

**Luiz Fernando Veloso**

**Determinantes clínicos e laboratoriais  
da concentração sanguínea do tacrolimus  
nos quatro primeiros dias após o transplante de fígado:  
Contribuição para individualização da dose inicial.**

**Belo Horizonte  
Minas Gerais - Brasil  
2011**

**Tese apresentada ao programa de  
Pós-Graduação em Gastroenterologia da Faculdade  
de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Doutor em Medicina**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Savassi Rocha**

**Belo Horizonte  
Minas Gerais - Brasil  
2011**

V443a

Veloso, Luiz Fernando.

Determinantes clínicos e laboratoriais da concentração sanguínea de tacrolimus nos quatro primeiros dias após o transplante de fígado [manuscrito] : contribuição para individualização da dose inicial / Luiz Fernando Veloso. – 2011.

154 f., enc.: il., color, p & b, tabs., graf.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Savassi-Rocha.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Área de concentração: Gastroenterologia.

Linha de pesquisa: Transplante de fígado.

Bibliografia: f. 91-97.

Anexos: f. 98-132.

1. Transplante de fígado – Teses. 2. Farmacocinética – Teses.  
3. Relação dose – resposta à droga – Teses. 4. Tacrolimo – Teses.  
I. Rocha, Paulo Roberto Savassi. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 770

**Luiz Fernando Veloso**

**Determinantes clínicos e laboratoriais  
da concentração sanguínea do tacrolimus  
nos quatro primeiros dias após o transplante de fígado:  
Contribuição para individualização da dose inicial.**

**Tese apresentada e defendida perante Comissão Examinadora  
constituída pelos professores:**

**Prof. Dr. Paulo Roberto Savassi-Rocha (UFMG - Belo Horizonte) (orientador)**

**Prof. Dr. Telésforo Bachella (USP - São Paulo)**

**Prof. René Berindoague Neto (Santa Casa - Belo Horizonte)**

**Prof. Agnaldo Soares Lima (UFMG - Belo Horizonte)**

**Prof. Edurado Garcia Vilela (UFMG - Belo Horizonte)**

**Prof. Marcelo Dias Sanches (UFMG - Belo Horizonte) (Suplente interno)**

**Prof. Eric Bassetti Soares (Hemominas – Belo Horizonte) (Suplente externo)**

**Belo Horizonte, 01 de dezembro de 2011**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **REITOR**

**Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz**

## **PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomes**

## **DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

**Prof. Dr. Francisco José Penna**

## **COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha**

## **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA**

**Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho (Coordenador)**

**Prof. Dra. Cláudia Alves Couto**

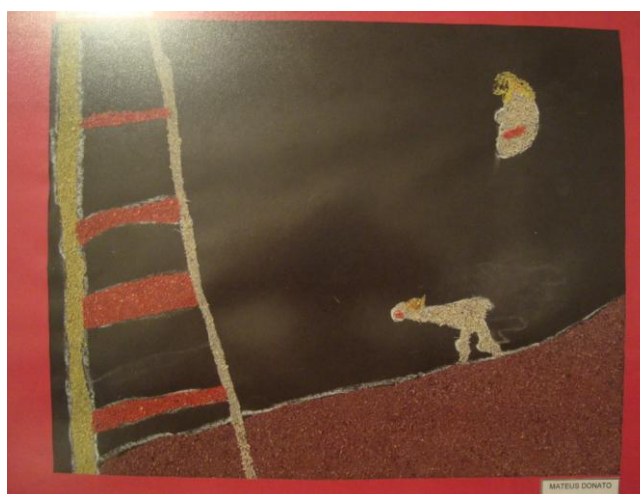
**Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz**

**Prof. Dra. Teresa Cristina Abreu Ferrari**

**Luiz Fernando Veloso (representante discente)**



“Hércules enfrenta Atlas durante sua 12ª tarefa”  
**João Pedro Donato Veloso. 2004.**



“Lobisomem busca sua amada: a lua”  
**Mateus Donato Veloso. 2010.**

Aos meus filhos João Pedro (1999) e Mateus (2005), e a Gianne, minha esposa e companheira de todas as horas e lugares, dedico essa obra. Esses que contribuem, todos e cada um, sábia e cotidianamente para a construção de nossas vidas.

