	0	70	30	97	96	200	111	0	0	0	0	0	2
60	135	19	23	31	.	80	65	25	30	267	246	206	178	0	0	0	0	0	2
61	41	37	100	100	100	55	85	70	40	180	161	209	130	0	0	0	0	0	1
62	87	35	48	67	94	50	100	100	90	170	262	230	183	0	0	0	0	0	1
63	99	32	57	88	62	100	100	110	120	206	132	103	88	0	0	0	0	0	2
66	163	22	30	25	42	50	100	100	50	131	166	312	.	400	400	400	400	0	1
67	338	37	98	100	100	30	70	90	110	91	46	51	80	0	0	0	0	0	1

n	NOM	PRN	DN	AGE	SX	TAIL	SLV	DG1	DG2	ENC	ASC	BIL	ALB	AP	CHILD	PUGH	DATETX	AGED
70	GUE	EVE	21.09.1956	43	0	162	1247	2	.	1	1	84	34	46	2	9	04.12.1999	45
71	DIM	ELI	23.10.1963	35	1	176	1364	2	.	1	1	33	28	30	2	9	21.03.1999	48
72	BOR	JOE	05.01.1953	47	1	172	1294	8	.	1	1	13	45	100	1	5	24.09.1999	24
73	GOM	MIC	21.09.1942	57	1	160	1055	2	.	1	3	11	29	62	2	8	22.08.1999	45
74	AND	CLA	18.05.1942	57	1	168	1260	2	1	1	1	29	40	70	1	5	15.08.1999	29
75	DAN	JEA	02.12.1944	54	1	171	1413	5	1	1	1	9	42	88	1	5	24.03.1999	46
77	MIC	MON	03.03.1953	46	0	160	1165	6	.	1	1	8	38	68	1	5	18.01.1999	49
81	LET	MAR	08.01.1952	48	0	158	1240	2	.	1	3	145	29	25	3	12	05.12.1999	52
82	COL	LOU	12.08.1944	55	1	167	1247	2	1	2	2	.	35	55	2	8	06.07.1999	49
83	JAU	DAN	22.01.1941	60	1	168	1350	2	1	1	1	38	31	92	2	7	16.08.2000	43
84	REP	YVE	03.08.1941	59	1	185	1521	2	.	1	3	11	39	94	2	7	05.10.2000	42
85	DER	ISA	05.03.1976	25	0	170	1151	10	.	1	1	246	40	40	2	8	08.01.2001	40
86	SEI	BER	30.12.1947	52	1	174	1230	2	.	1	3	38	33	74	2	9	23.10.1999	20
87	FER	MAN	09.02.1951	49	1	166	1346	3	1	1	1	13	36	74	1	5	18.04.2000	28
88	PER	JOS	26.03.1941	59	1	160	1212	2	1	1	1	.	30	70	1	6	28.07.2000	49
89	MAI	MIC	25.05.1950	50	1	170	1409	2	.	1	1	352	37	27	2	9	13.06.2000	26
90	MON	AUR	11.06.1979	21	0	164	1130	17	.	1	1	22	32	51	1	6	02.04.2000	51
91	BOU	SER	15.07.1945	55	1	180	1651	2	1	1	1	16	45	77	1	5	01.05.2000	14
92	LEM	JEA	01.02.1956	44	1	174	1459	3	1	1	1	26	30	57	1	6	23.04.2000	22
93	CAO	JEA	27.09.1940	59	1	167	1477	12	.	3	1	516	.	25	.	.	15.01.2000	40
94	LEP	MAR	27.04.1944	56	1	172	1266	5	1	1	1	8	49	104	1	5	23.05.2000	38
95	AYT	HAC	19.04.1961	39	0	147	1238	18	.	1	1	57	54	44	2	8	27.01.2000	17
96	BER	JEA	31.08.1951	49	1	176	1364	2	.	1	3	7	27	81	2	9	09.10.2000	43
97	JUG	YVE	03.12.1939	61	1	164	1404	2	1	1	1	22	.	78	1	5	29.09.2000	26
98	LEM	LIL	25.11.1944	56	0	165	1212	2	.	2	3	45	31	54	3	10	19.08.2000	19
100	CAD	JEA	17.11.1942	58	1	163	1127	2	3	2	3	61	35	56	3	11	11.10.2000	.
101	FIL	CLA	24.11.1956	44	1	193	1465	6	.	1	3	78	32	46	3	11	20.08.2000	31
102	MAY	NDO	19.09.1951	49	1	170	1426	4	1	1	1	6	49	79	1	5	17.10.2000	53
103	COL	JOE	29.06.1956	44	1	181	1538	2	.	1	3	65	31	46	3	11	04.10.2000	43
104	HER	LOU	02.11.1946	53	1	162	1113	2	.	1	3	15	31	62	2	8	02.05.2000	51
105	LEG	MAR	29.11.1955	47	0	159	1152	11	.	1	1	8	42	79	1	5	13.09.2002	41
106	DUR	GEO	20.12.1946	54	1	173	1387	2	1	1	1	23	38	64	1	5	05.12.2000	20
107	TAR	ALA	08.10.1955	45	1	174	1455	2	1	1	3	54	34	42	3	11	22.12.2000	33
108	MER	ALB	14.12.1948	52	1	173	1421	2	.	2	3	24	35	51	2	9	16.09.2000	47
109	MON	SER	07.06.1945	55	1	158	1144	3	1	1	1	19	44	100	1	5	23.07.2000	37
110	JEU	JOS	22.04.1944	56	1	170	1295	2	1	1	1	14	45	83	1	5	09.06.2000	48
111	MOR	PAS	26.04.1965	35	1	174	1391	2	.	1	3	134	32	37	3	12	20.07.2000	42
112	AUB	STE	07.05.1971	29	1	170	1340	19	.	1	1	179	28	70	2	8	03.07.2000	48
113	TOR	DAN	26.07.1947	55	1	170	1349	7	.	3	3	109	24	33	3	15	14.08.2002	31
114	DAS	ANT	10.12.1957	45	1	165	1276	2	4	1	3	53	.	47	3	11	27.08.2002	24
115	LAB	REM	05.01.1944	59	1	181	1471	2	5	2	1	29	37	50	2	7	25.07.2002	30
116	PRO	RAY	18.04.1947	53	1	178	1297	2	.	1	3	224	37	26	3	11	04.05.2000	20
117	LEB	ELI	25.03.1955	45	1	180	1370	2	.	1	3	10	21	60	2	9	14.05.2000	65
118	POI	JEA	21.06.1971	29	1	180	1406	10	.	1	1	46	38	71	1	6	27.03.2000	71
120	FRE	JAC	31.10.1945	54	1	170	1336	2	.	2	3	51	24	29	3	14	26.04.2000	18
121	HER	JEA	01.06.1955	45	1	178	1398	2	.	1	3	9	28	74	2	8	13.02.2000	25
123	LEH	LOI	12.11.1952	48	1	162	1229	2	.	2	3	148	29	26	3	13	10.11.2000	48
124	BOU	PIE	13.08.1947	53	1	164	1384	2	1	1	1	24	40	.	1	5	17.10.2000	68

n	SXD	NaD	GGTD	AD	RD	PGrf	G.SLV	ST	Ste	DTx	TIF	CH	ASTp	ASTd	ALTp	ALTd	BTp	BTd	CRp	CRd	Kp	Kd	FVd
70	0	142	13	0	1	1340	107	0	0	470	784	13	377	0	304	0	80	0	84	7	40	7	2
71	1	151	53	0	1	1920	141	0	0	400	668	17	946	0	1200	1	67	3	62	5	46	3	1
72	1	139		0	7	2000	155	0	0	420	322	4	2050	0	2140	0	61	0	146	2	51	1	1
73	1	146	34	0	2	1200	114	0	0	270	392	4	244	0	455	1	66	1	129	7	47	7	2
74	1	152	10	1	1	1165	92	0	0	305	650	3	2380	2	2800	3	102	1	128	2	46	7	30
75	1		20	0	8	1595	113	0	0	445	928	2	865	0	622	0	83	0	79	7	45	7	0
77	0	134	12	0	1	1100	94	1		370	540	2	596	0	388	2	42	0	62	0	45	2	2
81	0	150	15	0	1	1260	102	0	0	330	735	9	789	1	970	2	533	6	395	4	60	3	4
82	1	143	33		6	1990	160	0	0	390	300	8	635	0	537	1	109	0	77	0	45	0	1
83	0		27	0	6	1350	100	0	0	240	402	4	2100	2	2520	2	293	0	101	0	59	0	6
84	1	169	130	0	12	2070	136	0	0	485	377	18	597	0	376	1	132	1	164	2	49	0	0
85	1	144	11	0	2	1245	108	0	0	780	715	8	1180	0	1750	0	31	0	83	0	49	3	1
86	0	156	31	1	1	848	69	0	0	270	562	0	188	0	125	0	61	0	81	0	52	0	2
87	1	139	29	1	1	1370	102	0	0	300	518	4	478	0	413	2	129	5	77	5	47	1	1
88	1	158	79	0	1	1795	148	1	1	365	393	3	1270	1	1050	2	59	7	83	7	44	1	1
89	1	157	21	1	1	1400	99	0	0	390	412	8	888	0	1360	2	300	6	302	3	59	2	8
90	1	169	9	0	3	1930	171	0	0	610	338	7	3830	0	2150	0	105	1	160	0	50	2	1
91	1	148	8	1	1	1290	78	0	0	490	748	8	634	1	825	2	55	6	118	0	46	5	4
92	1	164	11	0	2	1730	119	0	0	300	540	8	2850	2	3090	3	69	2	91	3	60	3	5
93	1	139	285	1	2	2300	156	0	0	431	435	14	1240	0	434	0	194	0	407	2	39	2	0
94	1	142	16	0	3	1200	95	0	0	255	368	3	597	0	532	2	105	1	74	0	47	2	0
95	0	146	13	0	5	1215	98	0	0	360	690	6	235	0	113	0	22	5	69	0	48	3	1
96	1	138	366	0	4	1665	122	0	0	250	590	9	1510	0	1150	0	194	6	109	2	50	2	1
97	1	142	9	0	1	1250	89	0	0	565	789	20	2510	0	859	0	94	0	101	1	48	3	4
98	1	148	22	0	2	1630	134	0	0	210	488	3	555	0	399	0	26	0	75	1	47	1	1
100	1	140	52	0		1875	166	1	1	390	426	7	1780	0	638	0	175	0	179	7	54	2	6
101	0	150	37	0	12	1070	73	0	0	420	315	7	1860	1	1730	2	178	5	111	2	45	2	6
102	0	134	13	0	1	1300	91	1	2	382	799	2	5840	0	3550	2	116	6	113	0	51	5	7
103	0	154	13	0	1	1150	75	0	0	335	660	9	1260	0	1300	1	298	0	371	2	53	1	6
104	0	145	9	0				0	0	315	772	10	2950	2	3670	3	87	0	393	2	54	6	3
105	0	151	16	1	1	1145	99	0	0	280	427	7	761	0	427	1	102	5	125	1	50	0	0
106	1		88	0	1	1110	80	0	0	350	712	4	384	0	234	0	48	0	69	1	47	1	2
107	0	134	12	0	7	1290	89	0	0	270	598	9	181	0	111	0	260	0	389	4	55	3	4
108	0	160	12	0	4	1670	118	0	0	575	738	17	1200	0	1580	0	261	3	94	0	42	1	8
109	1	143	19	0	1			0	0	340	360	21	416	0	372	1	29	4	143	3	48	4	0
110	0	145	107	0	1	1370	106	0	0	240	445	0	2180	2	2400	3	52	4	97	0	43	2	3
111	0	142	144	0	7	1370	98	0	0	500	506	4	194	1	384	2	145	0	107	0	46	3	5
112	1	146	9	0	1	2015	150	0	0	275	653	2	609	0	837	0	150	0	96	2	49	2	2
113	1	144	14		3	1660	123	0	0	180	473	8	342	0	316	0	145	0	738	6	52	2	0
114	1	149	20	1	16	2765	217	0	0	285	701	12	3493	0	2953	0	90	3	118	1	59	0	3
115	1	150	15	0	1	2130	145	0	0	330	848	3	1527	0	642	0	51	0	100	0	43	0	1
116	0	142	23	0	1	1230	95	0	0	235	520	5	310	0	269	0	149	0	240	3	53	2	2
117	0	144	24	0	3	1572	115	0	0	417	597	12	2360	0	738	2	112	4	221	5	51	5	2
118	1	159	13	1	3	1375	98	0	0	340	676	0	1670	2	1810	3	198	1	69	0	52	3	
120	0	152	91	0	4	1322	99	0	0	650	696	7	250	0	110	2	169	3	371	0	49	3	3
121	1	149	6	0	1	1780	127	0	0	420	750	4	1310	0	991	0	117	0	213	0	48	0	1
123	1	146	14	0	3	1100	90	0	0	403	775	9	679	0	501	2	217	0	175	2	43	1	2
124	1	137	74	0	1	1330	96	0	0	315	234	24	483	0	347	1	122	0	127	0	44	1	0

