

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

KATHERINE KRIESER

**HIPOMAGNESEMIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PÓS TRANSPLANTE
HEPÁTICO EM USO DE TACROLIMO**

Porto Alegre

2019

KATHERINE KRIESER

**HIPOMAGNESEMIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PÓS TRANSPLANTE
HEPÁTICO EM USO DE TACROLIMO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica Especialista em Saúde da Criança, pelo Programa de Residência Multiprofissional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Orientadora: Me. Juliana da Silva Winter

Coorientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Gonçalves Vieira

Porto Alegre

2019

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	3
1.1 Justificativa do Estudo	4
1.2 Questão de Pesquisa	5
1.3 Hipótese	5
2 OBJETIVOS	6
2.1 Geral	6
2.2 Específicos	6
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	7
3.1 Transplante Hepático.....	7
3.2 Terapia Imunossupressora	7
3.3 Tacrolimo	8
3.3.1 História e Mecanismo de Ação.....	8
3.3.2 Farmacocinética.....	8
3.3.3 Dose e Posologia	9
3.3.4 Interações.....	9
3.3.5 Efeitos Adversos.....	10
3.4 Distúrbio Eletrolítico e Hipomagnesemia.....	10
3.5 Hipomagnesemia e transplante de órgãos sólidos	11
4 METODOLOGIA.....	12
4.1 Delineamento do Estudo	12
4.2 População em estudo:	12
4.2.1 Critérios de inclusão:	12
4.2.3 Critérios de exclusão:	12
4.3 Variáveis	12
4.3 Análise dos Dados	13
4.4 Aspectos Éticos.....	13
5 RESULTADO	14
6 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
REFERÊNCIAS	16
ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	19
ANEXO B – NORMAS DA REVISTA.....	20

1 INTRODUÇÃO

O transplante de fígado é um método terapêutico de larga aplicação, realizado com o objetivo de restabelecer a condição de saúde para o paciente portador de doença hepática aguda ou crônica em fase terminal (PIVA, GARCIA, 2015). As principais indicações do procedimento no grupo pediátrico são a atresia biliar, as doenças genético-metabólicas e a insuficiência hepática aguda grave (OLIVEIRA, 2017). A evolução de novos agentes imunossupressores e a intensificação dos cuidados pré e pós-operatórios fizeram com que o transplante de órgãos sólidos e tecidos, se transformasse no tratamento definitivo para muitas situações antes consideradas sem solução. Apesar da efetividade da terapia imunossupressora, especialmente no que se refere ao controle dos episódios de rejeição, os eventos adversos, que incluem principalmente o desenvolvimento de infecções, neoplasias, insuficiência renal e distúrbios eletrolíticos agregam elevada morbidade a estes pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Um dos principais agentes imunossupressores utilizados atualmente e fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é o tacrolimo, que faz parte da classe de inibidores da calcineurina. Inibir a calcineurina significa minimizar a resposta imunológica, tendo o objetivo de prevenir a disfunção do enxerto, mas de maneira controlada a fim de não comprometer o sistema imunológico e ocasionar doenças relacionadas à imunossupressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Um dos efeitos adversos descritos desta classe de imunossupressores é a hipomagnesemia, sendo esta mais comum nos pacientes em uso de tacrolimo (NAVANEETHAN et al, 2006; AZZI; SAYEGH; MALLAT, 2013).

O íon magnésio (Mg^{2+}) é o terceiro cátion mais abundante no meio intracelular. É um cofator inorgânico essencial para inúmeras reações enzimáticas, algumas delas relacionadas à estabilização das membranas celulares e à condução nervosa (GÖKCEOGLU et al, 2014). A homeostase do magnésio depende de diversos fatores, destacando-se a ingestão, a absorção intestinal, fatores hormonais e integridade renal (ROMANI; SCARPA, 2000). A excreção renal deste cátion sofre ainda a influência de vários medicamentos como os diuréticos de alça, os inibidores da bomba de prótons, os antimetabólitos e os inibidores de calcineurina, ciclosporina e tacrolimo (ARTHUR; SHAMIM, 2000). Hipomagnesemia é o distúrbio eletrolítico mais frequentemente observado nos receptores de transplantes em uso de medicamentos inibidores da calcineurina, pois parecem interferir na reabsorção renal deste íon. Estudos têm demonstrado que a prevalência de hipomagnesemia é maior com o uso de

tacrolimo e no receptor pediátrico, embora os mecanismos não estejam bem determinados (ERDOGAN et al, 2018).

