

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

VITTORIA CALVI SAMPAIO

Orientadora: PAOLA HOFF ALVES
Co-orientador: ALEXANDRE DE ARAUJO

TEMPO ENTRE INÍCIO DO USO DE TACROLIMO E NÍVEL SÉRICO ALVO EM
PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO

Porto Alegre
Dezembro 2021

VITTORIA CALVI SAMPAIO

TEMPO ENTRE INÍCIO DO USO DE TACROLIMO E NÍVEL SÉRICO ALVO EM
PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO

Trabalho de Conclusão de
Residência apresentado como requisito
parcial para obtenção do título de
Farmacêutico Especialista em Cuidado
Integral ao Paciente Adulto-Cirúrgico
Programa de Residência Integrada
Multiprofissional em Saúde do Hospital de
Clínicas de Porto Alegre – RS, sob
orientação de Ms. Paola Hoff Alves e co-
orientação do Dr. Alexandre de Araújo.

Porto Alegre

Março 2021

CIP - Catalogação na Publicação

Sampaio, Vittoria Calvi

Tempo entre início do uso de tacrolimo e nível sérico alvo em pacientes pós transplante hepático adulto / Vittoria Calvi Sampaio. -- 2022.

37 f.

Orientador: Paola Hoff Alves.

Coorientador: Alexandre de Araújo.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Multiprofissional em Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Tacrolimo. 2. Nível Sérico. 3. Transplante de fígado. I. Alves, Paola Hoff, orient. II. de Araújo, Alexandre, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

CSA: Ciclosporina

DRC: Doença Renal Crônica

ICN: Inibidor de Calcineurina

IMC: Índice de Massa Corporal

mTOR: Alvo da rapamicina em mamíferos

NS: Nível Sérico

SUS: Sistema Único de Saúde

TAC: Tacrolimo

Tx: Transplante Hepático

SUMÁRIO

RESUMO	05
1 INTRODUÇÃO	06
2 REVISÃO DA LITERATURA	08
2.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO	08
2.2 IMUNOSSUPRESSÃO	09
2.3 INIBIDORES DE CALCINEURINA	10
2.3.1 FARMACOCINÉTICA DO TACROLIMO	10
2.4 NÍVEL SÉRICO TACROLIMO	10
2.5 PAPEL DO FARMACÊUTICO	11
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	12
4 QUESTÃO PESQUISA	12
4.1 HIPÓTESES	12
5 OBJETIVOS	12
5.1 OBJETIVO GERAL	12
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
6 MÉTODOS	13
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	13
6.2 POPULAÇÃO	13
6.3 DEFINIÇÕES	13
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
6.5 ASPECTOS ÉTICOS	14
7 REFERÊNCIAS DO PROJETO	15
8 RESULTADOS - Artigo Científico	18
9 REFERÊNCIAS DO ARTIGO	27
ANEXO A - Normas da Revista	31

RESUMO

Introdução: O tacrolimo é um dos imunossuppressores mais utilizados em pacientes pós transplante hepático e com frequência se observa uma grande variação no seu nível sérico. Logo, avaliar o tempo médio para se alcançar o nível sérico alvo de tacrolimo pós-transplante hepático é fundamental, pois além de monitorar as reações adversas e minimizar os danos, níveis muito baixos aumentam as chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade. **Objetivo:** Determinar o tempo médio para atingir o nível sérico alvo de Tacrolimo em pacientes pós Transplante hepático. **Metodologia** Trata-se de um estudo de coorte observacional, retrospectivo, que será realizado através da análise de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes adultos transplantados hepáticos entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017. A população do estudo será composta por pacientes que atendam aos seguintes critérios de inclusão: Pacientes maiores de 18 anos, transplantados hepáticos e em uso de tacrolimo via oral como imunossupressor. Serão excluídos do estudo pacientes transplantados de outros órgãos, pacientes em uso de tacrolimo sublingual e endovenoso e/ ou óbito na internação índice. Através da revisão de prontuário será construído um banco de dados contendo as informações referentes a dados demográficos (sexo, idade no momento do transplante e cor), doença de base (indicação de transplante), data do transplante, taxa de filtração glomerular, creatinina, valores de NS de TAC e comorbidades. **Resultados esperados:** Espera-se que na maioria dos pacientes o nível sérico alvo de tacrolimo seja atingido antes do mês 1 após o transplante hepático. Porque o tempo esperado é de no máximo **1 mês**? Não deveria ser um pouco menos (15 dias) considerando a cinética deste medicamento? Tem alguma referência na literatura na qual se basearam para considerar? Considerando 3 ajustes após o primeira dose se atingiria o NS de tacrolimo em 15 dias. Pensar nesta possibilidade.

Palavras-chave: Tacrolimo; Nível sérico; Transplante de Fígado.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), de janeiro de 1997 a março de 2020 foram realizados no Brasil 27.670 transplantes de fígado, dos quais 604 foram realizados no primeiro trimestre de 2020. Indicado nos casos de cirrose - por razões autoimunes ou não, alguns distúrbios metabólicos, insuficiência hepática aguda, insuficiência hepática crônica e carcinoma hepatocelular, o transplante hepático é a última opção de tratamento disponível e requer empenho por parte de seus candidatos, visto que o número de órgãos ofertados para doação não atendem a demanda (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020; ADAM, HOTI, 2009; AZZAM, 2015).

No Brasil, de janeiro a março de 2020, ingressaram na lista de espera 796 candidatos, entretanto, 160 destes foram a óbito enquanto aguardavam pelo transplante hepático (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020). Adicionaria como última frase do parágrafo anterior.

Para a manutenção da saúde do enxerto e a prevenção de complicações graves associadas, o transplante de órgãos sólidos envolve o uso quase vitalício de terapia imunossupressora e outros medicamentos (CYD et al, 2018). Os medicamentos imunossupressores agem em diferentes sítios da cascata de células T e possuem o objetivo de reduzir ou inibir a resposta imune do receptor aos aloantígenos presentes no órgão transplantado do doador. São classificados em: Inibidores de Calcineurina (inibem a síntese de IL-2), Inibidores da Síntese de Purinas (inibem a síntese de ácidos nucléicos), Inibidores da enzima Mammalian Target of Rapamycin – mTOR (inibem o sinal de proliferação e crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas) e corticosteróides (atuam em vários níveis da cascata) (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA DO SUS, 2017). Sabe-se que as células T são responsáveis por desempenhar um papel central na resposta imune adaptativa ou adquirida, onde, após a sua ativação, é desencadeada a produção e a liberação de moléculas solúveis que tem como objetivo combater o antígeno, no caso, o órgão transplantado (explante) (CRUVINEL et al, 2010).

Nos pacientes pós transplante hepático, a coleta de exames de sangue, principalmente do nível sérico do imunossupressor tacrolimo (TAC) é rotina padrão e com frequência se observa uma variação desses níveis, algumas vezes bruscas. Níveis muito baixos de tacrolimo aumentam as chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade, sendo um dos efeitos adversos mais importantes a nefrotoxicidade (CYNTHIA et al, 2010).