n	DATEFK1	KG0	KG1	KG2	KG3	AST0	AST1	AST2	AST3	ALTO	ALT1	ALT2	ALT3	BTO	BT1	BT2	BT3	FA0	FA1	FA2
70	22.03.1999	74	77	80	79	377	159	137	44	304	191	72	145	80	29	16	18	.	35	38
71	25.09.1999	80	80	73	80	946	696	170	87	790	1200	875	605	35	38	47	67	92	327	167
72	22.08.1999	77	77	81	82	2050	204	99	68	2140	1060	786	508	61	19	19	23	110	92	87
73	15.08.1999	48	48	46	46	244	241	116	83	250	455	352	297	39	66	53	53	101	102	97
74	24.03.1999	70	70	76	73	1240	1410	2380	2040	809	1240	2310	2800	54	102	90	65	87	59	64
75	18.03.1999	85	85	86	80	865	264	170	83	622	527	390	350	83	54	27	18	62	64	67
77	14.01.1999	62	63	62	63	596	239	217	142	347	366	388	384	42	38	29	17	100	45	59
81	07.07.1999	61	60	63	63	513	789	776	511	391	874	970	913	234	266	255	344	58	52	46
82	16.08.2000	70	66	65	64	635	392	204	136	472	537	481	383	109	109	76	70	75	113	265
83	06.10.2000	82	82	82	80	888	1640	2100	760	769	1880	2520	2190	293	215	186	178	210	119	127
84	09.01.2001	84	84	82	82	597	488	144	76	353	376	263	177	91	132	125	90	146	770	913
85	23.10.1999	57	61	65	63	1180	350	272	143	1750	1205	1090	759	31	16	18	24	79	212	276
86	18.04.2000	63	62	64	65	188	110	77	45	125	111	124	101	61	45	28	21	68	.	91
87	28.07.2000	79	79	79	74	478	208	251	246	285	264	413	406	51	45	41	76	101	93	142
88	13.06.2000	66	68	66	66	1270	699	859	356	362	351	1050	441	25	15	20	37	67	.	.
89	03.04.2000	86	87	88	89	888	371	763	481	1000	732	1360	1200	270	172	253	206	20	21	19
90	01.05.2000	56	57	58	56	3830	1220	555	219	2150	1260	1030	750	88	105	80	49	73	92	115
91	23.04.2000	115	115	115	115	565	634	552	412	529	725	825	818	54	35	27	26	61	36	52
92	16.01.2000	88	88	86	86	1800	1500	2850	1790	1900	1640	2840	3090	61	53	69	46	73	68	85
93	23.05.2000	95	96	96	92	1240	182	59	42	434	219	152	132	194	112	81	.	40	59	75
94	27.01.2000	69	72	71	72	597	549	289	189	438	511	532	418	88	105	74	43	261	263	.
95	09.10.2000	70	70	68	66	235	85	89	28	113	77	78	56	.	14	16	16	34	.	.
96	29.09.2000	78	78	80	81	1510	313	111	70	1150	671	456	365	70	48	34	54	.	82	82
97	19.08.2000	87	88	92	96	2510	1140	288	181	859	389	388	445	94	78	23	49	.	319	44
98	31.08.2000	70	70	71	72	555	108	31	29	399	211	133	90	26	7	7	10	79	51	125
100	21.08.2000	62	61	61	59	1780	190	94	46	638	212	135	97	175	51	26	19	79	45	42
101	17.10.2000	85	90	89	90	1510	1860	1470	553	1110	1630	1730	1160	125	91	108	124	177	157	157
102	05.10.2000	87	86	88	88	5840	5280	3560	1380	2800	3010	3550	2480	47	59	65	63	53	86	122
103	02.05.2000	72	75	75	73	1260	902	552	254	1210	1300	1020	715	298	294	211	191	102	91	54
104	14.09.2002	51	51	55	58	1480	1800	2950	1340	805	1250	3470	3670	87	69	.	42	49	52	63
105	05.12.2000	61	63	62	59	761	233	145	91	386	427	310	215	17	9	16	47	119	112	194
106	22.12.2000	90	90	88	89	384	191	138	147	234	175	170	142	48	36	15	12	216	65	64
107	17.09.2000	82	84	84	82	181	78	33	90	111	85	59	116	260	150	156	134	64	48	35
108	24.07.2000	90	93	92	93	1200	589	344	177	1580	1330	1180	424	110	145	188	261	112	360	216
109	09.06.2000	67	69	71	72	416	221	110	96	363	372	303	233	21	14	24	29	34	.	.
110	20.07.2000	72	71	72	71	1320	1890	2180	1220	961	1870	2240	2400	33	36	33	48	85	85	82
111	03.07.2000	80	80	76	76	142	194	184	68	130	309	384	255	145	132	73	73	42	53	72
112	14.08.2002	74	76	80	81	609	241	86	53	837	590	364	296	150	105	84	80	148	129	190
113	27.08.2002	71	71	70	72	342	131	63	63	316	179	151	153	145	97	72	66	120	121	191
114	25.07.2002	72	72	75	74	3493	2046	1620	221	2953	2477	2280	1209	56	51	42	90	147	351	434
115	04.05.2000	97	97	96	92	1527	375	210	109	642	468	443	315	51	26	13	20	269	230	101
116	15.05.2000	66	63	71	71	310	110	83	70	269	133	110	98	149	68	65	85	48	41	40
117	27.03.2000	71	73	71	72	2360	508	401	189	634	737	738	576	112	88	93	96	68	58	87
118	26.04.2000	83	79	79	79	688	1540	1670	996	490	1470	1800	1810	168	198	195	174	258	256	264
120	13.02.2000	76	74	77	76	250	136	128	72	108	88	110	105	166	144	130	169	.	60	64
121	10.11.2000	75	74	76	77	1310	315	122	88	991	573	370	335	117	55	22	24	.	.	37
123	18.10.2000	72	74	75	75	679	524	503	201	389	413	501	406	217	99	64	73	108	.	79
124	18.11.2000	89	92	89	88	483	295	188	93	306	347	325	269	122	22	14	13	42	51	62