Do ponto de vista clínico, a deficiência de magnésio pode ser assintomática ou apresentar-se sob a forma de hiperexcitabilidade muscular, tremores, arritmia, náuseas, vômitos e convulsões.

Embora, relativamente bem documentado no transplante pediátrico renal (GOKCEOGLU et al, 2014), onde se observa uma associação entre hipomagnesemia, nefrotoxicidade e níveis elevados de tacrolimo, a prevalência de hipomagnesemia tem sido pouco estudada no transplante hepático pediátrico. Hipomagnesemia pré-transplante pediátrico esteve associada a maior mortalidade dos pacientes, na série publicada por Elgendy e colaboradores, 2012. A prevalência de hipomagnesemia pré-transplante, em 133 pacientes estudados pelo nosso grupo foi de 12,3% e não esteve associada aos desfechos mortalidade e rejeição celular aguda (dados não publicados).

1.1 Justificativa do Estudo

O fármaco inibidor da calcineurina, tacrolimo, é atualmente o principal agente imunossupressor utilizado na prevenção e tratamento da rejeição celular aguda e crônica no transplante de fígado pediátrico. Indubitavelmente, a subexposição a este medicamento pode resultar em baixa imunossupressão e disfunção do enxerto enquanto a superexposição coloca os pacientes em risco de toxicidade, conseqüentemente, maior risco de efeitos colaterais (CHEUNG; LEVITSKY, 2017).

A hipomagnesemia é descrita como reação adversa de frequência comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes) em pacientes em uso de tacrolimo (PROGRAF, 2015). Este mecanismo é elucidado pela supressão da reabsorção tubular renal de magnésio, sendo a nefrotoxicidade, um evento adverso comumente observado nos receptores pediátricos de enxertos renais, cardíacos e na população adulta receptora de transplante hepático (GOKCEOGLU, 2014; ERDOGAN et al, 2018; RIVA et al, 2018). Existem dados limitados sobre a prevalência de insuficiência renal a longo prazo no transplante de fígado pediátrico. Previamente Bishop et al, 2009 demonstraram uma queda significativa na taxa de filtração glomerular no primeiro ano pós-transplante hepático em crianças com mais de dois anos de idade no momento do transplante.

Estudo pediátrico recente demonstrou uma associação entre hipomagnesemia pós-transplante renal, redução da taxa de filtração glomerular e níveis elevados do tacrolimo

(GOKCEOGLU et al, 2014). Desconhecemos estudos semelhantes no transplante hepático de crianças e adolescentes. É importante compreender o quanto os dados sobre a hipomagnesemia dos receptores de rim podem ser extrapolados para o transplante hepático pediátrico.

1.2 Questão de Pesquisa

Neste contexto, duas questões nortearam o desenvolvimento deste estudo:

- a) Qual a prevalência de hipomagnesemia nos pacientes pediátricos receptores de fígado, em uso de tacrolimo?
- b) Há associação entre hipomagnesemia e diminuição da taxa de filtração glomerular e dose elevada de tacrolimo neste grupo de pacientes?

1.3 Hipótese

Há a prevalência elevada de hipomagnesemia nos pacientes pediátricos transplantados de fígado e esta poderá estar associada ao nível sérico elevado de tacrolimo e a eventual queda da taxa de filtração glomerular.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Verificar a prevalência de hipomagnesemia em receptores pediátricos de transplante hepático em uso de tacrolimo e a eventual associação entre a taxa de filtração glomerular e o nível sérico de tacrolimo.

2.2 Específicos

- a) Avaliar os níveis séricos de magnésio mensurados a partir de 30 dias após o transplante.
- b) Avaliar a taxa de filtração glomerular pela fórmula de Schwartz a partir de 30 dias após o transplante.
- c) Avaliar o nível sérico de tacrolimo a partir de 30 dias após o transplante
- d) Descrever a utilização de medicamentos possíveis de interferir com a reabsorção tubular de magnésio, durante o período de estudo.
- e) Estudar as associações entre primeiro episódio de hipomagnesemia, taxa de filtração glomerular e nível sérico de tacrolimo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Transplante Hepático

O transplante hepático em adultos é a alternativa terapêutica para o tratamento de doenças hepáticas crônicas, metabólicas, vasculares, tumores primários e traumas. A principal causa do transplante hepático infantil são as doenças hepáticas colestáticas e em segundo lugar as doenças metabólicas (ADAM, ROTI, 2009; PIVA, GARCIA, 2015). Outras indicações para o transplante hepático infantil são doenças hepáticas agudas, como os tumores hepáticos primários e as doenças autoimunes. O procedimento é geralmente curativo em crianças e a recorrência da doença de base é incomum (PIVA, GARCIA, 2015; MILOH et al, 2017).