## AGRADECIMENTOS

Assim como no domínio da ciência, também no campo das emoções, as percepções do inacabado e da possibilidade de aperfeiçoamento se fazem presentes. Do contínuo dessa peregrinação (na ciência e nas emoções) fica assegurado o valor do inacabado e imperfeito de hoje; resultado da evolução de ontem e ponto de partida para o amanhã. Considerada essa inerente e essencial fragilidade diante do tempo, escrevo os sentimentos que agora falam em mim. São sinceros esses agradecimentos resumidos. Obrigado:

**Ao Professor Doutor Paulo Roberto Savassi-Rocha** pela orientação desse e de outros trabalhos, sempre apresentando críticas e soluções inteligentes. Ainda pelo referencial de maturidade emocional que representa para mim; maturidade evidenciada por um modo de pensar além desse tempo que vivemos e concretizada em ações que permitem o concílio equilibrado de tantos interesses, individuais e da grande instituição que chefia e da qual é, quase, indistinguível. Essas maturidade e liderança, suaves, eu pretendo observar em minhas decisões. Que os caminhos que nos separam também nos aproximem.

**Ao Professor Doutor Karim Boudjema**, pela colaboração na concepção e pela oportunidade de realizar esse estudo. Ainda por ter propiciado meu intensivo amadurecimento em transplante de fígado; por representar minha referência em

competência técnica, capacidade de trabalho e equilíbrio entre assistência e produção de ciência; em quem tenho procurado espelhar minha atividade profissional como cirurgião de transplante e pesquisador. A coragem com que enfrenta a vida e as mudanças que se lhe apresentam me inspirou na escolha de caminhos novos. Desafios são oportunidades; mas faz-se necessária uma espécie de calculada frieza, profundamente fundamentada no valor daquilo que acredito no coração.

**Ao Professor Doutor Agnaldo Soares Lima**, meu primeiro incentivador e tutor em transplante de fígado, pelas discussões relacionadas a esse estudo. Das histórias nas quais fomos atores resultou-me acelerado aprendizado quanto aos caminhos sinuosos percorridos por grupos de trabalho. Ao tratar desses desequilíbrios que, necessariamente, me depararei, certamente, me reportarei ao que me ensinou.

**Ao Professor Doutor Marco Antônio Gonçalves Rodrigues**, quem representou meu estímulo para caminhar em direção à cirurgia e à ciência, ainda na graduação.

**À Médica Doutora Maria Cecília Souto Lúcio de Oliveira**, cirurgiã do Grupo de Transplante do IAG, minha colega de trabalho na França e no Brasil, por ter contribuído com afinco na coleta de dados.



**Ao Cirurgião Phillipe Compagnon**, por ter sido um irmão para mim durante a minha estadia em seu país, oferecendo sua amizade fraterna. Agradeço ainda a Phillipe pela oportunidade de dividirmos nossos primeiros transplantes de fígado; oportunidade sem par quando pudemos aprender muito, juntos.

**Ao “Service de Chirurgie Visceral et Transplantation” do “Centre Hospitalier Universitaire de Rennes”**, por ter me recebido reconhecendo e atendendo as especificidades de meus objetivos, me delegando recompensadoras responsabilidades à medida que me conheceu. Em especial, quero agradecer aos profissionais médicos e paramédicos da Unidade Belle-île, lugar onde encontrei mais amigos para colecionar que meses para conviver; pela calorosa convivência, que certamente tornou menos dura a distância de meu amado Brasil.

**Ao Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais**, minha segunda casa, onde vivi quatorze dos meus melhores anos, agradeço pela formação excepcional que me propiciou e pela oportunidade de trabalho que me ofereceu. Instituição de excelência em ensino, pesquisa e assistência, externo meu orgulho de pertencer e de ter contribuído para sua edificação. Há cinco anos escrevi que “sem o GEN-CAD ou o IAG, meus sonhos profissionais seriam apenas utopias”. É notória a validade dessa assertiva, ainda que seu significado tenha muito amadurecido. Tenho hoje disposição para abrir novas estradas, desbravar novas fronteiras, multiplicar o que foi validado no IAG.