Em consonância com a proposta do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre na área de concentração Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico o presente trabalho tem como foco os pacientes cirúrgicos transplantados hepáticos, amparados pelo SUS e assistidos por equipe multiprofissional.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO

Em 1963, por Starzl et al, foi realizado o primeiro transplante de fígado no mundo em humanos, utilizando-se de terapias imunossupressoras utilizadas em transplantados renais, como azatioprina e corticóides, mas ainda com uma sobrevida muito baixa dos pacientes pós transplante. Em 1979, com a introdução da ciclosporina como medicamento imunossupressor, melhores resultados foram obtidos no manejo da imunossupressão em transplantados hepáticos (CALNE et al, 1979). Em 1990, um novo medicamento imunossupressor chamado tacrolimo foi introduzido como tratamento para transplantados hepáticos que apresentavam rejeição do enxerto mesmo com o uso da ciclosporina, o qual se tornaria o principal imunossupressor no transplante de fígado (FUNG et al, 1990; FUNG et al, 1991; TODO, 1990). Com a introdução de novos medicamentos imunossupressores, soluções de preservação, antibióticos, além dos progressos nas áreas de biologia, nutrição, dentre outras, revolucionou-se a área de transplantes hepáticos, tornando-se um procedimento cada vez mais realizado e com maior sobrevida de seus transplantados.

Para pacientes com doença hepática cujo tratamento medicamentoso não é mais eficiente, o tratamento definitivo passa a ser o transplante hepático e, para que esse seja de interesse, a sobrevivência após o transplante deve exceder aquela sem transplante (NEIL H, RACHEL W, 2017). A sobrevida dos receptores de transplante hepático é de 69% em 5 anos e, com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e da logística de captação e alocação dos órgãos ofertados e surgimento de novos imunossupressores esse número só tem aumentado (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2020). As principais indicações para o transplante hepático são: Carcinoma hepatocelular, cirrose hepática causada por vírus B, vírus C, álcool e doenças metabólicas, insuficiência hepática aguda grave e insuficiência hepática crônica (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

2.2 IMUNOSSUPRESSÃO

O tratamento com terapia imunossupressora é fundamental para o sucesso do transplante de órgãos sólidos. A adesão aos medicamentos imunossupressores é de extrema importância uma vez que diminuem os riscos de episódios de rejeição aguda e crônica além de estar associada a uma melhor qualidade de vida de seus adeptos (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA DO SUS, 2017; DRENT et al, 2008; MARTIN et al, 2013; MING-MING, BROWN, 2015).

Os agentes antimetabólicos (azatioprina e micofenolato) são agentes bloqueadores de nucleotídeos, que atuam interferindo na síntese das purinas. A azatioprina foi a primeira disponível no SUS, tendo como principal efeito adverso a mielossupressão. Desde 2008, a escolha pode ser adaptada às necessidades dos pacientes, a critério do centro transplantador. O micofenolato entra como substituto para a azatioprina, com menos efeitos adversos e um maior potência (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

Representados pela prednisona, prednisolona e metilprednisolona, os corticosteróides reduzem a produção de citocinas e, dessa forma, diminuem a resposta inflamatória, atuando em diversos níveis da cascata. Estes medicamentos são utilizados tanto na terapia de indução quanto na terapia de manutenção, porém possuem vários efeitos secundários indesejáveis, como, por exemplo, diabetes mellitus e hipertensão. Dessa forma, seu uso é limitado aos primeiros meses pós transplante (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

Os Inibidores mTOR bloqueiam a proliferação de linfócitos T e B inibindo o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas. Temos como exemplo o everolimo, utilizado geralmente em sinergia com o um Inibidor de Calcineurina (ICN) visto que agem em diferentes fases da ativação celular (KOVARIK et al, 2001). Esse imunossupressor possui como efeitos colaterais mais comuns a dislipidemia e o retardo na cicatrização (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

O basiliximabe é o anticorpo monoclonal muito utilizado na terapia de indução. Ele possui afinidade pelo receptor de interleucina 2 (IL-2) (CD-25) do linfócito T ativado, cuja função é a proliferação e ativação dos linfócitos T, evitando assim uma rejeição. Usualmente sua administração é feita em duas etapas, sendo 20 mg no D0 no pré-operatório e no 4º dia pós-operatório

(COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

2.3 INIBIDORES DE CALCINEURINA

Representados pela Ciclosporina e pelo Tacrolimo, seu mecanismo de ação é inibir a síntese de IL-2, envolvida na ativação celular e formação de linfócito T citotóxico. Enquanto a ciclosporina foi o primeiro imunossupressor desenvolvido para o transplante de fígado, o tacrolimo surgiu 10 anos depois com uma eficácia via oral maior, tornando-se o principal medicamento imunossupressor utilizado no pós-transplante hepático (STARLZ et al, 1989; O`GRADY et al, 2002).

2.3.1 FARMACOCINÉTICA DO TACROLIMO

O tacrolimo se liga a uma proteína intracelular chamada FKBP12 e forma um complexo o qual liga-se competitivamente a calcineurina e atua através da mesma via da ciclosporina para inibir a ativação dos linfócitos T e sua proliferação (SCHREIBER; CRABTREE, 1992). O TAC é consideravelmente de 10-100 vezes mais potente que a ciclosporina e possui uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 20-25% e uma estreita janela terapêutica (PLOSKER; FOSTER, 2000). Devido à variabilidade interindividual e intraindividual (encaminharei referência) na farmacocinética do TAC, é necessária a individualização da posologia para a otimização da terapia através da dosagem do nível sérico do fármaco (FAN; XIAO; WENG, 2009; PENNINGA et al, 2013).

A dose usual de TAC é de 0,1 mg/kg a cada 12 horas, sendo ajustado conforme os níveis séricos. Para uma melhor absorção, deve-se tomar o medicamento com o estômago vazio, uma vez que a presença de alimentos diminui sua absorção. É necessário, após o transplante, realizar periodicamente o monitoramento dos níveis sérico de TAC, mantendo um intervalo entre 5 e 15 ng/ml, dependendo do tempo de transplante, tanto para evitar rejeição quanto para evitar efeitos adversos, sendo os mais importantes a nefrotoxicidade e as complicações gastrointestinais (FAN; XIAO; WENG, 2009; PENNINGA et al, 2013).

2.4 NÍVEL SÉRICO TACROLIMO

O monitoramento do nível sérico de TAC é amplamente utilizado para a prevenção da rejeição do enxerto pós transplante. No período pós transplante, deve-se ter um ajuste da dose de TAC conforme seus níveis sanguíneos. Durante os 3 primeiros meses pós transplante, tem-se como concentração mínima alvo de tacrolimus de 8–12 ng / mL, entre 3 e 6 meses de 7–10 ng / mL e após 6 meses de 5–7 ng / mL (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA DO SUS, 2017).

2.5 PAPEL DO FARMACÊUTICO

A administração adequada e a adesão medicamentosa é de extrema importância para o sucesso pós transplante. Por isso, os cuidados farmacêuticos devem ser iniciados o mais precocemente possível, já no período pré-transplante, onde se realiza a educação e orientação sobre as terapias imunossupressoras (XU et al., 2018).

Durante o período da internação, juntamente com a equipe multidisciplinar, o farmacêutico clínico atua auxiliando na escolha e no monitoramento da farmacoterapia. Já no momento da alta hospitalar, é sob responsabilidade do farmacêutico orientar o paciente sobre os medicamentos que vão ser utilizados, as doses de cada medicamento, os horários da tomada e as possíveis interações com outros medicamentos ou com alimentos, disponibilizando materiais que ajudam na adesão ao tratamento (LIMA et al., 2016).