n	FA3	FV0	FV1	FV2	FV3	FK0	FK1	FK2	FK3	TR1	TR2	TR3	TR4	IM0	IM1	IM2	IM3	Y	NDJO
70	47	41	46	97	.	55	110	110	110	46	118	195	99	0	0	0	0	0	1
71	396	73	100	100	100	90	110	100	100	214	163	178	138	0	0	0	0	0	2
72	90	58	80	94	.	120	50	30	100	168	80	77	64	0	0	0	0	1	2
73	136	51	60	80	98	30	30	60	60	46	136	131	107	0	0	0	0	0	1
74	74	13	23	21	41	50	100	80	30	110	291	370	286	0	0	0	0	0	1
75	115	82	100	100	100	60	110	110	120	178	125	157	144	0	0	0	0	0	1
77	88	61	59	84	90	40	80	80	80	139	173	166	103	0	0	0	0	1	1
81	56	37	28	40	49	45	80	35	10	198	300	208	136	0	0	0	0	0	1
82	334	68	100	100	100	100	100	100	120	96	135	89	104	0	0	0	0	0	2
83	342	32	25	25	47	30	30	120	120	31	59	71	151	0	0	0	0	0	1
84	675	80	100	100	100	120	120	90	90	132	148	102	142	0	400	400	400	0	2
85	113	76	88	100	100	80	80	60	50	146	218	168	182	0	400	400	400	1	2
86	125	34	49	92	100	50	100	95	90	36	193	157	90	0	0	0	0	0	1
87	200	72	100	100	100	55	115	100	110	86	200	137	115	0	0	0	0	0	1
88	.	74	100	100	100	50	100	100	80	62	142	326	182	0	0	0	0	0	1
89	20	19	40	29	42	60	80	50	20	97	239	148	99	0	0	0	0	0	1
90	118	52	86	100	100	40	50	70	80	52	97	142	174	200	200	200	200	1	2
91	55	28	40	73	77	80	160	80	0	58	448	276	167	0	0	0	0	0	1
92	84	33	34	32	66	60	120	60	30	115	280	222	174	400	400	400	400	0	1
93	91	100	100	100	100	140	0	20	50	398	183	110	114	800	400	0	400	0	2
94	323	89	99	100	100	50	100	50	30	176	269	200	130	0	0	0	0	0	1
95	.	63	100	100	100	50	100	110	120	28	97	151	76	0	0	0	0	0	1
96	152	43	100	100	100	50	100	100	100	116	152	123	69	0	0	0	0	0	1
97	56	19	60	65	78	60	120	90	30	74	129	234	110	200	400	400	400	0	1
98	53	50	100	100	83	50	100	110	120	115	118	122	99	0	0	0	0	0	1
100	45	67	74	79	75	80	40	0	40	144	126	120	91	0	200	200	200	0	2
101	134	33	43	52	59	60	120	90	75	73	207	152	155	400	400	200	200	0	2
102	148	11	29	33	50	65	105	80	70	162	171	200	152	0	0	0	0	0	1
103	65	23	21	34	39	50	20	0	0	115	188	102	68	0	0	0	0	0	2
104	104	20	30	52	86	40	40	0	0	478	356	253	162	0	200	200	200	0	1
105	312	100	100	100	100	45	40	50	60	83	194	154	190	400	400	400	400	0	2
106	95	34	65	81	100	60	120	120	120	175	172	128	124	0	0	0	0	0	1
107	48	37	69	66	72	60	120	50	50	85	178	145	116	0	200	200	200	0	1
108	211	24	26	36	42	125	90	110	100	169	236	272	220	400	400	0	0	0	2
109	92	100	100	100	100	100	80	30	30	262	288	182	121	400	400	400	400	0	2
110	91	39	41	51	93	50	85	35	70	254	197	179	140	0	0	0	0	0	1
111	105	22	39	56	65	60	120	60	80	144	426	260	167	0	0	0	0	0	1
112	111	31	65	81	87	50	90	70	70	158	186	139	80	0	0	0	0	0	1
113	259	80	100	100	100	20	60	60	50	56	150	160	61	0	100	100	100	0	1
114	452	36	41	57	87	50	100	110	160	57	43	28	116	0	400	400	400	0	1
115	157	48	91	100	100	50	120	140	140	47	113	119	127	0	0	0	0	0	1
116	.	33	62	86	100	50	100	50	50	71	174	80	103	0	0	0	0	0	1
117	102	62	78	89	100	100	100	40	80	223	241	139	179	400	400	0	200	0	2
118	.	28	28	31	37	60	120	60	0	94	300	279	184	0	400	400	0	0	1
120	68	42	43	62	84	25	75	110	120	53	104	107	126	400	400	200	200	0	1
121	89	45	94	100	100	60	100	80	90	218	155	75	166	0	0	0	0	0	1
123	97	33	52	91	100	50	70	100	50	110	272	440	336	400	400	400	200	0	1
124	68	100	100	100	100	130	105	40	30	225	300	182	144	400	0	400	400	0	2

n	NOM	PRN	DN	AGE	SX	TAIL	SLV	DG1	DG2	ENC	ASC	BIL	ALB	AP	CHILD	PUGH	DATETX	AGED
125	DRO	GAE	11.01.1971	30	1	185	1283	8	.	1	1	26	48	87	1	5	17.11.2000	37
126	BOU	PAU	24.10.1945	55	1	165	1421	2	.	1	3	155	38	32	3	11	23.10.2000	35
127	LEG	GEO	04.08.1939	61	1	178	1533	2	1	1	1	15	33	59	1	6	28.10.2000	44
128	MOK	BOU	14.01.1949	53	1	170	1179	2	1	1	1	28	30	62	1	6	10.02.2002	24
129	CAI	BER	07.08.1948	54	1	172	1366	2	1	1	1	53	39	56	2	7	17.08.2002	22
130	PLU	JEA	12.06.1949	50	1	171	1518	2	1	1	1	35	35	51	1	6	02.09.1999	22
131	PRO	JEA	15.04.1943	56	1	174	1347	3	1	1	1	7	45	85	1	5	14.05.1999	25
132	JEA	ERI	23.06.1959	42	1	171	1243	4	16	1	1	33	27	53	2	7	17.08.2001	60
134	DAN	CLA	23.03.1949	53	1	170	1268	2	.	1	3	37	35	51	2	9	17.01.2002	37
135	MIC	GEO	31.12.1949	51	1	160	1126	20	.	2	3	151	.	36	3	13	23.04.2001	32
137	LEC	MAR	02.07.1941	60	1	180	1659	2	1	1	1	54	38	51	2	7	02.09.2001	58
138	FLO	HEN	11.01.1951	51	1	172	1434	2	1	1	1	132	35	36	3	10	07.10.2001	19
139	DUV	DOM	09.06.1953	48	0	155	1099	2	.	1	3	51	34	49	3	11	22.09.2001	65
140	BIA	DAN	30.09.1939	62	1	172	1392	2	1	1	1	140	33	39	3	10	10.12.2001	28
141	GAR	HEN	24.12.1940	60	1	170	1331	2	1	1	1	45	40	63	1	6	23.06.2001	64
142	LAL	LOU	26.08.1948	53	1	171	1396	2	1	1	1	20	31	54	1	6	26.03.2001	37
143	CIL	EDU	22.11.1937	64	1	162	1265	3	1	1	1	18	43	83	1	5	17.06.2001	44
144	MOR	NAT	19.03.1970	32	0	166	1177	8	.	1	1	13	.	74	1	5	06.01.2002	36
145	DEV	NIC	07.12.1945	56	0	157	1271	2	1	1	1	17	36	63	1	5	16.02.2002	60
146	BIL	JEA	16.01.1948	54	1	170	1375	2	.	1	3	69	42	60	2	9	15.06.2002	61
147	PLA	PIE	30.06.1952	49	1	180	1415	3	.	2	3	209	23	41	3	13	11.11.2001	49
148	VYT	BER	23.11.1937	63	1	172	1735	3	1	1	1	21	38	71	1	5	21.03.2001	21
149	BOU	CLA	24.12.1955	45	0	148	930	18	.	1	1	21	44	79	1	5	30.04.2001	59
150	POI	JAC	25.05.1936	65	1	176	1540	2	1	1	1	23	40	56	1	5	06.04.2001	20
153	PAR	JEA	19.07.1960	42	1	180	1397	20	.	1	2	29	.	80	1	6	30.05.2002	21
154	SIC	DAN	01.09.1946	56	0	152	948	2	1	1	3	10	.	57	2	7	02.05.2002	14
157	TOU	YVE	06.04.1945	57	1	175	1277	3	1	1	3	58	29	53	3	10	22.02.2002	18
160	PET	JEA	31.05.1941	60	1	163	1459	2	1	1	1	40	43	66	1	6	11.07.2001	40
161	VOL	JEA	04.06.1948	54	1	189	1571	2	.	1	3	31	45	71	2	7	04.06.2002	21
162	FTO	OUA	22.07.1939	62	0	160	1175	3	.	2	3	24	30	42	3	10	22.08.2001	50
163	KIM	MIC	25.09.1963	38	1	175	1305	4	.	1	2	32	48	48	2	7	25.12.2001	42
164	LES	PAT	20.10.1952	49	1	161	1100	2	.	1	1	107	38	54	2	7	06.06.2001	26
165	LET	ERN	07.06.1948	53	1	172	1237	2	1	1	1	25	44	65	1	5	27.06.2001	38
166	LEF	PIE	09.06.1963	38	1	180	1256	2	3	1	3	114	21	55	3	11	13.07.2001	62
167	LAL	MAU	29.08.1948	53	0	156	1178	2	.	1	3	25	33	43	2	9	24.09.2001	53
168	MAR	GER	07.03.1947	55	1	171	1594	21	1	1	3	77	30	54	3	10	25.09.2001	61
170	JAF	JOS	06.12.1940	61	1	171	1495	2	1	1	3	85	29	39	3	12	19.10.2001	58
171	LEQ	EMI	24.02.1949	53	0	165	1231	2	.	1	3	96	29	37	3	12	19.11.2001	18
172	LOU	GUI	09.02.1948	54	1	173	1387	5	1	1	1	10	35	73	1	6	06.11.2001	32
173	JOU	DID	17.03.1954	48	1	178	1389	2	3	1	1	23	36	53	1	5	11.10.2001	34
174	JAU	MAR	26.10.1951	50	0	170	1268	11	.	1	1	13	45	83	1	5	19.11.2001	55
175	LEB	JEA	28.03.1948	54	1	166	1271	7	.	1	3	13	37	51	2	7	10.02.2002	62
176	LEF	GIL	26.08.1945	56	1	168	1242	2	.	2	3	30	.	46	3	10	24.02.2002	17
177	LEP	RAY	16.04.1947	55	1	167	1413	2	.	1	3	70	32	42	3	11	01.03.2002	23
179	LES	MON	09.09.1946	56	0	169	1371	2	.	1	3	183	29	20	3	12	25.04.2002	34
180	GOG	JEA	04.09.1949	51	1	181	1617	2	1	1	1	98	28	36	3	10	02.02.2001	21
181	BLA	FRA	01.10.1940	60	1	164	1355	7	1	2	1	22	37	67	1	6	03.03.2001	69
182	ARY	ZEK	01.01.1950	51	0	150	969	4	.	1	3	12	40	53	2	7	31.03.2001	24