**Aos membros do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia**, meus colegas mais próximos de trabalho, que souberam me receber e valorizar, sempre contribuindo para meu crescimento profissional. Do rico e variado portfólio de características pessoais e profissionais que vocês representam, carrego pedaços (os melhores deles) de cada um de vocês em meu perfil de transplantador e, também, em meu caráter.

**Aos membros do Serviço de Transplante de Fígado da Santa Casa de Montes Claros**, nos quais deposito enorme e calculada expectativa; aos quais e com os quais tenho dedicado o melhor do que tenho para edificação do meu maior sonho profissional; sonho que hoje, tenho orgulho de dizer, já não é mais só meu. Obrigado por confiarem suas vidas aos nossos projetos. Só pude concluir esse trabalho, ao mesmo tempo em que construíamos, com segurança e solidez, o primeiro serviço de transplante de fígado do interior do estado de Minas Gerais, porque encontrei em vocês lealdade, confiabilidade, competência, parceria, fraternidade. Deus nos abençoe e guie cada e todas as nossas ações. Farei meu melhor pelo nosso serviço e por cada um de nós. Pelo apreço, respeito e carinho que nutro por vocês, hoje são parte de minha família. Vocês são, exatamente, a melhor incipiente equipe de transplante de fígado que poderia ser constituída. Nomeio: Aline, Alexandre, Erickson, Iuri, Lázaro e Walfredo.

**Aos meus pais e meus irmãos**, minha grande família, onde a construção, manutenção e aprimoramento de conceitos, tão essenciais em minha vida, ocorrem continuamente; obrigado por impregnarem em mim suas características

de retidão de princípios e elevada auto-estima, fundamentais para concretização de grandes realizações.

**A Gianne, João Pedro e Mateus**, minha pequena família, onde todos os sonhos se realizam, onde todas as dores se dissipam e onde a felicidade, acima de tudo, se impõe. Só por vocês e com vocês cada momento de minha vida faz sentido. Incrivelmente mais intenso e brilhante é o calor do que alimenta esse sentimento! Amo vocês.

# ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	Página XIII
LISTA DE QUADROS	Página XVII
LISTA DE FIGURAS	Página XVIII
LISTA DE ABREVIATURAS	Página XIX
LISTA DE ANEXOS	Página XX
RESUMO	Página XXI
1. INTRODUÇÃO	Página 1
2. OBJETIVOS DO ESTUDO	Página 3
3. REVISÃO DA LITERATURA	Página 4
3.1 Fármacos inibidores da calcineurina no transplante de fígado	Página 4
3.2 Propriedades farmacológicas gerais do tacrolimus	Página 6
3.3 Recomendações do fabricante (Laboratórios Fugisawa e Janssen-Cilag) para o uso do tacrolimus no transplante de fígado	Página 16
4. MÉTODO E CASUÍSTICA	Página 18
4.1 Características gerais do estudo	Página 18
4.2 Características do protocolo de uso do tacrolimus aplicado na amostra	Página 18
4.3 Variáveis estudadas	Página 20
4.4 Análise estatística	Página 20
4.4.1 Estratégia da análise	Página 20
4.4.2 Definição das variáveis respostas	Página 21
4.4.3 Métodos estatísticos	Página 21
4.5 Seleção da amostra	Página 24
4.6 Descrição da amostra selecionada	Página 27