Pacientes que receberam educação e orientação de um farmacêutico clínico, possuíram melhores níveis terapêuticos de tacrolimo pós transplante hepático. O papel do farmacêutico no acompanhamento dos pacientes pós transplante é de extrema importância, monitorando os eventos adversos relacionados ao uso de TAC para detectá-los de forma precoce e minimizar o dano, uma vez que níveis baixos aumentam o risco de rejeição ao enxerto e níveis altos estão associados a toxicidade (SCHUH; MASSOGLIA, 2018).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os imunossupressores possuem um papel fundamental para o sucesso do transplante e sua adesão ao tratamento é peça chave na prevenção de episódios de rejeição ao enxerto. O tacrolimo é um dos imunossupressores mais utilizados em pacientes pós transplante hepático e com frequência se observa uma grande variação no seu nível sérico.

Logo, um estudo que avalie o tempo médio para se alcançar o nível sérico alvo de tacrolimo pós transplante é fundamental, pois além de monitorar as reações adversas e minimizar o dano, níveis muito baixos aumentam as chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade. Assim, com esse monitoramento, conseguimos trazer uma maior segurança ao paciente, evitando mudanças desnecessárias na posologia e melhorando a qualidade de vida dos mesmos.

4 QUESTÃO DE PESQUISA

Qual o tempo médio para atingir o nível sérico alvo de Tacrolimo em pacientes pós-transplante hepático imediato?

4.1 HIPÓTESES

H0: O nível sérico alvo de tacrolimo não é atingido antes do mês 1 após o transplante hepático.

H1: O nível sérico alvo de tacrolimo é atingido antes do mês 1 após o transplante hepático.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o tempo médio para atingir o nível sérico alvo de Tacrolimo em pacientes pós-transplante hepático.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Descrever as características demográficas da população em estudo;
- B. Caracterizar a amostra quanto às características da doença de base;
- C. Descrever o tempo médio para atingir o nível sérico alvo nos pacientes com rejeição aguda e seu padrão de variação pós alta.

6 MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte observacional, retrospectivo, que foi realizado através da análise de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes adultos transplantados hepáticos entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017.

6.2 POPULAÇÃO

A população do estudo foi composta por pacientes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: Pacientes maiores de 18 anos, transplantados hepáticos e em uso de tacrolimo via oral como imunossupressor.

Foram excluídos do estudo pacientes transplantados de outros órgãos, pacientes em uso de tacrolimo sublingual e endovenoso e/ ou óbito na internação índice.

Através da revisão de prontuário foi construído um banco de dados contendo as informações referentes a dados demográficos (sexo, idade no momento do transplante e cor), doença de base (indicação de transplante), data do transplante, taxa de filtração glomerular, creatinina, valores de NS de TAC e comorbidades.

6.3 DEFINIÇÕES

Nível sérico alvo de tacrolimo: Foram considerados pacientes que atingiram NS entre 6 ng/mL a 8 ng/mL durante o mês 1 pós transplante.

O tempo médio para nível sérico alvo de tacrolimus foi avaliado durante a internação índice do transplante (período ao qual o paciente ficará internado após o procedimento cirúrgico do transplante), sendo delta de variação calculado a partir da data do início do medicamento até a data da primeira concentração mínima de TAC em sangue total no valor alvo pré determinado.

Para análise dos resultados, a população foi dividida em 3 grupos: *NS de Tacrolimo acima do alvo*, *NS de Tacrolimo no alvo* e *NS de Tacrolimo abaixo do alvo*.

Rejeição Aguda: Foram considerados todos os pacientes que apresentaram rejeição confirmada por biópsia em até um ano após o transplante.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A variável contínua “Tempo médio para NS alvo de tacrolimo” foi descrita em média \pm desvio padrão e/ou mediana (25% - 75%), conforme distribuição.

Variáveis Categóricas como: Doença de base foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados eletrônicos (Excel) e analisados usando-se o programa estatístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS) versão 18.0.

6.5 ASPECTOS ÉTICOS

A coleta de dados do prontuário foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes do estudo são mínimos e estão relacionados com a perda de privacidade. Portanto, os dados obtidos serão utilizados exclusivamente para a execução da pesquisa e os resultados serão divulgados sem a identificação dos participantes do estudo. Os participantes envolvidos no estudo não estarão submetidos a nenhum desconforto visto que será realizada somente consulta aos prontuários dos pacientes.

Os possíveis benefícios estão relacionados à contribuição para aprimorar o conhecimento sobre o assunto do estudo, podendo beneficiar futuros pacientes.

Os pesquisadores se comprometem a preservar a privacidade dos participantes do estudo cujos dados serão coletados em prontuário, assim como informações institucionais. Concordam igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto e que os resultados serão divulgados sem a identificação dos participantes.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, R; HOTI, E. Liver transplantation: the current situation. **Seminars in Liver Disease**, v 29, n 1, p. 3-18, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. Registro brasileiro de transplantes. Disponível em: www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf Acesso em: 05 out. 2020.

AZZAM, A.Z. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. **World Journal of Hepatology**, v 10, n 7, p. 1347-1354, 2015.

CALNE, R.Y. et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. **Lancet**, v 8151, n 2, p. 1033-6, 1979.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, imunossupressão no transplante hepático em adultos. **Relatório de Recomendação**, 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/PCDT_Imunossupressao-pos-transplante-hepatico.pdf Acesso em: 07 out. 2020.

CRUVINEL, W.M. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v 50, n 4, p.434-447, 2010.

CYD K. E. et al. Multimethod Assessment of Medication Nonadherence and Barriers in Adolescents and Young Adults With Solid Organ Transplants. **Journal of Pediatric Psychology**, v 43, n 7, p. 789–799, 2018.

CYNTHIA L. R. et al. Medication adherence in older renal transplant recipients. **Clinical Nursing Research**, v. 19, n .2, p. 95-112, 2010.

DRENT, G. et al. Symptom experience associated with immunosuppressive drugs after liver transplantation in adults: Possible relationship with medication noncompliance? **Clinical Transplantation**, v 22, n 6, p. 700-9, 2008.

FAN, Y.; XIAO, Y.; WENG, Y. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: A Meta-Analysis. **Transplantation Proceedings**, [s.l.], v. 41, n. 5, p.1821-1824, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.11.016>.

FUNG, J.J. et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporinerelated complications. **Transplant Proceedings**, v 22, n 1, p. 6-12, 1990.

FUNG, J.J. et al. Current status of FK 506 in liver transplantation. **Transplant Proceedings**, v 23, n 3, p. 1902-5, 1991.

KOVARIK, John M. et al. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: Pharmacokinetics, exposure- response relationships, and influence on cyclosporine. **Pharmacology And Therapeutics**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.48-56, 5 jan. 2001.

LIMA, Lívia Falcão et al. Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. **Einstein** (São Paulo), [s.l.], v. 14, n. 3, p.359-365, set. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082016ao3481>.

MARTIN P. et al. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. **Hepatology**, v 59, n 3, p. 1144-65, 2014.

MING-MING, X.; BROWN, R.S. JR. Liver Transplantation for the Referring Physician. **Clinics in Liver Disease**, v 19, n 1, p. 135-53, 2015.

NEIL, H; RACHEL HW. Liver transplantation: need, indications, patient selection and pre-transplant care. **British Journal of Hospital Medicine**, v 78, n 5, p. 3-5, 2017.

O'GRADY, J.G. et al. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. **Lancet**, v 9340, n 360, p. 1119-1125, 2002.

PLOSKER, Greg L.; FOSTER, Rachel H. Tacrolimus. **Drugs**, [s.l.], v. 59, n. 2, p.323- 389, fev. 2000. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200059020-00021>.

PENNINGA et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2013 May 31;5:CD008817. doi: 10.1002/14651858.CD008817.pub2. Review. PubMed PMID: 23728681.