n	SXD	NaD	GGTD	AD	RD	PGrf	G.SLV	ST	Ste	DTx	TIF	CH	ASTp	ASTd	ALTp	ALTd	BTp	BTd	CRp	CRd	Kp	Kd	FVd
125	1	138	80	0	1	1269	99	0	0	335	367	1	263	0	334	2	57	0	100	0	50	1	0
126	1	142	14	0	1	1300	92	0	0	360	284	10	351	0	157	0	171	0	180	2	52	1	2
127	0	161	32	0	2	1800	117	1	2	300	695	3	6851	0	1132	0	136	3	467	3	52	0	2
128	1	138	54	1	6	1430	121	0	0	260	728	5	301	0	339	0	45	0	111	0	54	0	1
129	0	167	8	1	1	1380	101	0	0	253	469	9	199	0	166	2	66	0	76	0	42	5	1
130	1	148	10	0	3	1780	117	0	0	420	656	3	815	0	487	3	62	0	90	7	49	2	3
131	0	143		1	1	1070	79	0	0	350	545	2	160	0	130	2	36	0	95	7	48	3	2
132	1	135	28	1	1	1280	103	0	0	420	568	18	1140	2	1310	0	89	0	103	0	43	0	2
134	0	154	9	1	3	1460	115	0	0	333	622	6	1963	2	1192	0	112	0	137	2	48	3	5
135	0	144	36	0	3	1195	106	0	0	330	795	12	252	0	301	0	46	0	233	4	46	1	3
137	1	149	8			1400	84	0	0	345	328	5	667	0	1140	0	69	0	320	0	49	7	2
138	0	140	41	0	1	1440	100	0	0	185	257	3	171	0	121	0	83	0	297	5	50	5	1
139	0	139	14	0	6	1400	127	0	0	360	838	3	246	1	560	1	24	0	97	1	54	3	1
140	1			1	2	1995	143	0	0	420	358	3	3068	0	2092	0	105	5	135	1	51	0	1
141	0	163	24	0	4	1400	105	0	0	235	844	3	704	0	600	3	104	0	244	2	48	4	4
142	1	145	8	1	1	950	68	0	0	355	233	3	191	3	190	0	79	4	168	2	42	3	6
143	1	145	66	0	1	2000	158	1	1	300	320	0	2520	1	1730	1	34	1	111	7	53	5	0
144	0	162	16	1	1	1235	105	0	0	365	526	3	696	4	306	4	76	0	55	4	46	5	2
145	1	147	58	1	2	1784	140	1	1	473	784	15	842	1	1307	0	108	0	92	0	48	5	1
146	1	145	154	1	1	1990	145	1	1	240	349	6	606	0	1183	0	61	0	94	0	49	7	0
147	1	152	28	1	4	1570	111	1	1	305	655	8	455	1	737	0	209	2	184	2	54	0	2
148	1	146	24	0	7	2060	119	0	0	330	715	0	459	0	630	0	43	0	85	0	44	2	1
149	0	148	74	0	2	1510	162	1	2	330	295	4	3380	0	2140	0	139	0	78	0	53	1	4
150	1	168	12	0	3	1400	91	0	0	270	642	0	575	0	1190	0	49	7	81	0	44	0	1
153	0	149	18	1	3	1200	86	0	0	570	183	14	119	0	138	0	91	0	67	3	44	1	3
154	0		14	0	1	650	69	0	0	425	663	18	864	0	929	0	87	1	78	0	48	5	3
157	1	150	19	1	1	1270	99	0	0	365	342	9	220	0	299	0	73	0	146	2	47	2	0
160	0	152	866	1	5	800	55	1	1	485	683	7	841	0	1320	0	75	6	83	0	48	0	2
161	0	138	11	1	7	1510	96	0	0	430	803	11	118	0	323	0	113	0	164	4	44	2	1
162	1	151	18	0	1	1485	126	0	0	390	646	4	230	0	332	0	120	0	195	1	64	2	0
163	0	161	35	1	1	1440	110	0	0	360	749	8	636	0	561	0	111	0	110	0	45	1	6
164	1	134	12	1	2	1265	115	0	0	360	759	8	267	3	300	0	299	0	126	1	45	1	1
165	1	181	48	0	1	1045	84	0	0	258	488	3	526	0	226	1	54	0	76	0	39	2	2
166	0	147	28	0	7	1300	104	0	0	240	704	4	1040	3	813	1	55	0	110	2	52	4	7
167	0	141	180	1	6	1290	109	0	0	435	734	18	4540	2	3020	2	413	2	105	2	38	2	30
168	0	150	29	1	1	1100	69	0	0	261	281	11	446	0	773	0	95	0	388	3	49	2	3
170	0	153	115	1	2	1610	108	0	0	360	548	8	1560	2	1360	0	73	0	120	4	50	6	3
171	1	133	24	1	2	1395	113	0	0	315	375	7	312	0	249	0	43	6	86	1	49	1	0
172	0	146		1	10	1400	101	0	0	219	686	3	403	0	817	0	11	0	88	2	48	2	1
173	0	144	26	1	3	1290	93	0	0	480	377	3	2290	1	1370	1	172	3	96	2	50	5	3
174	1	138	50	1	4	1620	128	1	1	295	791	5	1435	0	279	0	186	0	99	1	56	1	4
175	0	131	71	1	1	1415	111	1	1	386	404	16	223	2	305	0	80	2	87	0	43	3	1
176	1	151	16	0		1400	113	0	0	336	489	7	466	0	567	0	61	0	258	7	46	2	2
177	1	155	22	1	6	1510	107	0	0	353	1188	8	167	0	212	0	213	0	158	1	49	1	0
179	0	144	90	1	1	1925	140	0	0	350	695	14	1429	3	1340	0	90	0	343	3	57	3	4
180	1	141	20	0	2	1527	94	0	0	341	637	4	252	0	190	0	99	0	69	2	39	2	3
181	0	152	15	1	1	1180	87	0	0	280	658	6	1070	3	755	0	88	0	78	0	44	2	2
182	1	159	23	1	6	1275	132	0	0	405	765	5	1330	0	1170	2	45	0	327	7	51	1	30

n	DATEFK1	KG0	KG1	KG2	KG3	AST0	AST1	AST2	AST3	ALTO	ALT1	ALT2	ALT3	BTO	BT1	BT2	BT3	FA0	FA1	FA2
125	24.10.2000	66	65	65	64	263	172	169	105	246	253	334	305	57		30	32	143	145	160
126	28.10.2000	85	85	83	84	351	167	84	59	157	118	86	66	171	120	39	41	39	38	28
127	10.02.2002	100	103	104	105	6851	4170	1060	346	1132	1029	578	346	72	67	91	136	125	92	87
128	17.08.2002	72	75	75	75	301	276	210	155	339	101	45	23	45	12	9	12	100	113	139
129	02.09.1999	82	82	82	82	199	112	109	92	144	123	166	160	66	32	22	32	157	149	199
130	14.05.1999	100	100	99	97	815	409	463	355	341	327	445	487	62	31	30	32	89	90	98
131	17.08.2001	77	75	77	77	160	148	131	84	114	121	130	123	36	20	6	9	42	47	53
132	30.03.2002	76	74	71	72	1100	982	1140	956	1310	752	664	323	89	33	23	26	72	70	74
134	23.04.2001	65	66	66	66	1460	1377	1963	1930	1192	778	919	487	112	76	63	79	170	139	189
135	11.08.2001	65	64	61	59	252	173	63	83	301	121	84	58	46	16	18	36	46	41	42
137	07.10.2001	124	124	124	122	667	343	606	426	1140	543	274	144	69	20	21		126	95	91
138	23.09.2001	81	81	78	80	171	107	63	66	121	104	75	46	83	52	25	22	103	100	83
139	11.12.2001	60	60	60	62	209	246	139	95	395	560	444	404	24	12	14	23	61	69	112
140	23.06.2001	87	87	83	80	3068	1095	489	229	2092	1670	1430	1153	76	40	52	78	218	162	187
141	27.03.2001	78	78	82	83	704	358	492	424	364	331	494	600	104	32	34	34	60	46	51
142	18.06.2001	82	79	83	83	152	145	147	191	190	149	115	109	39	13	12	16	65	54	61
143	06.01.2002	78	77	74	71	1120	2520	2470	1880	1090	1730	1270	518	34	34	20	21	61	62	90
144	17.02.2002	64	65	65	64	225	224	280	410	248	189	153	229	76	25	14	20	468	424	399
145	16.06.2002	83	85	84	84	749	842	800	620	1307	878	360	139	108	108	80	78	90	132	121
146	12.11.2001	68	70	71	71	606	423	412	365	1183	278	188	114	61	25		45	82	104	103
147	21.03.2001	71	71	73	72	351	455	376	265	737	658	401	208	187	203	209	172	209	916	1004
148	30.04.2001	107	108	109	111	459	345	415	341	630	231	181	145	43	18	14	13	72	60	74
149	06.04.2001	49	49	51	50	3380	1380	1060	902	2140	775	318	180	139	100	33	21	171	94	88
150	13.08.2001	101	100	101	101	575	525	411	402	1190	682	254	155	16	12	12	18	21	69	
153	02.05.2002	83	83	82	83	119	93	80	63	138	92	73	56	91	34	19	22	175	202	185
154	22.02.2002	43	44	44	42	864	832	586	429	929	811	327	185	79	87	59	41	71	140	206
157	14.03.2002	71	71	73	72	220	168	135	106	299	108	59	43	73	19	17	13	228	211	198
160	04.06.2002	95	94	93	89	841	668	669	350	1320	807	562	163	71	40	43	60	115	72	100
161	23.08.2001	116	118	117	114	118	85	101	109	323	155	113	96	113	68	65	68	168	193	169
162	25.12.2001	67	68	69	70	230	89	52	41	332	248	180	26	120	32	16	30	60	53	
163	06.06.2001	74	75	74	75	636	412	544	518	561	237	234	126	111	84	56	61	80	60	66
164	27.06.2001	61	61	62	62	236	250	239	267	300	191	100	117	299	270	213	147		165	163
165	13.07.2001	63	64	62	61	526	200	264	264	225	226	150	128	54	25	25	49	110	105	147
166	24.09.2001	60	60	62	60	420	900	979	1040	780	813	777	524	55	36	36	33	153	122	120
167	25.09.2001	64	65	67		871	3010	4540		838	2030	3020		108	217	413		67	227	178
168	20.10.2001	98	98	99	98	446	310	223	136	773	255	130	72	95	64	42	26	81	60	55
170	20.11.2001	98	101	101	101	1020	1530	1560	1180	1360	1170	997	478	73	51	44	44	65	68	76
171	06.11.2001	65	67	68	66	312	228	168	132	249	73	41	27	30	12	15	27	130	124	135
172	12.10.2001	77	77	77	77	403	340	243	201	817	370	100	98	11	5	7		108	91	187
173	19.11.2001	86	86	83	83	1000	2290	2110	1370	700	1370	945	327	84	124	168	172	55	64	81
174	11.02.2002	76	76	78	91	1435	705	208	108	279	240	193	123	186	179	36	54	161	159	89
175	24.02.2002	71	70	70	69	185	185	223	143	305	197	143	87	54	30	80	59	102	124	390
176	02.03.2002	65	65	66	65	466	347	464	326	567	303	255	122	61	31	22	21	203	110	110
177	25.04.2002	84	86	86	85	167	80	51	45	212	118	53	39	213	28	24	21	107	107	80
179	02.02.2001	84	84	84	86	990	949	1231	1429	1340	666	781	842	90	54	63	65	120	93	103
180	03.03.2001	100	100	96	90	252	175	193	182	190	159	151	111	99	58	34	81	135	110	98
181	31.03.2001	81	80	80	79	882	700	1060	1070	755	606	656	575	88	66	35	43	120	93	88
182	07.04.2001	48	52	55	55	1330	508	987	350	756	534	1170	942	45	28	23	24	115	66	111