4.6.1 Pacientes receptores	Página 27
4.6.2 Doadores e enxertos	Página 33
4.6.3 Operação do transplante	Página 35
4.6.4 Evolução dos enxertos	Página 35
4.6.5 Derivados imidazólicos administrados	Página 39
5. RESULTADOS	Página 41
5.1 Doses e concentrações sangüíneas residuais de tacrolimus	Página 41
5.2 Ocorrência de concentrações residuais elevadas de tacrolimus	Página 44
5.3 Variáveis associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus entre o primeiro e quarto dia após o transplante	Página 49
5.3.1 Análise univariada	Página 49
5.3.2 Análise multivariada	Página 51
5.4 Variáveis associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus no primeiro ou segundo dia após o transplante	Página 54
5.4.1 Análise univariada	Página 54
5.4.2 Análise multivariada	Página 57
5.4.3 Modelo de regressão logística	Página 57
5.4.4 Características do modelo identificado	Página 58
5.4.5 Validade interna do modelo	Página 59
6. DISCUSSÃO	Página 61
6.1 Relevância do tema e objetivos e método do estudo	Página 61
6.2 Seleção da Amostra	Página 63
6.3 Características dos casos selecionados	Página 66
6.3.1 Pacientes receptores	Página 66

6.3.2 Doadores e enxertos	Página 70
6.4 Análise estatística	Página 72
6.4.1 Doses e concentrações sanguíneas residuais de tacrolimus	Página 72
6.4.2 Variáveis associadas à ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus identificadas no estudo	Página 74
6.4.3 Adequando a dose inicial de tacrolimus ao risco de ocorrência de concentrações elevadas da droga	Página 81
7. CONCLUSÕES	Página 89
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Página 91
9. ANEXOS	Página 98

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b>	Distribuição dos transplantes realizados no CHU-Rennes quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão no estudo.	Página 26
<b>TABELA 2</b>	Distribuição dos casos quanto ao sexo dos receptores.	Página 27
<b>TABELA 3</b>	Descrição dos pacientes (receptores) quanto à idade e características antropométricas.	Página 27
<b>TABELA 4</b>	Distribuição dos casos quanto à doença considerada como principal causa da doença hepática.	Página 28
<b>TABELA 5</b>	Doenças hepáticas associadas à hepatopatia principal.	Página 29
<b>TABELA 6</b>	Indicação do transplante hepático.	Página 30
<b>TABELA 7</b>	Distribuição dos casos quanto à classificação da disfunção hepática, segundo Child-Pugh-Turcotte.	Página 30
<b>TABELA 8</b>	Distribuição dos casos quanto à classificação da intensidade da encefalopatia hepática nos receptores, antes do transplante.	Página 31
<b>TABELA 9</b>	Distribuição dos casos quanto à classificação da intensidade da ascite nos receptores, antes do transplante.	Página 31
<b>TABELA 10</b>	Distribuição dos casos quanto à classificação da albuminemia nos receptores, antes do transplante.	Página 32
<b>TABELA 11</b>	Distribuição dos casos quanto à classificação da bilirrubinemia nos receptores, antes do transplante.	Página 32
<b>TABELA 12</b>	Distribuição dos casos quanto à classificação da atividade de protrombina no sangue nos receptores, antes do transplante.	Página 32
<b>TABELA 13</b>	Características dos doadores, receptores e dos enxertos transplantados.	Página 34
<b>TABELA 14</b>	Distribuição dos transplantes quanto às características dos	Página 34

doadores e dos enxertos.