SCHREIBER, Stuart L; CRABTREE, Gerald R. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. **Immunology Today**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.136-142, jan. 1992. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90111-j](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(92)90111-j).

SCHUH, Michael J.; MASSOGLIA, Gabriella. Pharmacist Impact on Tacrolimus Serum Concentrations in Liver Transplant Patients. **The Consultant Pharmacist**, [s.l.], v. 33, n. 5, p.268-272, 1 maio 2018. American Society of Consultant Pharmacists. <http://dx.doi.org/10.4140/tcp.n.2018.268>

STARZL TE et al. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. **Lancet**, v 8670, n 2, p. 1000-1004, 1989.

TODO, S. et al. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. **Transplant Proceedings**, v 22, n 1, p. 13-6, 1990.

XU, X.f. et al. Pharmaceutical Care in Kidney Transplant Recipients: Behavioral and Physiologic Outcomes at 12 Months. **Transplantation Proceedings**, [s.l.], v. 50, n. 8, p.2451-2456, out. 2018.

RESULTADOS - Artigo Científico

TEMPO ENTRE INÍCIO DO USO DE TACROLIMO E NÍVEL SÉRICO ALVO EM PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO

TIME BETWEEN START OF TACROLIMUS USE AND TARGET SERUM LEVEL IN PATIENTS AFTER ADULT LIVER TRANSPLANTATION

Autores:

Vittoria Calvi Sampaio¹; Thamires Borges de Oliveira²; Alexandre de Araújo ³; Paola Hoff Alves^{1*}

***Autor correspondente:**

Ms. Paola Hoff Alves

Instituição:

1- Seção de Farmácia Clínica - Grupo de Farmacêuticos Clínicos em Transplante de Órgãos Sólidos - Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre/RS – Brasil

2- Farmacêutica - Especialização em Paciente Adulto Cirúrgico Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre/RS – Brasil

3- Médico do Serviço de Gastroenterologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre/RS – Brasil

Correspondência:

Paola Hoff Alves

R. Ramiro Barcelos, 2350/sala 935 - Santa Cecília

CEP 90035-007, Porto Alegre - RS

Tel.: (51) 3359-8866

E-mail: phoffalves@hcpa.edu.br

RESUMO

Introdução: O tacrolimo é um dos imunossuppressores mais utilizados em pacientes pós transplante hepático e com frequência se observa uma grande variação no seu nível sérico. Avaliar o tempo médio para se alcançar o nível sérico alvo de tacrolimo pós transplante hepático é fundamental, pois níveis muito baixos aumentam as chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade. **Metodologia:** Estudo de coorte observacional, retrospectivo, conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos pacientes transplantados hepáticos entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017 em uso de tacrolimo via oral. Foi considerado nível sérico alvo pacientes que atingiram nível sérico entre 6-8 ng/mL durante o mês 1 pós transplante. **Resultados:** 78% (67/87) dos pacientes atingiram o NS alvo em até 10 dias após o transplante hepático. Pacientes que apresentaram rejeição ao longo de 1 ano após o transplante demoraram em torno de 9 dias para atingir o NS alvo durante a internação índice versus 7 dias em pacientes que não apresentaram rejeição. **Conclusão:** Nosso trabalho, ao considerar alvo terapêutico valores entre 6-8 ng/mL em pacientes pós transplante imediato de fígado, demonstrou que esta população performou um tempo médio que parece determinar bom prognóstico uma vez que em menos de 2 semanas 78% dos pacientes atingiram NS alvo perto do preconizado.

Descritores: Tacrolimo; Nível sérico; Transplante de fígado.

ABSTRACT

Introduction: Tacrolimus is one of the most used immunosuppressants in patients after liver transplantation and there is often a wide variation in its serum level. Assessing the mean time to reach the target serum level of tacrolimus after liver transplantation is critical, as very low levels increase with chances of graft rejection and very high levels are associated with toxicity.

Methodology: Observational, retrospective cohort study conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Liver transplant patients between December 2012 and December 2017 using oral tacrolimus were included. Patients who reached a serum level between 6-8 during month 1 post-transplant were considered as target serum levels. **Results:** 78% (67/87) of patients reached the target NS within 10 days after liver transplantation. Patients who experienced rejection over 1 year after transplantation took around 9 days to reach the target NS during the index hospital stay. Patients who did not present rejection reached target NS within 7 days after starting the immunosuppressant.

Conclusion: Our work, considering therapeutic target values between 6-8 ng/mL in patients after immediate liver transplantation, demonstrated that this population performed a mean time that seems to determine a good prognosis, since in less than 2 weeks 78% of patients reached target NS close to what was recommended.

Descriptors: Tacrolimus; Serum level; Liver transplant.

INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), de janeiro de 1997 a março de 2020 foram realizados no Brasil 27.670 transplantes de fígado, dos quais 604 foram realizados no primeiro trimestre de 2020. Indicado, entre outros, nos casos de cirrose por razões autoimunes ou não, alguns distúrbios metabólicos, insuficiência hepática aguda, insuficiência hepática crônica e carcinoma hepatocelular, o transplante hepático é a última opção de tratamento disponível e requer empenho por parte de seus candidatos, visto que o número de órgãos ofertados para doação não atendem a demanda 2020^{1,2,3}. No Brasil, de janeiro a março de 2020, ingressaram na lista de espera 796 candidatos, entretanto, 160 destes foram a óbito enquanto aguardavam pelo transplante hepático¹.

Para a manutenção da saúde do enxerto e a prevenção de complicações graves associadas, o transplante de órgãos sólidos envolve o uso quase vitalício de terapia imunossupressora e outros medicamentos⁴. Os medicamentos imunossupressores agem em diferentes sítios da cascata de células T e possuem o objetivo de reduzir ou inibir a resposta imune do receptor aos aloantígenos presentes no órgão transplantado do doador. São classificados em: Inibidores de Calcineurina (inibem a síntese de IL-2), Inibidores da Síntese de Purinas (inibem a síntese de ácidos nucleicos), Inibidores da enzima Mammalian Target of Rapamycin – mTOR (inibem o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas) e corticosteróides (atuam em vários níveis da cascata)⁵. Sabe-se que as células T são responsáveis por desempenhar um papel central na resposta imune adaptativa ou adquirida, onde, após a sua ativação, é desencadeada a produção e a liberação de moléculas solúveis que tem como objetivo combater o antígeno, no caso, o órgão transplantado (enxerto)⁶.

A fim de manter os medicamentos imunossupressores dentro da faixa terapêutica adequada, o monitoramento dos níveis sanguíneos dos medicamentos é vital para o manejo dos pacientes após o transplante⁷. Nos pacientes pós transplante hepático, a coleta de exames de sangue, principalmente do nível sérico do imunossupressor tacrolimo (TAC) é rotina padrão e com frequência se observa uma variação desses níveis, algumas vezes bruscas. Níveis muito baixos de tacrolimo aumentam as chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade, sendo um dos efeitos adversos mais importantes a nefrotoxicidade⁸.