3.2 Terapia Imunossupressora

Os avanços nos cuidados pré-operatórios, a indicação correta do paciente, a técnica cirúrgica, os cuidados pós-operatórios e a imunossupressão são aspectos considerados e monitorados no transplante hepático infantil. A ciclosporina, primeiro inibidor de calcineurina, foi considerada um marco no sucesso do transplante hepático, reduzindo drasticamente as taxas de rejeição celular aguda desde a sua introdução na terapia medicamentosa em 1984 (ADAMS et al, 2015; AZZI; SAYEGH; MALLAT, 2013).

Outros agentes imunossupressores são os corticosteróides (metilprednisolona, prednisolona, prednisona), os inibidores mTOR (everolimus, sirolimus), os antimetabólitos (micofenolato de mofetila), os análogos de purinas (azatioprina) e os anticorpos monoclonais (basiliximab, alemtuzumab) (MOINI, SCHILSKY, TICHY, 2015; OLIVEIRA, 2017). O número de transplantes bem sucedidos aumentou com a evolução de novos agentes imunossupressores e mudanças dos esquemas terapêuticos pós-transplante. Contudo, apesar da terapia imunossupressora diminuir os episódios de rejeição, as chances destes pacientes apresentarem infecções e efeitos adversos específicos aumentam devido ao uso contínuo de cada agente imunossupressor. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

3.3 Tacrolimo

3.3.1 História e Mecanismo de Ação

O tacrolimo (FK506) foi disponibilizado como imunossupressor pós-transplante de órgãos e tecidos na década de 1980. Isolado pela primeira vez através da fermentação do fungo *Streptomyces tsukubaensis*, possui mecanismo de ação similar a ciclosporina, porém com atividade *in vitro* mais potente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Ele é um antimicrobiano macrolídeo, altamente hidrofóbico que impede a resposta de base celular e tumoral, impedindo a ativação das células T ao inibir a calcineurina. O tacrolimo liga-se a imunofilinas (FKBP), formando um complexo que se liga à fosfatase da calcineurina. Este complexo inibe o movimento do fator de ativação nuclear (NFAT) para o núcleo. O NFAT é necessário para a transcrição de interleucina 2 (IL-2) associada à diferenciação e crescimento dos linfócitos T (AZZI; SAYEGH; MALLAT, 2013).

Ao inibir a calcineurina a resposta imunológica será minimizada. Esse processo deve ser feito de maneira controlada a fim de prevenir a disfunção do enxerto, mas de forma que não comprometa o sistema imunológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O nível sérico do imunossupressor abaixo da concentração terapêutica aumenta a probabilidade de rejeição do órgão transplantado e o nível sérico acima da concentração terapêutica eleva o potencial tóxico do medicamento (MILOH et al, 2017).

3.3.2 Farmacocinética

A biodisponibilidade oral do tacrolimo é baixa, em torno de 31% (faixa de 5-67%) (TACROLIMUS..., 2018). Essa baixa disponibilidade pode estar relacionada ao resultado da biotransformação pré-sistêmica: na parede do intestino pela atividade da bomba de efluxo de fármacos pela glicoproteína-P e pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5) presente no fígado e no intestino. Por ser um composto lipofílico, o tacrolimo tem a absorção limitada pela dissolução. Para maximizar a absorção, o tacrolimo deve ser administrado de forma padronizada, e de preferência, com estômago vazio. Sua absorção pode ser retardada em pacientes com motilidade intestinal comprometida. (WINTER, 2012)

Na pediatria, fatores como a alta heterogeneidade da população (o recém-nascido difere do lactente, da criança em fase pré-escolar e em fase escolar) resultam na diferença farmacocinética do medicamento podendo ser mais ou menos metabolizado, dependendo da faixa etária considerada. Crianças menores, no início do tratamento, tendem a utilizar doses mais altas e a aplicação de protocolos institucionais deve ser levada em consideração. (MOINI, SCHILSKY, TICHY, 2015; PIVA, GARCIA, 2015)