n	FA3	FV0	FV1	FV2	FV3	FK0	FK1	FK2	FK3	TR1	TR2	TR3	TR4	IM0	IM1	IM2	IM3	Y	NDJO
125	219	80	85	100	100	50	100	110	120	88	94	88	132	400	400	400	400	1	2
126	.	57	79	92	100	120	40	70	100	155	135	118	133	0	0	0	0	0	2
127	117	19	40	85	100	30	30	30	60	91	100	89	104	0	0	0	0	0	1
128	151	39	100	100	100	50	110	120	120	22	87	108	89	0	0	0	0	0	1
129	214	37	100	100	100	50	100	90	40	166	248	218	131	0	0	0	0	0	1
130	107	27	55	58	90	60	120	120	120	149	126	123	115	0	0	0	0	0	1
131	51	63	76	91	100	50	90	80	80	182	273	230	191	0	0	0	0	0	1
132	136	35	52	90	85	40	95	110	55	23	228	290	187	0	0	0	0	0	1
134	242	33	33	25	45	30	60	30	20	125	336	145	156	0	400	200	400	0	1
135	93	52	70	73	100	40	70	60	60	78	174	179	146	0	200	400	200	0	1
137	100	46	67	99	100	140	100	60	60	175	199	154	100	0	0	0	0	0	2
138	68	48	80	94	93	60	120	60	80	116	273	159	149	0	400	0	0	0	1
139	132	66	100	100	100	80	70	80	80	24	189	178	254	0	200	200	200	0	2
140	263	56	100	100	100	100	80	60	60	229	211	143	100	0	0	0	0	0	2
141	77	40	60	66	63	90	10	10	10	290	240	136	164	0	0	0	0	0	1
142	80	48	38	63	.	120	70	80	30	182	332	133	100	0	0	0	0	0	2
143	122	85	100	100	100	100	100	100	100	44	75	208	224	0	0	0	0	0	2
144	578	61	67	92	.	45	105	120	60	103	146	190	190	0	0	0	0	1	1
145	175	52	91	100	100	100	50	0	20	482	263	158	139	400	400	400	400	0	2
146	102	83	100	100	100	100	100	90	80	121	217	172	197	0	0	0	0	0	2
147	886	56	79	93	100	80	80	80	40	102	181	142	75	0	0	0	0	0	2
148	99	59	90	100	100	60	130	130	130	114	273	189	.	0	0	0	0	0	1
149	.	51	60	72	74	35	70	70	55	296	241	168	158	0	200	200	200	0	1
150	.	29	99	100	100	70	140	130	120	76	125	130	94	0	0	0	0	0	1
153	136	60	78	61	81	60	120	110	110	171	256	217	170	0	400	400	400	0	1
154	219	20	76	67	100	30	60	30	20	191	376	234	156	0	400	400	400	0	1
157	198	83	100	100	100	80	40	40	0	207	274	284	137	400	400	400	400	0	1
160	166	44	64	100	100	70	140	140	140	61	124	183	198	0	0	0	0	0	1
161	537	49	95	92	100	80	120	120	160	50	75	102	204	400	400	400	400	0	1
162	.	100	100	100	100	40	40	40	40	73	66	50	44	.	.	.	.	0	2
163	102	28	23	38	46	50	80	60	60	238	136	168	114	0	400	400	400	0	1
164	143	38	94	100	100	50	100	80	40	112	238	232	72	400	200	200	200	0	1
165	183	50	66	100	100	25	50	35	20	182	271	.	75	0	0	0	0	0	1
166	307	22	38	44	74	45	90	90	85	146	268	210	209	0	0	0	0	0	1
167	.	16	18	16	.	40	40	0	.	244	278	.	.	400	400	400	.	0	1
168	80	31	65	77	100	50	40	40	60	237	157	109	76	400	0	0	100	0	1
170	84	38	52	57	91	85	40	20	0	322	408	330	221	400	400	400	400	0	2
171	181	92	100	100	100	100	50	0	20	496	268	118	56	400	0	0	400	0	2
172	378	68	89	100	100	60	120	120	140	61	53	59	127	0	0	0	0	0	1
173	99	47	43	45	93	60	100	70	40	320	466	450	340	400	400	400	400	0	2
174	110	39	31	63	79	50	80	30	10	135	375	173	129	0	0	0	0	0	1
175	402	63	100	85	100	80	60	60	50	129	166	207	181	0	400	400	400	0	2
176	108	32	71	96	96	20	50	80	50	44	85	233	217	0	0	400	400	0	1
177	102	88	100	100	100	120	90	90	120	108	83	106	79	0	0	0	0	0	2
179	109	19	31	23	40	40	40	0	0	251	364	271	172	0	400	400	0	0	1
180	96	40	66	79	85	75	135	60	120	247	350	238	217	0	400	400	200	0	1
181	96	30	60	100	82	60	120	100	30	183	300	232	.	.	.	.	.	0	1
182	111	22	26	33	32	20	40	0	20	346	356	125	122	0	0	0	0	0	1

n	NOM	PRN	DN	AGE	SX	TAIL	SLV	DG1	DG2	ENC	ASC	BIL	ALB	AP	CHILD	PUGH	DATETX	AGED
183	ERA	DID	16.10.1955	45	1	178	1389	2	1	1	1	33	64	1	6	07.04.2001	41	
184	BOU	XAV	30.04.1978	23	1	178	1219	3	.	1	1	124	31	34	3	10	12.05.2001	57
185	HAM	ROL	24.08.1951	50	1	180	1605	2	.	1	1	17	37	54	1	5	24.06.2001	38
186	CHI	GIA	11.02.1944	57	1	176	1684	2	1	1	1	34	41	62	1	5	30.06.2001	54
187	HER	PAT	23.02.1952	49	1	172	1348	3	1	2	3	53	32	36	3	13	11.07.2001	35
189	FLO	GUY	28.07.1941	60	1	170	1323	2	.	1	3	40	39	57	2	8	19.08.2001	35
190	DEL	DAN	27.08.1944	57	0	158	1258	2	.	1	3	48	37	59	2	8	25.08.2001	54
192	FON	JEA	22.12.1947	53	0	160	1156	2	.	1	3	35	38	62	2	7	28.04.2001	49
193	AUR	CLA	27.11.1946	55	1	164	1218	2	1	1	1	17	39	66	1	5	05.10.2001	63
194	CAI	JEA	25.05.1956	45	1	170	1442	2	.	1	3	83	31	49	3	11	22.10.2001	54
195	BOS	DAN	18.06.1949	52	1	170	1375	3	1	1	1	20	42	74	1	5	07.11.2001	43
196	DEO	TER	29.08.1954	47	0	154	1309	2	.	1	3	42	37	42	2	9	21.06.2001	50
198	FUR	MAR	12.09.1936	65	0	170	1191	5	1	1	1	32	48	60	1	5	22.11.2001	62
199	DRO	ISA	23.08.1944	57	0	163	1205	2	.	1	1	129	43	46	2	8	04.12.2001	18
200	BEA	CHR	19.05.1948	54	1	168	1232	2	.	1	3	384	34	35	3	12	22.12.2001	32
202	CHI	JEA	14.11.1943	58	1	171	1479	2	1	.	.	.	.	49	2	9	03.01.2002	55
203	CHA	GEO	03.11.1944	57	1	168	1324	4	1	1	1	95	31	53	2	8	05.01.2002	34
204	BEE	ALE	05.08.1945	56	1	181	1279	8	.	1	1	9	46	94	1	5	09.01.2002	68
205	BOU	ELM	25.08.1949	52	1	173	1421	4	1	1	1	8	43	66	1	5	30.01.2002	62
206	COM	JAC	28.11.1951	50	1	171	1326	2	.	1	3	55	31	47	3	11	15.02.2002	37
207	BON	JEA	24.03.1957	45	0	157	1219	2	.	1	1	30	31	77	1	6	25.02.2002	19
208	GRA	LUC	07.10.1952	49	1	170	1537	2	1	2	1	33	38	58	1	6	26.02.2002	44
210	AUB	JEA	27.03.1951	51	1	160	1367	2	1	1	1	35	.	85	1	6	31.05.2002	52
212	REN	PAS	06.06.1953	47	1	171	1349	8	.	1	1	9	46	100	1	5	09.12.2000	48
213	BER	GIL	13.03.1948	52	1	.	.	2	.	3	3	441	.	18	3	15	03.06.2000	34
214	TRI	DAN	15.03.1947	53	0	165	1346	18	.	3	1	65	29	27	3	12	10.11.1999	16
215	ROB	CAT	10.04.1964	36	0	162	1163	2	.	1	1	30	42	47	1	6	10.07.2000	19
216	PER	PHI	03.04.1956	43	1	180	1324	3	.	1	3	30	31	58	2	8	15.07.1999	20
218	KER	JAC	30.11.1939	62	1	180	1285	2	1	1	1	21	44	69	1	5	13.07.2001	65
219	GUE	MIC	23.11.1940	58	1	165	1113	3	1	1	1	15	41	95	1	5	06.01.1999	54
220	GON	FRA	16.03.1938	62	1	177	1599	2	1	1	1	9	41	75	1	5	12.11.1999	17
221	DAU	YVE	03.09.1959	40	1	179	1442	24	.	1	1	9	.	89	1	5	10.05.1999	20
222	TOL	MUS	19.12.1949	50	1	160	1107	3	.	1	3	18	30	57	2	8	14.09.1999	29
223	YAN	REN	26.05.1946	54	1	.	.	2	1	2	3	28	29	54	2	9	04.04.2000	34
225	BOU	PAT	24.06.1956	46	0	154	1373	2	.	1	3	91	22	29	3	13	19.05.2002	54
228	PAS	STE	14.06.1977	25	0	166	1280	17	.	1	3	41	36	42	2	9	20.05.2002	50
229	LEG	JEA	12.03.1942	60	0	162	1182	2	.	2	1	128	23	42	3	11	28.08.2002	48
230	COR	HER	11.07.1951	51	1	184	1615	2	.	1	1	16	44	46	1	6	13.09.2002	33
231	PLA	JAC	28.05.1941	61	1	171	1299	2	.	2	1	78	31	36	3	11	20.09.2002	54
232	SUR	DAN	31.12.1948	54	1	172	1237	2	1	1	1	2	42	98	1	5	30.09.2002	22
233	MES	RAC	19.09.1932	67	0	153	1158	3	.	1	1	34	34	23	2	8	24.04.1999	41
234	GIA	FRA	19.10.1939	61	1	182	1466	3	.	3	1	.	.	33	3	11	24.08.2000	23
236	ZUL	JEA	14.09.1946	56	1	176	1416	2	1	1	1	4	40	85	1	5	03.05.2002	21
238	ALL	MIC	28.10.1946	55	1	174	1555	2	1	1	1	11	40	72	1	5	03.05.2002	39
239	CAB	JEA	26.09.1953	49	1	180	1533	2	1	1	1	7	.	90	1	5	24.04.2002	35
240	LAN	YVE	13.12.1940	61	0	168	1315	2	.	1	3	37	37	39	3	10	04.04.2002	30
241	MAC	CLA	30.09.1942	60	1	172	1357	5	1	1	1	9	44	83	1	5	09.05.2002	53
242	MAI	JAC	26.02.1944	58	0	162	1163	2	.	2	3	38	36	38	3	11	10.05.2002	36