Alguns fatores impactam na variabilidade dos níveis séricos de tacrolimo, como, por exemplo: Fatores farmacogenéticos, gastrointestinais (interferindo na absorção), hipoalbuminemia, entre outros. Portanto, buscar conhecer o tempo médio para obtenção do alvo terapêutico imunossupressor, pode nortear estratégias de otimização de terapia prevenindo disfunção precoce do enxerto além de evitar reações adversas. O objetivo primário deste trabalho foi determinar o tempo médio para atingir o nível sérico alvo de Tacrolimo em pacientes pós-transplante hepático adulto. Como objetivo secundário buscamos descrever o tempo médio para atingir o nível sérico alvo nos pacientes com diagnóstico de rejeição aguda e seu padrão de variação pós alta, onde o paciente torna-se responsável pela gestão dos seus medicamentos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte observacional, retrospectivo, que foi realizado através da análise de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes adultos transplantados hepáticos entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017.

A população do estudo foi composta por pacientes que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: Pacientes maiores de 18 anos, transplantados hepáticos e em uso de tacrolimo via oral como imunossupressor. Foram excluídos do estudo pacientes transplantados de outros órgãos, pacientes em uso de tacrolimo sublingual e endovenoso e/ ou óbito na internação índice ou re-transplante.

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade no momento do transplante, doença de base (indicação de transplante), data do transplante, taxa de filtração glomerular, creatinina, valores de nível sérico de Tacrolimo e tempo de internação índice. Além disso, avaliou-se presença das seguintes comorbidades: Diabetes, insuficiência renal, neoplasias, fratura óssea, tuberculose, dislipidemia, complicações de vias biliares, hepatite C, hepatite B, citomegalovírus, hipotireoidismo, hepatite por outras causas, síndrome metabólica, osteoporose, esteatose, doença hepática gordurosa não alcoólica e rejeição aguda.

a. DEFINIÇÕES

Nível sérico alvo de tacrolimo: Foram considerados no alvo pacientes que atingiram NS entre 6-8 ng/mL durante o mês 1 pós transplante de acordo com protocolo institucional.

O tempo médio para nível sérico alvo de tacrolimo foi avaliado em dias. O mesmo foi acompanhado durante a internação até um mês após o transplante, sendo o delta de variação calculado a partir da data do início do medicamento até a data do primeiro valor entre 6-8 ng/ml.

Para análise dos resultados, a população foi dividida em 3 grupos: *NS de Tacrolimo acima do alvo*, *NS de Tacrolimo no alvo* e *NS de Tacrolimo abaixo do alvo*. Adicionalmente, realizou-se uma análise pontual do NS no D30 pós transplante.

Rejeição Aguda: foram considerados todos os pacientes que apresentaram rejeição confirmada por biópsia em até um ano após o transplante.

A variável contínua “Tempo médio para NS alvo de tacrolimo” foi descrita em média \pm desvio padrão e/ou mediana (25% - 75%), conforme distribuição. Variáveis Categóricas como: Doença de base foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%). Os dados coletados foram armazenados em banco de dados eletrônicos (Excel) e analisados usando-se o programa estatístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS) versão 18.0. A coleta de dados do prontuário foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e recebeu aprovação de parecer 44616421600005327.

RESULTADOS

No período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, 125 pacientes foram submetidos ao transplante hepático no hospital em questão. Desses, 38 pacientes preencheram critérios de exclusão e, diante disso, 87 pacientes transplantados hepáticos foram incluídos no estudo e acompanhados durante 1 mês após o transplante.

A média de idade foi 55,7 anos, sendo 64,4% pacientes do sexo masculino. Com relação ao motivo do transplante, a maioria dos pacientes 56,3% (49/87) transplantaram pelas seguintes doenças de base: cirrose por HCV, 10,3% (9/87) cirrose por HCV+Álcool, 4,6% (4/87) cirrose por HBV, 3,4% (3/87) por cirrose alcoólica e os demais 25,4% (22/87) possuíam outras doenças de base.

Dos 87 pacientes incluídos no estudo, obteve-se um total de 763 amostras de nível sérico de Tacrolimo, resultando numa média de 8 amostras por paciente. A média de dias de internação desses pacientes foi de 14 dias.

78% dos pacientes atingiram o NS alvo em até 10 dias após o transplante hepático. Pacientes que apresentaram rejeição ao longo de 1 ano após o transplante demoraram em torno de 9 dias para atingir o NS alvo durante a internação índice. Já os pacientes que não apresentaram rejeição atingiram NS alvo em um período de 7 dias após início do imunossupressor.

Na avaliação longitudinal, foram determinados os NS no tempo D30 após início do uso de tacrolimo, estando em valor alvo de 27%.

DISCUSSÃO

No total, foram incluídos no nosso estudo 87 pacientes, sendo que a média de idade dos pacientes foi 55,7 anos, a maioria do sexo masculino (64,4%). As características da população em estudo quanto ao fator idade e sexo se assemelham a estudos prévios com pacientes transplantados hepáticos. No estudo de Su et al⁹, cujo objetivo foi descrever as tendências na idade entre os registrantes e receptores de transplante de fígado, nos Estados Unidos, entre 2002 e 2014, a idade média aumentou de 51,2 anos em 2002 para 55,7 anos em 2014. Em outro estudo de Supelana et al¹⁰, que avaliou o índice de variabilidade do nível sérico de Tacrolimo, em Nova York, entre 2007 e 2010, mostrou que dos 150 pacientes incluídos no estudo, 47% (70 pacientes) realizaram o transplante entre 51 e 60 anos de idade. O dado de aumento na idade de transplante pode refletir o aumento da expectativa de vida da população e os avanços nos últimos anos das terapias relacionadas às doenças de base, como por exemplo: os novos fármacos para tratamento de vírus C que comparados ao interferon possuem menos efeitos adversos e maior eficácia, refletindo no controle da doença e prolongando a necessidade do transplante.

A idade avançada por si só não é uma causa de rejeição do enxerto, no entanto, vários estudos mostraram que o risco de complicações (de quê)? é maior em receptores de transplante de fígado idosos devido à sua elevada idade fisiológica, estado funcional e comorbidades pré-operatórias¹¹. Em relação ao sexo, em um estudo de Bhat et al¹², cujo objetivo foi identificar pacientes com maior risco de neoplasias após transplante hepático em grande banco de dados multicêntrico, 64,6% dos pacientes transplantados eram do sexo masculino, o que se assemelha ao encontrado em nosso estudo.

Referente ao motivo do transplante, encontramos que a maioria dos pacientes 56,3% (49/87) transplantaram pela doença de base cirrose por HCV, 10,3% (9/87) cirrose por HCV+Álcool, 4,6% (4/87) cirrose por HBV, 3,4% (3/87) por cirrose alcoólica e os demais 25,4% (22/87) possuíam outras doenças de base. Em estudos mais antigos, como o de Ciesek e Wedemeyer¹³, se relata que a infecção pelo vírus da hepatite C era a principal causa de transplante de fígado em todo o mundo, o que se compara com o estudo de Supelana et al¹⁰, que avaliou o índice de variabilidade do nível sérico de Tacrolimo, em Nova York, entre 2007 e 2010, onde mostrou que dos 150 pacientes incluídos no estudo, 77 (51%) realizaram o transplante pela doença de base Cirrose por HCV.