<b>TABELA 15</b>	Características das operações do transplante hepático.	Página 35
<b>TABELA 16</b>	Valores encontrados para variáveis bioquímicas dos pacientes nos primeiros quatro dias após o transplante hepático.	Página 36
<b>TABELA 17</b>	Valores máximos (picos) de variáveis bioquímicas, encontradas nos primeiros sete dias após o transplante.	Página 38
<b>TABELA 18</b>	Dia de ocorrência dos valores máximos (picos) de variáveis bioquímicas, encontrados nos primeiros sete dias após o transplante.	Página 38
<b>TABELA 19</b>	Distribuição dos pacientes segundo as doses de fluconazol administradas nos quatro primeiros dias após o transplante.	Página 39
<b>TABELA 20</b>	Distribuição dos pacientes segundo a dose total de fluconazol administrada nos dois primeiros dias após o transplante de fígado.	Página 40
<b>TABELA 21</b>	Quantidade de tacrolimus administrada nos primeiros quatro dias após o transplante.	Página 41
<b>TABELA 22</b>	Distribuição dos casos quanto à quantidade de tacrolimus administrada na primeira dose no dia do transplante.	Página 42
<b>TABELA 23</b>	Concentração sanguínea residual de tacrolimus nos dias 1 a 4 após o transplante.	Página 43
<b>TABELA 24</b>	Distribuição dos casos quanto ao dia pós-operatório em que ocorreu a primeira concentração sanguínea residual de tacrolimus elevada (>20ng/ml).	Página 45
<b>TABELA 25</b>	Risco de primeira ocorrência de concentração residual de tacrolimus acima de 20ng/ml de acordo com o dia pós-operatório.	Página 46
<b>TABELA 26</b>	Classificação das concentrações sanguíneas residuais de	Página 47



tacrolimus encontradas nas quatro determinações estudadas.

<b>TABELA 27</b>	Dose inicial de tacrolimus administrada segundo a classificação da concentração sanguínea do fármaco no Dia 1.	Página 48
<b>TABELA 28</b>	Comportamento das variáveis analisadas segundo a ocorrência de, pelo menos, uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml entre os dias 1 a 4 após o transplante. Análise univariada.	Página 50
<b>TABELA 29</b>	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.	Página 52
<b>TABELA 30</b>	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.	Página 53
<b>TABELA 31</b>	Comportamento das variáveis analisadas segundo a ocorrência de, pelo menos, uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml entre os dias 1 e/ou 2 após o transplante. Análise univariada.	Página 55
<b>TABELA 32</b>	Variáveis associadas à ocorrência de, pelo menos, uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml entre os dias 1 e/ou 2 após o transplante. Análise multivariada.	Página 57
<b>TABELA 33</b>	Direção, significância e intensidade da associação das variáveis à ocorrência de, pelo menos, uma concentração de tacrolimus acima de 20ng/ml nos dias 1 e/ou 2 após o transplante.	Página 58
<b>TABELA 34</b>	Distribuição de contingência de Hosmer e Lemeshow 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.	Página 60

- 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” – e dose inicial de tacrolimus necessária para compensar o risco determinado pelas demais variáveis intervenientes independentes identificadas. Página 83
- TABELA 36** Ajuste da dose inicial de tacrolimus segundo as demais variáveis associadas ao risco de ocorrência de concentrações elevadas da droga. Página 87

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1</b>	Critérios de inclusão e exclusão.	Página 25
<b>QUADRO 2</b>	Variáveis associadas à ocorrência de concentração sanguínea elevada de tacrolimus (análises multivariadas).	Página 75

## LISTA DE FIGURAS

- |                 |   |           |
|-----------------|---|-----------|
| <b>FIGURA 1</b> | Evolução dos valores médios de variáveis bioquímicas nos primeiros quatro dias após o transplante hepático.                                   | Página 37 |
| <b>FIGURA 2</b> | Distribuição dos casos segundo a dose inicial de tacrolimus e a primeira concentração sanguínea residual encontrada.                          | Página 44 |
| <b>FIGURA 3</b> | Gráfico de sobrevida de Kaplan-Meier. Probabilidade acumulada da concentração residual de tacrolimus no sangue permanecer inferior a 20ng/ml. | Página 46 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>IL2</b>	Interleucina 2
<b>CP450</b>	Citocromo p450
<b>MDR-1</b>	Gene da Resistência a Múltiplas Drogas
<b>SPSS 10.0</b>	Programa estatístico SPSS para Windows; versão 10.0; Illinois-USA.
<b>CHU-Rennes</b>	Centre Hospitalier Universitaire de Rennes – França
<b>IAG</b>	Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
<b>GEN-CAD</b>	Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
<b>SIDA</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>AP</b>	Atividade de protrombina
<b>IC95%</b>	Intervalo de Confiança de 95%
<b>DP</b>	Desvio-padrão
<b>EP</b>	Erro-padrão da média
<b>FK</b>	Tacrolimus
<b>[FK]</b>	Concentração sanguínea residual de tarolimus
<b>ELTR</b>	European Liver transplant Registry
<b>UNOS</b>	United Network for Organ Sharing
<b>SLV</b>	Standart liver volume; volume estimado do fígado normal para o peso e altura do paciente