3.3.3 Dose e Posologia

A dose recomendada via oral no início do tratamento é de 0,15 a 0,3 mg/kg/dia dividida em doses a cada 12 horas, e por infusão contínua via intravenosa de 0,03 a 0,05 mg/kg/dia (TACROLIMUS, 2018; PIVA; GARCIA, 2015). Durante o tratamento com tacrolimo, o acompanhamento terapêutico contínuo dos pacientes é de extrema importância. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017, MILOH et al, 2016; CHEUNG e LEVITSKY, 2017). A faixa terapêutica normalmente é mantida entre 5-20 ng/mL e a concentração-alvo sanguínea varia de acordo com o tempo pós-transplante e com os protocolos de imunossupressão específicos de cada centro transplantador. O objetivo deste monitoramento é manter o nível sérico estável e acompanhar possíveis níveis tóxicos e o aparecimento de efeitos colaterais ou supra terapêuticos e a possibilidade de rejeição do enxerto (WINTER, 2012).

3.3.4 Interações

Outra forma de alteração do perfil farmacocinético do tacrolimo no organismo é com a administração concomitante de substâncias que interajam com o CYP3A4/5 (CHEUNG e LEVITSKY, 2017). Medicamentos como os antifúngicos imidazólicos (fluconazol), antivirais (ganciclovir), inibidor da bomba de prótons (omeprazol) e macrolídeos (azitromicina) são inibidores CYP3A4 e podem causar aumento do nível sérico do tacrolimo e acúmulo do medicamento e seus metabólitos no organismo. Os indutores aumentarão a capacidade do fígado de metabolizar e acelerarão a velocidade de excreção do tacrolimo, como os anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital e

carbamazepina), antibióticos (rifampicina e isoniazida) e chás (Erva de São João) (TACROLIMUS, 2018; THERAPEUTIC..., 2001; MILOH et al, 2017).

3.3.5 Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos no tratamento com tacrolimo são: tremores, cefaleia, diarreia, hipertensão, náusea, neurotoxicidade e nefrotoxicidade (AZZI; SAYEGH; MALLAT, 2013). Apesar de estudos mostrarem que, em comparação com a ciclosporina, a terapia com tacrolimo promove menores taxas de hipertensão arterial e hiperlipidemia, há semelhante nefrotoxicidade e maior incidência de diabetes e neurotoxicidade (ADAM, ROTI, 2009). Alguns destes efeitos podem ser controlados com a diminuição da dose. Alguns medicamentos contribuem para disfunção renal tais como os diuréticos de alça, aminoglicosídeos e cisplatina. Foram observados casos de hipercalemia, hipomagnesemia e hiperuricemia durante o tratamento com esse imunossupressor. (MILOH et al, 2017; ERDOGAN et al, 2018). A hipomagnesemia tem sido reportada como um efeito adverso comum ao uso de inibidores da calcineurina, sendo mais comum em pacientes em uso de tacrolimo do que em uso de ciclosporina (ERDOGAN et al., 2018, PROGRAF, 2015).

3.4 Distúrbio Eletrolítico e Hipomagnesemia

A maior parte do magnésio do corpo está localizada nos ossos e tecidos não musculares. A hipomagnesemia é definida por um nível de magnésio sérico $<1,7$ mg/dL (GOKCEOGLU et al, 2014; ERDOGAN et al, 2018). O magnésio está envolvido em múltiplos processos fisiológicos, como o metabolismo da paratireoide, condução nervosa, tônus cardiovascular, ativação metabólica da vitamina D e os complexos com o trifosfato de adenosina (ATP) (ROMANI, SCARPA, 2000, KONRAD, SCHLINGMANN, 2014, GROBER et al, 2015). A homeostase depende do equilíbrio entre a absorção intestinal, a reserva nos ossos e a excreção renal. Ela pode estar relacionada à determinadas condições clínicas agudas ou pré-existentes e a administração de determinadas classes de medicamentos (ERDOGAN et al, 2018; VAN LAECKE, 2018).