Durante a última década, a composição da lista de espera e as indicações para transplante de fígado mudaram significativamente na Europa e em todo o mundo devido ao desenvolvimento de novos medicamentos antivirais, mudanças no estilo de vida e comportamento nutricional.¹⁴

Desde a introdução de drogas antivirais de ação direta^{15,16}, a proporção de transplante hepático devido a infecção por vírus C diminuiu significativamente de 21% em 2014 para 11% em 2017 no registro ELTR (European Liver Transplant Registry). Por outro lado, o câncer (principalmente o Carcinoma hepatocelular) foi a indicação com o maior aumento de 12% em 1997 para 24% entre 2007-2016.¹⁴ Observações semelhantes também foram relatadas pelo Nordic Transplant Registry¹⁷, onde Carcinoma Hepatocelular como indicação primária para LT aumentou de 2,5% em 1994 para 20% em 2015. Em um outro estudo cujo objetivo foi analisar o perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para transplante hepático no Espírito Santo entre janeiro de 2015 a janeiro de 2018, concluiu que, de 244 pacientes incluídos no estudo, 56 (22,95%) possuíam como doença de base câncer primário de fígado, seguido de cirrose alcoólica com 53 pacientes (21,72%).¹⁸ O período

de tempo no qual foi analisada a população para nosso estudo pode ter sido motivo pelo qual ainda a principal causa de transplante encontrada foi hepatite pelo vírus C.

Quanto às coletas para determinação de nível sérico, em relação ao número de amostras, obteve-se um total de 763 amostras, resultando numa média de 8 amostras por paciente. A média de dias de internação desses pacientes foi de 14 dias. Segundo Neuberger et al¹⁹, se preconiza coletar 1 amostra por paciente a cada 2 ou 3 dias nos 15 primeiros dias após o transplante, fazendo com que dentro de um período de 14 dias se obtenha um total de 7 amostras coletadas, o que reflete adequação do nosso processo, onde os dados foram semelhantes. O protocolo de coleta a cada 3 dias se embasa no tempo médio de estabilidade do medicamento, que possui uma meia vida média no sangue total de aproximadamente 43 horas, sendo assim, não se faz necessária a coleta diária uma vez que considerando a farmacocinética do medicamento, a mesma não vai refletir valores fidedignos de níveis séricos.

Questões controversas são discutidas no que se refere a nível sérico alvo. Na nossa população consideramos alvo a recomendação do Transplantation¹⁹ TS que preconiza alvo terapêutico em níveis entre 6-8 ng/mL no primeiro mês pós transplante hepático. Nosso achado demonstrou que a maioria dos pacientes obtiveram NS alvo em uma média de 10 dias após início do uso, sendo que na análise de subgrupo os pacientes que apresentaram rejeição aguda atingiram alvo em 9 dias versus 7 daqueles sem rejeição.

Em um estudo de Rodríguez-Perálvarez et al²⁰ que avaliou a exposição ao tacrolimo nos primeiros 15 dias após o transplante de fígado constatou que pacientes com níveis superiores a 7 ng / mL apresentaram menos rejeição moderada / grave em comparação com pacientes com níveis inferiores a 7 ng / mL. Outro estudo de Jia et al²¹, cujo objetivo era investigar o efeito da estratégia de "minimização da exposição à tacrolimo" na sobrevida a longo prazo de pacientes após o transplante de fígado, com utilização de menores alvos terapêuticos como meta e conseqüentemente, menores doses, demonstrou que pacientes com concentração sanguínea média de Tacrolimo de 5-10 ng / mL e desvio padrão de 2-4 foi benéfica em termos de sobrevida em longo prazo após o transplante hepático.

Outro trabalho cujo objetivo foi investigar a associação da variação dos níveis de tacrolimo com os desfechos clínicos em uma amostra com 127 pacientes no período de 2006 a 2013 foi identificado que em 41% dos pacientes houve variação maior ou igual a dois desvios-padrão. Destes pacientes, oito tiveram rejeição (15%), contudo, a associação da rejeição com a variação, não foi significativa. No entanto, houve associação significativa entre taxa de variação de NS maior ou igual a dois desvios-padrão com mortalidade e sobrevida, concluindo que piores desfechos estão associados ao aumento da variação dos níveis sanguíneos de tacrolimo. Especula-se que a não associação estatística significativa com a variável rejeição pode ser justificada pelo n da amostra²².

Estudos têm procurado determinar fatores que possam identificar a predisposição a má adesão e variabilidade de NS de tacrolimo na tentativa de atuar precocemente com estratégias de melhorias na imunossupressão para estes pacientes. No nosso trabalho, observamos alta variabilidade do nível sérico de tacrolimo a partir do dia 17 pós transplante. Uma vez que a média de internação foi de 14 dias a alta variabilidade encontrada pode estar relacionada com a má adesão dos medicamentos após alta. Um método sugerido para tentar identificar precocemente o paciente risco, é o índice de variação de medicamento (MLVI). Tal índice representa o grau de flutuação entre os níveis sanguíneos de medicamento, de forma individual, em receptores de transplante de fígado, e é calculado através do desvio padrão dos níveis séricos de tacrolimo. Sugere-se que valores de MLVI mais altos representam imunossupressão errática, considerando como fator mais provável a baixa adesão medicamentosa. No estudo de Cristina et al²³, foram obtidos dados dos prontuários

médicos de 150 destinatários adultos transplantados hepáticos selecionados aleatoriamente. O MLVI foi significativamente maior em pacientes que tiveram rejeição confirmada por biópsia (média de MLVI = 3,8) em comparação com o resto da coorte (média de MLVI = 2,3).

Em contrapartida, Alves et al²⁴ em seu estudo, avaliaram escore de índice de variação de nível sérico de tacrolimo em uma população adulta de transplante hepático e não conseguiram associar valores de MLVI com piores desfechos, no trabalho os autores encontraram taxas de rejeição semelhantes utilizando um ponto de corte de MLV > 2,5.

Na população pediátrica, muito se utiliza de escores como MLVI para determinar predição de má adesão associando a alta variabilidade a má adesão e piores desfechos. No estudo de Shemes et al²⁵, 400 receptores de transplante de fígado pediátrico (1-17 anos) foram acompanhados durante 2 anos. 53% dos adolescentes com MLVI > 2 no primeiro ano obtiveram rejeição tardia aguda no final do segundo ano 2, em comparação com 6% daqueles com MLVI ≤ 2 no primeiro ano.

Nosso trabalho possui algumas limitações. A primeira delas está relacionada ao tipo de estudo: os estudos de coorte estão sujeitos a perda do seguimento o que pode impactar no tamanho da amostra e consequente força estatística para associação com o desfecho, além de não conseguir controlar todos os fatores confundidores. Também consideramos fator limitante o fato de não utilizarmos ferramentas de intervenção direta com o paciente para avaliação da adesão, o estudo ter sido conduzido em um único centro e o fato de não ter sido avaliado o esquema posológico que correlaciona-se com a variação do nível sérico de Tacrolimo.

Cada vez é mais discutida a individualização dos alvos terapêuticos para a determinação de tratamentos mais efetivos. Diante disso, trabalhos têm demonstrado que níveis séricos alvo para imunossupressão podem variar de acordo com os órgãos transplantados, e até mesmo com a mesma população transplantada, refletindo a necessidade de um acompanhamento integrado da equipe multiprofissional na determinação e acompanhamento do plano terapêutico destes pacientes.