n	SXD	NaD	GGTD	AD	RD	PGrf	G.SLV	ST	Ste	DTx	TIF	CH	ASTp	ASTd	ALTp	ALTd	BTP	BTd	CRp	CRd	Kp	Kd	FVd
183	1	143	30	0		1580	114	0	0	250	640	0	2300	3	1360	0	61	0	80	0	55	2	3
184	1	151	33	0	1	1325	109	0	0	510	836	10	784	0	578	0	128	0	429	4	46	2	3
185	0		7	0	2	1400	87	0	0	330	720	0	1240	3	538	2	79	5	94	6	46	6	7
186	0	146	8	0	2	1230	73	0	0	285	594	9	1470	0	736	0	126	1	83	0	41	0	2
187	0	137	53	0	4	1280	95	0	0	300	653	9	1260	0	568	0	144	0	245	6	46	1	30
189	1	150	24	0	1	2500	189	0	0	330	680	7	3340	0	1180	0	65	0	371	2	56	2	1
190	1	139	78	0	1	1490	118	0	0	310	700	4	813	0	327	0	113	0	102	0	41	0	1
192	0	151	9	1	1	1350	117	0	0	394	307	9	548	2	1290	2	66	0	266	3	56	2	1
193	1	153	11	1	1	1820	149	0	0	330	786	2	1100	0	995	0	97	0	77	0	47	0	1
194	1	154	72	0	2	1550	107	0	0	210	364	8	1140	0	508	1	68	0	487	1	52	0	3
195	1	141	415	0	9	1870	136	0	0	340	539	4	2210	0	1360	0	156	0	86	0	46	0	1
196	0		72	0	1	1230	94	0	0	452	455	15	615	2	344	2	184	0	161	3	49	0	4
198	0	143	14	1	3	1495	126	1	1	510	776	8	782	0	750	0	173	0	61	0	48	2	2
199	1	139	24	0	1	1720	143	0	0	360	799	4	544	0	465	0	120	0	75	1	40	2	2
200	0	148	38	1	5	1575	128	0	0	350	711	17	1250	1	913	1	462	4	162	2	41	2	5
202	1	143	15	1	1	1760	119	1	1	285	551	7	660	0	450	0	107	0	165	2	47	1	1
203	1	141	15	1	1	1485	112	0	0	405	555	8	272	0	235	0	90	0	73	0	43	2	2
204	1	148	20	1		1355	106	0	0	320	718	0	1049	1	791	0	48	1	84	0	42	1	7
205	1	145	17	1	1	1705	120	1	2	475	431	17	6784	1	2163	1	94	1	302	4	50	1	3
206	1	147	7	1	2	1745	132	0	0	395	353	19	716	0	418	0	33	1	116	2	40	2	3
207	0	148	68	0	1	1380	113	0	0	317	737	0	588	0	428	1	60	0	77	0	46	1	2
208	1	137	24	1	1	1400	91	0	0	275	575	3	3222	3	1819	0	124	5	104	1	51	2	5
210	1	161	147	1	4	1530	112	1	1	368	291	6	7117	0	3857	0	191	4	400	4	69	2	30
212	1	139	31	0	1	2035	151	0	0	363	778	0	3830	0	3380	2	57	3	166	0	52	1	5
213	1			0	1	1900		0	0	345	608	8	7210	0	3300	1	531	3	303	2	49	3	3
214	0	152	17	0	9	1160	86	0	0	390	536	9	4010	0	2990	0	243	2	252	2	42	0	30
215	1	148	9	1	1	1270	109	0	0	240	540	0	355	0	236	1	94	1	59	0	44	2	0
216	1		11	0	2	1420	107	0	0	415	347	10	174	0	142	0	34	0	92	7	52	5	1
218	0		12	0	3	1500	117	1	1	150	710	0	2260	2	5420	0	80	6	81	0	43	0	5
219	1	140	14	0	1	1520	137	0	0	450	772	3	2020	0	2930	3	40	0	104	5	47	1	2
220	1	138	9	0	1	1287	80	0	0	285	732	0	262	0	194	0	38	0	104	1	52	5	1
221	1	147	14	0	1	1190	83	0	0	410	664	7	391	0	202	0	38	0	87	1	48	1	2
222	1	147	87	0	7	1646	149	0	0	433	550	5	1100	0	622	2	204	1	109	1	50	2	2
223	1	140	98	0	1	1800		0	0	488	731	10	5150	0	2940	3	149	0	359	4	55	0	3
225	0	141	28	1	1	1450	106	1	1	425	555	8	8960	2	5820	2	231	2	146	2	41	1	7
228	1	142	68	0	1	1725	135	1	1	420	825	0	1090	0	1760	0	76	0	76	7	52	6	4
229	1	156	54	1	3	1620	137	0	0	197	365	13	4170	1	4510	2	87	0	211	5	52	1	4
230	1	150	49	1	3	1500	93	0	0	475	653	5	556	0	379	7	107	6	98	7	45	7	2
231	1	137	40	0	1	1810	139	0	0	340	375	7	2051	0	898	0	309	7	116	0	56	0	1
232	1	149	64	1	4	1500	121	0	0	350	355	0	1480	0	1436	0	13	5	58	5	43	7	2
233	0	146	18	0	1	1100	95	0	0	340	674	4	10000	2	2810	2	332	3	225	6	43	5	5
234	1	132	26	0	8	1980	135	0	0	300	722	12	787	0	679	0	775	0	592	7	44	0	6
236	1	144	17	0	1	1700	120	0	0	212	506	0	656	0	507	0	23	5	66	7	44	2	1
238	0	153	7	0	1	1900	122	0	0	346	279	0	538	0	555	0	35	0	123	6	47	2	1
239	1	165	17	1	4	1590	104	0	0	285	379	0	1237	0	245	0	112	6	68	7	44	7	1
240	1	159	29	1	3	1745	133	0	0	355	690	4	605	0	421	2	110	0	228	3	48	2	2
241	0	146	41	0	1	1630	120	0	0	225	643	4	1541	0	1330	2	55	0	89	0	48	2	2
242	0	133	16	1	1	1590	137	0	0	190	258	7	203	0	124	0	90	0	107	1	48	1	2