A absorção de magnésio é regulada pelo intestino, o excesso é excretado pelos rins e fezes e seu armazenamento é realizado através dos ossos (LEDEGANCK et al, 2018), intermediados principalmente pela expressão do gene codificador do *transient receptor potencial melastin*, TRPM6. A captação e a liberação de magnésio dos tecidos fora do

intestino e dos rins são controladas pelo gene TRPM7 (KONRAD, SCHLINGMANN, 2014). Nos rins, o principal local de reabsorção do magnésio é a alça de Henle, enquanto o túbulo contorcido distal tem maior papel na distribuição do magnésio pela corrente sanguínea. (AISA et al, 2005).

3.5 Hipomagnesemia e transplante de órgãos sólidos

Diversos medicamentos podem contribuir para a hipomagnesemia, como o omeprazol, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, anfotericina B, micofenolato de mofetil e metadona (IBM MICROMEDEX, 2019). Há escassez de estudos na literatura da relação dos medicamentos como fator associado à hipomagnesemia no universo dos transplantados.

O uso de tacrolimo pode aumentar a excreção urinária de magnésio (ERDOGAN et al, 2018; AISA et al, 2005). A hipomagnesemia é descrita como reação adversa de frequência comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes) em pacientes em uso deste fármaco (PROGRAF, 2015).

Existem dois principais mecanismos que podem explicar a hipomagnesemia nos pacientes em uso de tacrolimo. O medicamento pode provocar o desperdício de magnésio pelos rins e impedir a reabsorção do magnésio pelo túbulo contorcido distal (NAVANEETHAN et al, 2006; GÖKCEOGLU et al., 2014). Ele também pode modificar a transcrição das proteínas que codificam os genes TRPM6 e TRPM7. Além de reduzir a expressão de paracellin-1, que fornece condutância passiva entre as células do magnésio no rim, diminuindo a absorção do magnésio (AZZI; SAYEGH; MALLAT, 2013).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

Este será um estudo de coorte com análise histórica de dados, armazenados no banco de dados do programa de transplante hepático infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Fator em estudo: imunossupressão primária com tacrolimo

Desfecho: hipomagnesemia

4.2 População em estudo:

4.2.1 Critérios de inclusão:

Pacientes transplantados de fígado por qualquer indicação, com idade no transplante menor ou igual a 18 anos, ambos os sexos, acompanhados no programa de transplante hepático infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre os períodos de novembro de 2014 e dezembro de 2018, em uso de tacrolimo.

4.2.3 Critérios de exclusão:

- a) Doença renal aguda ou crônica primária
- b) Síndrome de má absorção
- c) Suspensão do tratamento com tacrolimo via oral no período do estudo
- d) Óbito do paciente no primeiro mês pós-transplante
- e) Insuficiência de dados clínicos e laboratoriais

4.3 Variáveis

Dados demográficos: sexo, idade, raça

Dados clínicos: indicação do transplante

Dados laboratoriais: Nível sérico de magnésio, creatinina, nível sérico de tacrolimo.

4.3 Análise dos Dados

Os dados coletados foram examinados através de análise descritiva, e como ferramenta estatística de apoio será utilizando o software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*).

Conforme a distribuição, as variáveis contínuas serão descritas através da média e desvio padrão ou mediana e serão analisadas através do teste t de student. O teste qui quadrado será utilizado para as variáveis categóricas através da frequência absoluta ou relativa.

Para a análise dos efeitos simultâneos de variáveis múltiplas, testes de regressão logística serão utilizados.

4.4 Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e a coleta dos dados iniciou após sua aprovação. Os riscos desta pesquisa são mínimos e estão relacionados com a confidencialidade dos dados. Considera-se que os benefícios desta pesquisa estão voltados à construção do conhecimento na área em estudo. Os colaboradores deste estudo preencheram o termo de compromisso para a utilização de dados, conforme ANEXO I, de acordo com a resolução 466/12 que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A divulgação dos resultados será por meio de trabalho de conclusão de residência, artigo em periódico e apresentação de trabalhos em eventos científicos.