Nosso trabalho, ao considerar alvo terapêutico valores entre 6-8 ng/mL em pacientes pós transplante imediato de fígado, demonstrou que na nossa população, o tempo médio para alvo terapêutico obtido, parece determinar bom prognóstico baseado em trabalhos prévios, uma vez que, em menos de 2 semanas 78% dos pacientes atingiram NS alvo perto do preconizado. Foi possível observar ainda que, pacientes que demoraram mais tempo para alvo terapêutico tiveram maior taxa de rejeição, refletindo assim o impacto dos valores subterapêuticos nos desfechos clínicos. O comportamento da curva de variação pós alta chama a atenção e pode estar associada com má adesão medicamentosa. Mais estudos de intervenção direta com pacientes que relacionem adesão com variabilidade e desfecho clínicos são necessários para melhores conclusões.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes [acesso em: 05 out. 2020]. Disponível em: www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf
2. Adam R, Hoti E. Liver Transplantation: The Current Situation. *Seminars in Liver Disease*. 2009 Feb;29(01):003-018.
3. Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(10):1347.
4. Eaton CK, Gutierrez-Colina AM, Quast LF, Liverman R, Lee JL, Mee LL, et al. Multimethod Assessment of Medication Nonadherence and Barriers in Adolescents and Young Adults With Solid Organ Transplants. *Journal of Pediatric Psychology*. 2018 Mar 17;43(7):789–99.
5. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, imunossupressão no transplante hepático em adultos. **Relatório de Recomendação**, 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/PCDT_Imunossupressao-pos-transplante-hepatico.pdf Acesso em: 07 out. 2020.
6. De Melo Cruvinel W, Mesquita Júnior D, Antônio J, Araújo P, Tiekó T, Catelan T, et al. Sistema Imunitário -Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2010;50(4):434–61. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/?lang=pt&format=pdf>
7. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995 Dec;29(6):404–30.
8. Russell CL, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, Thompson D, Hathaway D, et al. Medication Adherence in Older Renal Transplant Recipients. *Clinical Nursing Research*. 2010 Feb 25;19(2):95–112.
9. Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and

Transplant-Related Survival Benefit. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Dec 1];150(2):441-453.e6; quiz e16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26522262/>

10. Christina S, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K, et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [Internet]. 2014 Oct 1;20(10):1168–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931127/>
11. Sonny A, Kelly D, Hammel JP, Albeldawi M, Zein N, Cywinski JB. Predictors of poor outcome among older liver transplant recipients. *Clinical Transplantation* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Dec 1];29(3):197–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528882/>
12. Bhat M, Mara K, Dierkhising R, Watt KD. Gender, Race and Disease Etiology Predict De Novo Malignancy Risk After Liver Transplantation: Insights for Future Individualized Cancer Screening Guidance. *Transplantation* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Dec 1];103(1):91–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377876/>
13. Ciesek S, Wedemeyer H. Immunosuppression, liver injury and post-transplant HCV recurrence. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011 Nov 7;19(1):1–8.
14. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 3];31(12):1293–317. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30259574>
15. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2021 Dec 1];34 Suppl 1:69–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373081/>
16. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Dec 1];153(4):996-1005.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642197/>
17. Denmark -Århus S, Duus I, Denmark -Copenhagen W, Rasmussen A, William S-G, Sweden -Stockholm B, et al. The Nordic Liver Transplant Registry (NLTR) Annual report 2020 [Internet]. [cited 2021 Dec 1]. Available from: <http://www.scandiatransplant.org/members/nltr/TheNordicLiverTransplantRegistryANNUALREPORT2020.pdf>

18. Lemos LD de, Silva M da, Bertollo LA, Bertollo CA, Matos LA, Venturi AB, et al. Análise do perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para transplante de fígado no Espírito Santo / Analysis of the epidemiological profile of patients on waiting list for liver transplantation in Espírito Santo. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Dec 1];1 of 6–1 of 6. Available from: <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/605>
19. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jul 10];101(4S):S1. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2017/04002/Practical_Recommendations_for_Long_term_Management.1.asp
20. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinos E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2021 Dec 1];58(2):262–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023010/>
21. Jia J-J. “Minimizing tacrolimus” strategy and long-term survival after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(32):11363.
22. Maciel NB, Schwambach KH, Blatt CR. Transplante hepático: variação dos níveis sanguíneos de tacrolimo e desfechos de sobrevida, rejeição e óbito. *Arquivos de Gastroenterologia* [Internet]. 2021 Oct 22 [cited 2021 Dec 1];58:370–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/ag/a/WNcsvgqtLp6gcQPWDSHCyc/abstract/?lang=pt>
23. Christina S, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K, et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Dec 1];20(10):1168–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931127/>
24. Adrião Y de B, Silva MRÁ da, Araújo A de, Arruda S, Alves PH. Applicability of the medication level variability index (MLVI) in adult hepatic transplantation and association with graft rejection rates. *Brazilian Journal of Transplantation* [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2021 Dec 1];24(2):6–12. Available from: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/12>
25. Shemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, Mazariegos GV, Alonso EM, Venick RS, et al. The Medication Level Variability Index (MLVI) Predicts Poor Liver Transplant Outcomes: A

Prospective Multi-Site Study. American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Dec 1];17(10):2668–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321975/>

ANEXOS A - Normas da revista

Instructions for authors

AND POLICY

Clinical and Biomedical Research (CBR), formerly "Revista HCPA", is a scientific publication from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the School of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). It is a free access scientific periodic that aims to publish papers from all relevant areas in the Health Sciences, including clinic and basic research. The selection criteria for publication include: originality, relevance of the theme, methodological quality, and adequacy to the journals' editorial norms.

CBR supports the policies for the registration of clinical trials of the World Health Organization (WHO) [<http://www.who.int/ictcp/en/>] and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [<http://www.icmje.org/>]. Therefore, CBR will only accept clinical research articles that have received an identification number from the Brazilian Clinical Trials Registry (*Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC*) [<http://www.ensaioclinicos.gov.br>] or other official database dedicated to the registry of clinical trials.

All published articles are reviewed by peers in a double-blind fashion. Once the article is accepted for publication, its copyrights are automatically transferred to the journal. The content of manuscripts submitted for publication to CBR implies that it has not been published previously and that it has not been submitted to another journal. To be published elsewhere, even in part, articles published in CBR require written approval of the editors. The concepts and declarations contained in the papers are the authors' full responsibility. The articles may be written in Portuguese, English, or Spanish. The submissions in English are strongly encouraged by the editors.

The manuscript should fit into one of the different categories of articles published by the journal, as follows:

FORM AND PREPARATION OF ARTICLES

The following categories of contributions will be considered for publication

Editorial

Critical and thorough review, prepared at the invitation of the editors, and submitted by an author with renowned knowledge on the subject. Editorials can have up to 1,000 words. This section may include the Journal's editorial of presentation, signed by the editor, besides special editorials that comprise requested collaborations about current themes or about articles published on the Journal.

Review Articles

Articles that aim to synthesize and critically evaluate the present knowledge on a particular theme. They should contain no more than 6,000 words. These articles should present an unstructured abstract, with no more than 200 words (except for

Instructions for authors

systematic reviews – see abstract structure in ‘Original Articles’) and a comprehensive list, but preferably with no more than 80 references.

Tables should be included in the same manuscript file (after references) and the figures should be submitted as additional documents in individual files.

Special Articles

Manuscripts exclusively requested by the editors, on a subject of scientific relevance, to authors with recognized expertise in the area, and that do not meet the criteria for Editorials.

Original Articles

Articles with unpublished research results, including full-length studies that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. Its formal structure should present the following topics: Introduction, Methods, Results and Discussion. The conclusions should be in the last paragraph of the Discussion, not requiring a specific section. Clinical implications and limitations of the study should be mentioned. For original articles, a structured abstract should be presented (Introduction, Methods, Results, and Conclusions) in Portuguese and English, in cases where the article is not written entirely in English. The Abstracts (Portuguese, Spanish, or English) should not exceed 250 words.

Articles submitted in this category should not exceed 3,000 words. Tables should be included together in the same manuscript file (after references) and figures should be submitted as an additional document in individual files.