n	DATEFK1	KG0	KG1	KG2	KG3	AST0	AST1	AST2	AST3	ALTO	ALT1	ALT2	ALT3	BT0	BT1	BT2	BT3	FA0	FA1	FA2
183	12.05.2001	78	79	83	83	2260	1130	1980	2300	1360	615	1060	1000	61	38	43	39	135	90	92
184	24.06.2001	68	68	69	69	784	319	288	235	578	276	148	94	128	78	71	58	52	37	48
185	30.06.2001	108	106	107	107	403	389	919	1240	327	239	538	384	38	35	50	64	51	52	44
186	11.07.2001	114	114	113	111	1470	606	367	396	736	634	275	235	116	126	50	27	74	85	.
187	19.08.2001	73	74	76	78	1260	312	510	535	568	303	309	215	144	139	115	111	55	38	51
189	25.08.2001	70	70	70	73	3340	506	474	370	1180	782	391	182	65	30	19	20	69	44	43
190	07.09.2001	70	72	74	75	813	224	217	163	327	258	143	61	113	76	40	30	.	79	75
192	05.10.2001	61	65	65	66	352	331	548	320	426	670	1290	1350	66	24	30	28	45	53	112
193	22.10.2001	77	79	79	77	1100	990	921	901	995	796	478	316	97	52	28	28	55	78	111
194	07.11.2001	80	80	81	82	1140	408	427	266	474	508	407	143	68	39	33	25	345	169	55
195	21.06.2001	78	78	78	78	2210	2180	2100	1450	1360	1210	805	199	156	111	108	.	98	110	93
196	22.11.2001	88	88	90	90	234	537	615	468	275	340	344	174	184	95	48	43	38	50	59
198	04.12.2001	62	62	63	66	782	534	460	393	750	239	167	117	173	100	42	.	160	113	118
199	23.12.2001	70	70	70	69	544	354	277	221	465	222	114	55	120	28	16	20	112	83	88
200	27.12.2001	66	68	70	70	628	1250	1172	812	600	913	639	224	223	392	368	.	105	145	149
202	05.01.2002	94	91	90	89	660	350	301	246	450	222	104	73	107	34	25	28	197	132	143
203	09.01.2002	78	78	79	75	272	207	.	212	235	186	.	56	90	43	21	.	334	197	.
204	30.01.2002	75	76	76	78	820	1049	958	887	791	731	509	345	39	48	20	16	129	226	293
205	15.02.2002	94	96	97	96	3316	6784	1052	955	1239	2163	749	312	61	94	66	60	96	111	164
206	25.02.2002	57	57	57	57	716	350	449	340	418	369	298	132	.	33	22	19	144	141	128
207	26.02.2002	66	69	68	68	588	486	499	302	311	428	299	92	60	44	35	30	352	227	274
208	20.03.2002	113	113	115	115	2442	3008	3204	3222	1819	1726	1280	847	88	61	72	85	226	219	200
210	15.08.2000	87	91	89	91	7117	4134	2240	900	3857	3628	2800	1776	114	152	170	164	287	436	428
212	03.06.2000	77	80	81	80	3830	2430	2100	1660	2280	2360	3380	3080	50	50	52	57	147	157	163
213	11.11.1999	69	69	72	74	7210	3400	2590	1122	2710	3300	3150	2431	374	376	420	531	140	41	83
214	10.07.2000	73	64	68	68	4010	3120	523	.	2990	2500	982	.	218	219	243	.	135	178	193
215	16.07.1999	66	66	65	63	355	230	110	90	205	236	193	179	92	94	37	.	78	73	70
216	15.01.2002	74	74	73	70	174	62	42	47	142	89	73	89	34	8	6	9	47	35	42
218	06.01.1999	89	89	88	88	1120	2250	2260	1740	5420	3180	1460	384	41	53	64	66	71	114	.
219	12.11.1999	55	55	54	54	2020	1180	1580	808	1040	804	2250	2930	40	29	24	24	100	110	183
220	10.05.1999	109	110	111	107	262	122	67	57	194	153	121	96	38	20	13	12	74	34	.
221	14.09.1999	85	84	81	79	391	155	108	62	202	159	176	136	38	15	26	32	142	116	179
222	04.04.2000	60	60	63	64	1100	759	412	201	418	449	622	491	150	204	96	101	74	77	151
223	28.03.2001	71	71	71	71	5150	3310	3020	1240	2750	1840	2770	2940	149	118	86	99	.	49	45
225	05.09.2001	85	85	88	88	2254	3702	8960	8548	1624	2051	5820	3642	144	206	231	231	175	224	320
228	28.08.2002	73	73	77	81	1090	854	794	618	1760	600	344	215	76	41	50	59	107	130	130
229	13.09.2002	69	69	72	73	659	4170	3520	1160	629	4190	4510	3410	87	76	63	53	167	174	264
230	20.09.2002	102	101	102	100	556	274	169	210	255	238	213	272	77	77	81	106	202	206	260
231	30.09.2002	84	84	82	82	2051	656	283	159	898	706	576	519	112	128	83	137	106	135	126
232	24.04.1999	70	68	70	68	1480	1250	554	232	1436	1420	1030	786	9	5	5	12	185	286	293
233	24.08.2000	66	67	67	68	1290	6530	10000	2180	400	2030	2810	1880	112	224	270	332	266	249	261
234	14.06.2002	74	74	75	77	787	559	100	54	679	560	325	225	775	246	183	144	52	126	81
236	01.05.2002	89	89	88	82	656	341	117	67	507	391	279	210	20	12	11	10	293	232	249
238	24.04.2002	107	107	106	104	538	363	196	168	555	551	402	385	35	14	3	11	293	244	232
239	04.04.2002	96	96	95	99	1237	567	237	210	245	220	178	183	66	66	35	51	368	404	372
240	09.05.2002	73	73	75	76	605	284	279	150	386	344	421	385	110	65	38	27	162	132	200
241	11.05.2002	80	82	82	81	1541	1075	865	275	1108	1309	1330	916	55	39	28	43	114	146	154
242	20.10.2002	68	70	73	71	203	84	71	41	124	92	99	84	90	20	17	20	165	112	158

n	FA3	FV0	FV1	FV2	FV3	FK0	FK1	FK2	FK3	TR1	TR2	TR3	TR4	IM0	IM1	IM2	IM3	Y	NDJO
183	106	50	61	60	81	50	100	105	110	73	93	111	82	0	0	0	0	0	1
184	54	36	51	60	90	45	40	20	0	378	552	516	412	0	100	200	200	0	1
185	51	54	36	38	60	60	60	40	30	310	184	232	149	0	0	0	0	0	1
186	89	46	66	84	89	80	160	80	30	354	458	376	.	.	.	.	.	0	1
187	104	29	33	49	59	55	95	80	80	176	158	163	199	0	0	400	400	0	1
189	50	67	100	100	98	55	85	50	40	134	191	120	90	0	0	0	0	0	1
190	86	63	82	88	100	50	100	50	80	246	246	163	161	0	0	0	0	0	1
192	140	55	100	100	100	40	40	20	0	92	170	169	135	400	400	100	0	0	2
193	247	36	100	100	100	50	110	120	120	66	115	159	112	0	0	0	0	0	1
194	48	40	44	49	87	45	45	20	20	220	211	278	140	0	0	0	0	0	1
195	236	50	95	100	100	60	120	40	40	135	263	154	.	0	0	0	0	0	1
196	88	27	48	67	67	80	30	20	20	446	486	364	206	0	200	200	200	0	1
198	158	61	57	94	87	30	60	60	60	206	171	.	105	400	400	400	400	0	1
199	103	49	23	100	100	40	80	40	60	122	236	150	103	0	0	0	0	0	1
200	156	26	24	36	56	40	50	60	30	69	113	138	127	400	400	400	400	0	2
202	174	42	87	100	100	60	120	80	80	112	217	.	91	0	0	0	0	0	1
203	204	46	55	100	100	20	110	60	80	117	245	110	71	0	0	0	0	0	1
204	373	24	46	74	66	60	60	60	30	436	438	442	.	400	400	400	0	0	1
205	189	19	27	56	82	30	60	0	0	145	225	174	119	0	400	400	400	0	1
206	140	29	46	69	82	40	80	120	60	101	400	460	219	0	400	400	400	0	1
207	363	41	54	88	95	40	40	80	80	111	96	125	167	0	0	0	0	0	1
208	220	12	24	48	71	40	60	70	100	54	58	100	163	0	0	0	0	0	1
210	486	21	37	44	55	110	60	0	0	342	364	292	215	400	400	400	400	0	2
212	170	17	29	27	50	55	115	60	30	148	265	289	244	0	400	400	400	1	1
213	.	25	22	34	100	20	30	20	30	31	102	111	133	400	0	400	0	0	1
214	.	50	57	66	.	30	60	30	.	144	260	310	.	0	0	0	0	0	2
215	80	81	100	100	100	50	100	90	70	189	238	226	.	0	0	0	0	0	1
216	37	51	83	98	100	100	100	100	100	104	160	124	104	0	50	50	50	0	2
218	.	33	33	48	65	110	100	80	30	80	204	280	205	0	0	0	0	0	2
219	329	49	78	93	100	40	80	70	50	111	158	156	169	0	0	0	0	0	1
220	.	51	100	100	100	70	140	140	130	133	130	180	124	0	0	0	0	0	1
221	187	26	44	81	100	60	110	60	0	175	402	283	145	0	400	400	400	1	1
222	229	33	75	100	100	40	80	80	80	124	167	172	148	0	0	0	0	0	1
223	143	26	38	50	80	50	50	0	20	176	153	116	138	400	200	200	200	0	1
225	272	19	19	19	33	115	50	40	0	375	400	273	273	0	0	0	0	0	2
228	167	33	60	70	79	50	80	60	70	185	209	145	145	0	400	400	400	0	1
229	195	36	35	57	57	50	90	40	0	146	386	262	.	0	400	400	400	0	1
230	433	25	47	82	99	70	140	140	140	65	124	112	102	0	0	0	0	0	1
231	231	30	87	92	100	40	120	120	120	37	62	166	139	400	400	400	200	0	1
232	445	57	53	82	78	50	100	110	120	112	73	116	108	0	0	0	0	0	1
233	234	15	12	20	59	50	100	50	0	191	530	504	434	0	0	0	0	0	1
234	78	44	63	57	74	25	75	80	30	68	204	212	104	400	400	200	0	0	1
236	278	72	100	100	100	60	120	120	120	78	224	110	119	0	0	0	0	0	1
238	428	75	84	95	100	70	70	140	130	174	191	201	.	0	0	0	0	0	1
239	461	55	100	100	100	50	90	40	.	208	269	119	.	0	0	0	0	0	1
240	.	47	68	100	100	40	60	0	0	199	251	200	168	0	400	400	0	0	1
241	203	45	71	88	100	95	80	80	120	263	224	.	171	0	0	0	0	0	1
242	143	53	67	100	100	100	60	60	40	192	226	265	204	400	400	400	400	0	2

n	NOM	PRN	DN	AGE	SX	TAIL	SLV	DG1	DG2	ENC	ASC	BIL	ALB	AP	CHILD	PUGH	DATETX	AGED
243	BAC	AND	23.10.1942	60	1	172	1339	2	1	1	1	13	35	74	1	6	19.10.2002	44
244	LAR	REG	01.01.1941	61	1	168	1332	2	1	1	1	13	42	72	1	5	12.05.2002	56
246	LEG	FRA	13.06.1938	64	1	170	1331	2	1	3	3	36	27	40	3	13	22.11.2002	41
247	BOS	DID	25.09.1951	51	1	180	1370	2	.	1	3	49	.	42	3	10	02.10.2002	54
248	GEF	BER	21.11.1961	41	1	170	1130	23	.	1	1	188	40	94	2	7	12.11.2002	35
249	MIG	CLA	07.07.1959	43	1	170	1560	2	1	1	1	13	41	64	1	5	08.12.2002	48
250	RAB	JEA	07.01.1946	57	1	180	1542	2	1	1	1	21	41	63	1	5	01.10.2002	34
252	SIM	CAT	29.02.1960	41	0	172	1426	2	.	1	3	70	25	43	3	12	12.01.2001	58
253	PIA	LOR	11.10.1939	61	1	183	1225	3	1	1	3	55	38	48	3	10	18.07.2000	35
254	JEA	JEA	21.02.1948	53	1	183	1672	2	1	1	1	66	30	39	3	10	30.07.2001	19
255	FER	ANT	09.10.1957	44	1	177	1480	2	1	1	1	56	26	36	3	11	04.08.2001	50