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO 1</b>	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.	Página 98
<b>ANEXO 2</b>	Variáveis clínicas e laboratoriais estudadas.	Página 99
<b>ANEXO 3</b>	Planilha de coleta de dados.	Página 101
<b>ANEXO 4</b>	Médias e proporções das variáveis estudadas entre os casos estratificados segundo a concentração de sanguínea residual de tacrolimus (CR) ultrapassar, ou não, 20ng/ml entre o primeiro e o quarto dia após o transplante de fígado. Análise univariada.	Página 102
<b>ANEXO 5</b>	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 de fígado. Análise multivariada.	Página 105
<b>ANEXO 6</b>	Médias e proporções das variáveis estudadas entre os casos estratificados segundo a concentração de sanguínea residual de tacrolimus (CR) ultrapassar, ou não, 20ng/ml no primeiro e/ou no segundo dia após o transplante de fígado. Análise univariada.	Página 107
<b>ANEXO 7</b>	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 de fígado. Análise multivariada.	Página 110
<b>ANEXO 8</b>	Banco de dados	Página 112
<b>ANEXO 9</b>	Ata da defesa e declaração de aprovação	Página 131

## RESUMO

**INTRODUÇÃO E RELEVÂNCIA:** Após o transplante de fígado, a dose inicial do tacrolimus tem sido definida, exclusivamente, a partir do peso do receptor. Concentrações sanguíneas elevadas do tacrolimus são responsáveis por parte relevante da morbidade observada nos primeiros dias do período pós-operatório.

**OBJETIVOS:** Identificar os determinantes clínicos e laboratoriais da ocorrência de concentrações sanguíneas elevadas de tacrolimus nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado, disponíveis no momento da prescrição da dose inicial, de modo a empregá-los na definição da quantidade de tacrolimus a administrar na primeira dose.

**CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Em uma coorte de 203 pacientes adultos submetidos a primeiro transplante de enxertos hepáticos inteiros, os determinantes da ocorrência de concentrações sanguíneas superiores a 20ng/ml, nos primeiros dois e nos primeiros quatro dias pós-operatórios, foram identificados por análise uni e multivariada por regressão logística. O ajuste na dose inicial necessário para compensar o risco resultante de cada determinante da concentração elevada de tacrolimus foi estimado.

**RESULTADOS:** Além da dose inicial do tacrolimus, foram identificados quatro determinantes independentes do risco de ocorrência de concentrações sanguíneas maiores que 20ng/ml nos primeiros dois dias de pós-operatório, quando ocorrem 88,8% dos casos de primeira concentração elevada do imunossupressor. Para compensar o excesso de risco determinado pela idade do doador maior que 55 anos, pelo uso de 200mg ou 400mg de fluconazol no dia 0,

por cada quantidade de 20g/100mlSLV de enxerto transplantado abaixo de 110g/100mlSLV, por cada 20% de atividade de fator V no dia 0 abaixo de 45%, a dose inicial habitual (0,075mg/Kg/dose) do tacrolimus necessita ser reduzida, respectivamente, em 0,040mg/Kg/dose, 0,024mg/Kg/dose, 0,046mg/Kg/dose, 0,010mg/Kg/dose e 0,013mg/Kg/dose.

### **CONCLUSÕES:**

O risco de ocorrência de concentração sanguínea elevada do tacrolimus nos primeiros dois e nos primeiros quatro dias após o transplante de fígado pode ser estimado, pelo menos em parte, por variáveis disponíveis no momento da administração da dose inicial do fármaco. Os autores propõem que essas variáveis sejam empregadas na individualização da dose inicial de tacrolimus de modo a reduzir o risco de ocorrência desse evento adverso.