Case Reports

Articles based on peculiar cases and brief comments on the importance of the case in relation to the existing knowledge in the field. They should contain up to 1,000 words, with a total of no more than two tables or figures and 15 references, once presenting a literature review is not the purpose of the reports.

Their structure should present the following topics: Introduction, explaining the relevance of the case; Presentation of the case (Case Report), and Discussion. Case reports should describe novel or unusual findings, or offer new insights into a given problem. The content should be limited to facts relevant to the case. The confidentiality regarding patient identification is critical, so authors should not report any precise dates, initials, or any other information irrelevant to the case, but that may possibly identify the patient.

Case reports should have an unstructured abstract with no more than 150 words.

Tables should be included in the same manuscript file (after references) and figures should be sent as additional documents in individual files.

Instructions for authors

Case Reports: Images in Medicine

Section devoted to the publication of informative images, which are unusual and/or of broad interest in clinical situations. It should contain no more than 500 words and a total of 5 references. Two to three images (at a resolution of at least 300 dpi).

Letters

Opinions and comments on an article published in the Journal, on subjects of scientific relevance, and/or preliminary clinical observations. The text should be concise, with no more than 500 words. Only one table and one figure are allowed, and a maximum of five references. They should not have an abstract.

Brief Communication

Brief Communications are original but preliminary or more specific research results that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. The structure is similar to original articles; however, the Abstracts (Portuguese, Spanish or English) should not exceed 150 words and the text should not exceed 1,200 words. A maximum of two Tables/Figures are accepted.

Supplements

In addition to regular issues, CBR publishes the supplement of the HCPA Science Week.

CONFLICTS OF INTEREST

Conflicts of interest arise when the author has financial or personal relationships that could inappropriately influence their professional judgment. These relationships may create favorable or unfavorable tendencies towards a paper and impair the objectivity of the analysis. Authors must disclose possible conflicts of interest and should be done at the time of submission of the manuscript.

It is at the editor's discretion to decide whether this information should be published or not and whether to use it for editorial decisions. A common form of conflict of interest is the funding of research by third parties who may be companies, government agencies, or others. This obligation to the funding entity may lead the researcher to obtain tendentious results, inappropriately influencing (bias) their work. Authors should describe the interference of the funding entity at any stage of the research, as well as the form of funding, and the type of relationship established between the sponsor and the author. The authors may choose to inform the peer reviewers' names for which their article should not be sent, justifying themselves.

PRIVACY AND CONFIDENTIALITY

Information and pictures of patients that allow their identification should only be published with formal written authorization of the patient, and only when necessary for the purpose of the study. For formal authorization, the patient must know the content of the article and be aware that this article may be made available on the Internet. If in doubt about the possibility of identifying a patient, such as in the case of photos with stripes over the eyes, a formal authorization should be obtained. In the case of distortion of data to prevent identification, authors and editors should ensure that such distortions do not compromise the results of the study.

EXPERIENCES WITH HUMANS AND ANIMALS

All content related to research with humans and animals must have previous approval by the Research Ethics Committee or the Animal Ethics Committee, respectively. The works should be in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki (current or updated), the CNS Resolution n. 466/2012 and its complementary regulations, as well as the Law n. 11.794/2008 for studies in animals. It is important to indicate the number of the project's registration in the respective Committee or Ethics Committee, as well as in the National Committee for Research Ethics, if applicable.

PREPARATION OF THE ARTICLE

The registration on the system as author and subsequent access with login and password are mandatory to submit and verify the status of submissions.

Identification: must include: a) Title of the article, clear and concise. Do not use abbreviations. There should be a version of the reduced title to appear in the header as well as a title in the English language; b) Authors' full names; c) Institution and the sector or unit of the institution to which each author is affiliated (personal titles and positions held should not be mentioned); d) Indication of the corresponding author, accompanied by the electronic address; e) If it has been presented at a scientific meeting, the name of the event, the place, and the date of completion should be indicated.

THE NAMES OF ALL THE AUTHORS OF THE MANUSCRIPT SHOULD BE INDICATED IN THE SYSTEM

Abstract and Keywords: The articles should have an abstract in English. Check the structure and the number of words described for each specific type of article (see above). The structured abstracts, required only for original articles, should present the name of the subdivisions that make up the formal structure of the article at the beginning of each paragraph (Introduction, Methods, Results and

Instructions for authors

Conclusions). The keywords - expressions that represent the subject of the paper - should be in number from 3 to 10, provided by the author, based on the DeCS (Health Sciences Descriptors) published by Bireme, which is a translation from the MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine, available in the following electronic address: <http://decs.bvs.br>.

Manuscript: it must conform to the structure required for each category of article. Text citations and references cited in the legends of tables and figures should be numbered consecutively in the order they appear in the text, with Arabic numerals. References should be cited in the text as in the example: Reference¹.

Tables: they should be numbered consecutively, with Arabic numerals, in the order they were cited in the text, and headed by a suitable title. They should be cited in the text, but duplicated information should be avoided. The tables, with titles and footnotes, should be self-explanatory. The abbreviations should be specified as footnotes without numerical indication. The remaining footnotes should be numbered in Arabic numerals and written in superscript.

Figures and charts: Illustrations (photographs, charts, drawings, etc.) should be sent in separate articles, in JPG format (at a high resolution – at least, 300 dpi). They should be numbered consecutively with Arabic numerals, in the other they are cited in the text and should be clear enough for reproduction and in the same language as the text. Photocopies will not be accepted. If there are figures extracted from other previously published studies, the authors should provide a written permission for their reproduction. This authorization shall accompany the manuscripts submitted for publication. The figures must have a title and subtitle (if necessary), which should both must precede the figure itself.

Abbreviations: abbreviations must be explained at first mention. On the rest of the article, it is not necessary to repeat the full name.

Name of medications: the generic name should be used.

In case of citing appliances/equipment: all appliances/equipment cited should include model, manufacturer's name, state, and country of manufacture.

Acknowledgements: should include the collaboration of people, groups, or institutions that have contributed to the study, but whose contributions do not justify their inclusion as authors; this item should also include the acknowledgements for financial support, technical assistance, etc. This item should come before the references.

Instructions for authors

Conflicts of interest: If there is any conflict of interest (see above), it should be declared. In case there is not, place in this section: "The authors declare no conflicts of interest"

References: should be numbered consecutively, in the order in which they are mentioned in the text, and identified with Arabic numerals. The presentation must be based on a format called "Vancouver Style", as the examples below, and the titles of journals should be abbreviated according to the style presented by the List of Journal Indexed in Index Medicus, from the National Library of Medicine, available at: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. The authors should ensure that the cited references in the text appear in the reference list with exact dates and authors' names correctly spelt. The accuracy of references is the authors' responsibility. Personal communications, unpublished or unfinished articles could be cited when absolutely necessary, but should not be included in the reference list and only cited in the text. The submission of the unpublished works mentioned in the manuscript may be requested at the discretion of the editors.

Examples of citing references:

Journal articles (from one to six authors)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Journal articles (more than six authors)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Articles without the author's name

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

Books

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Chapters from a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Instructions for authors

Books in which editors (organizers) are authors

Norman U, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Theses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Papers presented at conferences

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Electronic Journal Articles

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Other types of reference should follow the document

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Sample References

(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Technical requirements

Microsoft Word document (.doc or .rtf), singled space, font size 12, 2-cm margins in each side, title page, abstract and descriptors, text, acknowledgements, references, tables and legends, and the figures should be sent in jpg or tiff at a resolution of at least 300 dpi.

2018 Apr 6