n	SXD	NaD	GGTD	AD	RD	PGrf	G.SLV	ST	Ste	DTx	TIF	CH	ASTp	ASTd	ALTp	ALTd	BTp	BTd	CRp	CRd	Kp	Kd	FVd
243	1	159	59	1	7	1905	142	0	0	530	603	7	1601	0	893	0	43	3	107	0	56	4	1
244	0	144	31	1	1	1380	104	0	0	275	272	2	525	0	288	2	22	0	78	1	53	4	2
246	0	140	22	1	4	1705	128	0	0	395	731	14	365	0	229	0	31	7	379	2	59	2	2
247	1	133	78	1	3	1380	101	0	0	350	804	4	681	2	1278	3	66	0	99	3	47	3	3
248	0	129	12	1	4	1495	132	0	0	290	624	7	801	0	459	0	165	4	74	0	46	1	1
249	0	153	11	1	2	1020	65	0	0	246	723	0	269	2	476	2	59	0	72	7	38	1	4
250	1	145	44	1	1	1825	118	1	1	248	694	2	2865	1	4420	2	109	2	155	7	56	7	3
252	1	.	41	0	1	1480	104	0	0	360	449	30	699	0	577	0	281	7	215	7	45	7	2
253	0	.	103	.	2	1300	106	0	0	300	787	5	2440	0	1080	1	87	0	97	3	43	5	3
254	1	150	7	0	1	1429	85	0	0	440	549	2	1220	0	1270	0	66	5	113	5	46	6	30
255	1	146	82	0	3	1150	78	0	0	300	493	10	905	1	1560	2	119	1	75	0	41	1	30

n	DATEFK1	KG0	KG1	KG2	KG3	AST0	AST1	AST2	AST3	ALTO	ALT1	ALT2	ALT3	BT0	BT1	BT2	BT3	FA0	FA1	FA2
243	12.05.2002	90	90	88	87	1601	884	293	118	893	648	513	425	27	16	25	43	200	267	438
244	22.05.2002	80	80	79	79	525	333	205	103	279	217	288	240	22	19	12	14	136	150	171
246	02.10.2002	75	75	76	78	365	181	122	82	229	161	152	142	22	10	11	10	62	92	91
247	12.11.2002	75	75	79	80	321	367	681	532	340	579	1198	1278	66	46	56	56	209	178	285
248	08.12.2002	61	61	60	60	801	258	124	86	459	379	336	263	90	71	91	150	982	904	855
249	01.10.2002	104	103	103	101	261	190	269	120	237	222	476	370	59	36	41	38	209	264	276
250	15.07.1999	98	98	96	96	2235	2865	2230	1070	2193	3906	4420	4060	79	87	109	103	293	330	395
252	18.07.2000	85	85	86	85	699	533	178	141	577	527	312	290	116	86	48	58	28	40	30
253	30.07.2001	64	64	68	68	2440	1960	566	140	981	1080	827	609	87	72	54	44	49	51	47
254	04.08.2001	114	110	116	116	1220	718	265	197	1270	880	642	621	43	30	18	31	105	73	65
255	.	93	94	91	87	815	905	684	309	811	1440	1560	1260	115	119	58	57	182	182	61

n	FA3	FV0	FV1	FV2	FV3	FK0	FK1	FK2	FK3	TR1	TR2	TR3	TR4	IM0	IM1	IM2	IM3	Y	NDJO
243	448	64	83	100	100	140	70	60	80	314	200	155	178	0	0	0	0	0	2
244	206	54	69	100	100	20	90	120	120	69	136	214	254	0	0	0	0	0	1
246	193	38	73	97	94	50	30	0	20	183	157	80	62	0	400	100	100	0	1
247	187	40	46	37	80	50	70	20	0	242	221	168	108	0	400	400	800	0	1
248	867	57	80	99	100	40	80	90	60	33	61	66	99	0	0	0	0	0	1
249	246	55	71	68	78	70	130	60	50	136	328	241	135	0	0	0	0	0	1
250	410	28	33	57	84	60	100	40	20	215	338	202	149	0	0	0	0	0	1
252	53	63	76	100	100	60	60	0	30	215	111	57	97	0	400	200	200	0	1
253	63	17	59	60	100	20	60	70	50	51	185	254	166	0	0	0	0	0	1
254	75	29	43	63	65	75	100	50	0	214	432	314	175	400	400	200	200	0	1
255	68	45	32	33	42	70	100	120	80	83	244	283	220	400	200	200	200	0	1



**Legenda anexo 8:**

**N:** número de identificação do caso.

**NOM:** Três primeiras letras 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).

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

**TAIL:** Altura do paciente (em cm).

**SLV:** Standart Liver Volume. Volume (ml) estimado de fígado normal para peso e altura do receptor.

**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).

**AP:** 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).

**AGED:** Idade do doador, em anos.

**SXD:** Gênero do doador (0=feminino; 1=masculino).

**NaD:** Natreemia do doador, em mEq/L.

**GGTD:** Gama Glutamil transferase do doador.

**AD:** Uso de amins vasoativas pelo doador (0=não, 1=sim).

**RD:** Tempo, em dias, de internação do doador no CTI até o momento da operação de captação do órgão.

**PGrf:** Peso, em gramas, do enxerto após a realização da operação de *back table*.

**G.SLV:** Peso do enxerto / Volume estimado do fígado normal para o peso e altura do receptor, em gr/100ml.

**ST:** Esteatose do enxerto (0=não, 1=sim).

**STe:** Estimativa da intensidade da esteatose, realizada pelo cirurgião que captou o enxerto (0=ausente, 1=leve, 2=moderada, 3=intensa).

**DTx:** Duração (minutos) da operação do transplante.

**TIF:** Tempo (minutos) de isquemia fria.

**CH:** Concentrados de hemáceas (unidades de, aproximadamente, 300ml) administrados durante a operação do transplante.

**ASTp:** Pico de aspartato aminotransferase (U/L) nos primeiros sete dias após o transplante.

**ASTd:** Dia (DPO; dia pós-operatório) de ocorrência do pico de aspartato aminotransferase nos primeiros sete dias após o transplante.

**ALTp:** Pico de alanina aminotransferase (U/L) nos primeiros sete dias após o transplante.

**ALTd:** Dia (DPO; dia pós-operatório) de ocorrência do pico de alanina aminotransferase nos primeiros sete dias após o transplante.

**BTp:** Pico de bilirrubina total (mg/dl) os primeiros sete dias após o transplante.

**BTd:** Dia (DPO; dia pós-operatório) de ocorrência do pico de bilirrubina total nos primeiros sete dias após o transplante.

**CRp:** Pico de creatinina (mmol/L) nos primeiros sete dias após o transplante.

**CRd:** Dia (DPO; dia pós-operatório) de ocorrência do pico de creatinina nos primeiros sete dias após o transplante.

**Kp:** Pico de calemia (mmol/L) nos primeiros sete dias após o transplante.

**Kd:** Dia (DPO; dia pós-operatório) de ocorrência do pico de calemia nos primeiros sete dias após o transplante.

**FVd:** Dia (DPO; dia pós-operatório) de normalização (atividade superior a 80%) da atividade de fator V da coagulação nos primeiros trinta dias após o transplante.

**DATEFK1:** Data (dd/mm/aaaa) da administração da primeira dose de tacrolimus.

**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).

**AST0; AST1; AST2; AST3:** Concentração sérica de aspartato aminotransferase (U/L), respectivamente, nos dias pós-operatórios 0, 1, 2 e 3.

**ALT0; ALT1; ALT2; ALT3:** Concentração sérica de alanina aminotransferase (U/L), respectivamente, nos dias pós-operatórios 0, 1, 2 e 3.

**BT0; BT1; BT2; BT3:** Concentração sérica de bilirrubina total (mg/dl), respectivamente, nos dias pós-operatórios 0, 1, 2 e 3.

**FA0; FA1; FA2; FA3:** Concentração sérica de fosfatase alcalina (U/L), respectivamente, nos dias pós-operatórios 0, 1, 2 e 3.

**FV0; FV1; FV2; FV3:** Atividade de fator V da coagulação (%), respectivamente, nos dias pós-operatórios 0, 1, 2 e 3.

**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).

**Y:** Reconstrução biliar do enxerto por meio de derivação biliodigestiva hepaticojejunal em Y de Roux.

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

## Anexo 9: Ata da defesa e Declaração de aprovação.



FAVULABR062006.D01  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alcides Balduino 149 sala 504  
Polo II - Belo Horizonte - MG - CEP. 31210-100  
Fone: (51) 34093641 FAX: (51) 34093640



ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **LUIZ FERNANDO VELOSO**, nº de registro 2006218365. Às treze horas e trinta minutos do dia primeiro do mês de dezembro de dois mil e onze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"DETERMINANTES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA CONCENTRAÇÃO SANGÜÍNEA DO TACROLIMUS NOS QUATRO PRIMEIROS DIAS APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO: CONTRIBUIÇÃO PARA INDIVIDUALIZAÇÃO DA DOSE INICIAL"** requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Gastroenterologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Andy Petroianu, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Paulo Roberto Savassi Rocha	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Telésforo Bacchella	Instituição: USP	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. René Berindoague Neto	Instituição: DCM-BH	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Agnaldo Soares Lima	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Eduardo Garcia Vilela	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>

pelas indicações, o candidato foi considerado Aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora, Belo Horizonte, 01 de dezembro de 2011.

Prof. Paulo Roberto Savassi Rocha [Assinatura]  
 Prof. Telésforo Bacchella [Assinatura]  
 Prof. René Berindoague Neto [Assinatura]  
 Prof. Agnaldo Soares Lima [Assinatura]  
 Prof. Eduardo Garcia Vilela [Assinatura]  
 Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho/Coordenador [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação  
em Medicina - Gastroenterologia  
Faculdade de Medicina/UFMG

Em tempo vale-se li: o Presidente da Comissão, Prof. Andy Petroianu, e o Presidente da Comissão, Prof. Paulo Roberto Savassi Rocha.

[Assinatura] Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação  
em Medicina - Gastroenterologia  
Faculdade de Medicina/UFMG



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 7009  
Belo Horizonte – MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640



## DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DA TESE

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Paulo Roberto Savassi Rocha, Telésforo Bacchella, René Berindoague Neto, Agnaldo Soares Lima e Eduardo Garcia Vilela aprovou a defesa de tese intitulada: **“DETERMINANTES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA DO TACROLIMUS NOS QUATRO PRIMEIROS DIAS APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO: CONTRIBUIÇÃO PARA INDIVIDUALIZAÇÃO DA DOSE INICIAL”**, apresentada pelo doutorando **LUIZ FERNANDO VELOSO** para obtenção do título de Doutor em Gastroenterologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 01 de dezembro de 2011.

Prof. Paulo Roberto Savassi Rocha  
Orientador

Prof. Telésforo Bacchella

Prof. René Berindoague Neto

Prof. Agnaldo Soares Lima

Prof. Eduardo Garcia Vilela