5 RESULTADO

Este artigo foi elaborado de acordo com as normas do Jornal de Pediatria (ISSN: 1678-4782), conforme anexo I, e o Manual de Orientações sobre o Trabalho de Conclusão da Residência (Residência Multiprofissional em Saúde e Área Profissional da Saúde, 2019, Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

6 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

As consequências deste estudo, originado do trabalho de conclusão da Residência Integrada Multiprofissional em Saúde com ênfase em Saúde da Criança do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, poderão cooperar com benefícios para os pacientes do Programa de Transplante Hepático Infantil (THI) desta instituição. Na minha atuação como farmacêutica, observei a necessidade de compreender a hipomagnesemia nestes pacientes. Este trabalho surgiu da ideia de contribuir na produção de conhecimento científico, qualificar a atuação dos profissionais que trabalham junto destes pacientes e possibilitar o conhecimento da população estudada, tanto no âmbito hospitalar quanto no acompanhamento ambulatorial.

O objetivo, primeiramente, foi avaliar o uso de tacrolimo com a deficiência de magnésio verificada após o início do tratamento e sua prevalência e fatores associados. Para analisar essa população de pacientes, optamos por acrescentar outras variáveis disponíveis no prontuário on line.

As limitações deste estudo têm as mesmas a serem aplicadas a todos os estudos retrospectivos; foi realizado em um único centro de pesquisa; não foi possível estudar a correlação entre hipomagnesemia e hipermagnesúria, não há dados disponíveis de magnésio urinário; número pequeno de pacientes incluídos no estudo, implicando em uma análise estatística menos robusta; Como potencialidades, destacam-se: a inovação, pois até o presente momento sabe-se de poucos estudos que avaliem a hipomagnesemia na população; o acolhimento e a inclusão na atuação pioneira do farmacêutico na equipe multiprofissional e sua valorização.

Este trabalho evidencia que a qualificação dos profissionais que atuam no Sistema Único de Saúde é capaz de compensar situações clínicas desfavoráveis, minimizar efeitos adversos, auxiliar no tratamento e restabelecer a saúde das crianças do THI.

REFERÊNCIAS

ADAM, Rene; HOTI, Emir. Liver Transplantation: The Current Situation. **Seminars in Liver Disease**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 3-18, 2009.

ADAMS, David H.; SANCHEZ-FUEYO, Alberto; SAMUEL, Didier. From immunosuppression to tolerance. **Journal of Hepatology: The Home of Liver Research**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. S170-S185, abr. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.042>. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00158-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00158-0/fulltext). Acesso em: 4 nov. 2019.

AISA, Yoshinobu *et al.* Effects of Immunosuppressive Agents on Magnesium Metabolism Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Transplantation**, v. 80, n. 8, p. 1046-1050, 2005.

ARTHUR, John M.; SHAMIM, Shazia. Interaction of cyclosporine and FK506 with diuretics in transplant patients. **Kidney International**, v. 58, p. 325-330, 2000.

AZZI, Jamil R.; SAYEGH, Mohamed H.; MALLAT, Samir G. Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later, Can't Live Without... **The Journal of Immunology**, v. 191, n. 12, p. 5785-5791, 2013. DOI <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1390055>. Disponível em: <https://www.jimmunol.org/content/191/12/5785>. Acesso em: 8 nov. 2019.

CHEUNG, Amanda; LEVITSKY, Josh. Follow-up of the Post-Liver Transplantation Patient. **Clinic in Liver Disease**, v. 21, n. 4, p. 793-813, 2017.

ERDOGAN, Ilkay *et al.* Hypomagnesemia in Pediatric Heart Transplant Patients Treated with Tacrolimus. **Experimental and Clinical Transplantation**, v. 16, n. 5, p. 592-595, 2018.

FLETCHER, Robert H.; FLETCHER, Suzanne W.; FLETCHER, Grant S. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. (FLETCHER; FLETCHER; FLETCHER, 2014).

GIJSEN, Violette ET AL. AGE AND CYP3A5 GENOTYPE AFFECT TACROLIMUS DOSING REQUIREMENTS AFTER TRANSPLANT IN PEDIATRIC HEART RECIPIENTS. THE JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION, V. 30, N. 12, P. 1352-1359, 2011.

GIJSEN, Violette *et al.* Prevalence of Renal Dysfunction in Tacrolimus-treated Pediatric Transplant Recipients: A Systematic Review. **Pediatric Transplantation**, v. 17, n. 3, p 205-215, 2013.

GÖKCEOĞLU, Arife Uslu *et al.* Magnesium excretion and hypomagnesemia in pediatric renal transplant recipients. **Renal Failure**, v. 36, n. 7, p. 1056-1059, 2014. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2014.917561>. Acesso em: 12 out. 2019.

IBM MICROMEDEX. Adverse Reactions Search Results. *In: Drugs That Cause Hypomagnesemia*. [S. l.], 2019. acesso com identificação e senha. Disponível em:

https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/F4E687/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F29806/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=drugs%20that%20cause%20hypomagnesemia&UserSearchTerm=drugs%20that%20cause%20hypomagnesemia&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL. Acesso em: 17 nov. 2019.

KONRAD, Martin; SCHLINGMANN, Karl Peter. Inherited disorders of renal hypomagnesaemia. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, p. iv63- iv71, 2014.

LEDEGANCK, Kristien J. *et al.* Longitudinal Study of the Role of Epidermal Growth Factor on the Fractional Excretion of Magnesium in Children: Effect of Calcineurin Inhibitors, **Nutrients**, v. 10, n.6, p. 1-12, 2018.

MESQUITA, Marta Celeste de Oliveira *et al.* Transplante hepático pediátrico: experiência de 10 anos em um único centro no Brasil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 5, p. 395-402, 2008. DOI 10.2223/JPED.1810. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v84n5/v84n5a04.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2019.

MILOH, Tamir *et al.* Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects, **Liver Transplantation**, v. 23, n. 2, p. 244-256, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**, Brasília, 13 jun. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos**, 2017. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/28/PCDT-Imunossupressao-pos-transplante-hepatico_22_06_2017.pdf. Acesso em: 14 out. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Portaria Conjunta nº 04, de 10 de janeiro de 2019. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria (PCDT)**, Brasília, 4 jan. 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/14/Portaria-Conjunta-PCDT-Imunossupressao-2019.pdf>. Acesso em: 3 out. 2019.

MOINI, M.; SCHILSKY, M. L.; TICHY, E. M. Review on immunosuppression in liver transplantation. **World Journal of Hepatology**, China, v. 8, n. 7, p. 68, jun. 2015. DOI 10.4254/wjh.v7.i10.1355. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052381>. Acesso em: 1 nov. 2019.

OLIVEIRA, Janete Teresinha Pires de. **Avaliação de adesão ao tacrolimo em crianças submetidas ao transplante hepático ortotópico**. 2017. 95 f. Dissertação (Mestrado em Gastroenterologia e Hepatologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/159148>. Acesso em: 14 out. 2019.

PIVA, Jefferson Pedro; GARCIA, Pedro Celiny Ramos. **Medicina Intensiva em Pediatria**. 2. ed. Rio de Janeiro: Rewinter, 2015.

PROGRAF (tacrolimo): cápsulas. Santo Amaro: Astellas Farma Brasil, 2015. 1 bula de remédio. Disponível em: <https://www.astellas.com/br/system/files/Prograf_Bula%20Profissional.pdf>. Acesso em: 10 out. 2019.

RIVA, Natalia *et al.* Survival Time to Biopsy-Proven Acute Rejection and Tacrolimus Adverse Drug Reactions in Pediatric Liver Transplantation. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 40, n. 4, p. 401-410, 2018.

ROMANI, Andrea M. P.; SCARPA, Antonio. Regulation of Cellular Magnesium, **Frontiers in Bioscience**, v. 1, n. 5, p. d720-734, 2000.

SCHWARTZ, George J.; BRION, Luc P.; SPITZER, Adrian. The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. **Pediatric Clinics of North America**, v. 34, n3, p. 571-590, 1987.

STAATZ, Christine E. *et al.* A pharmacodynamic investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. **Liver Transplantation**, v. 10, n. 4, p. 506-512, 2004.

SOHRABIPOUR, Shahla *et al.* Effect of magnesium sulfate administration to improve insulin resistance in type 2 diabetes animal model: Using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique, **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 32, n. 6, p. 603-616, 2018.

TACROLIMUS (systemic): Pediatric drug information. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), **UpToDate**, Waltham, MA, 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/tacrolimus-systemic-pediatric-drug-information?search=tacrolimus&source=search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 17 out. 2018.

TSUNODA, S.M. *et al.* Therapeutic drug monitoring - is it important for newer immunosuppressive agents? **Adis International Limited**, v. 17, n. 22, 2001.

VAN LAECKE, Steven. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. **Acta Clinica Belgica**. v. 74, n. 1, p. 1-7, 2018.

WINTER, Michael E. **Farmacocinética Clínica Básica**. 4. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2012.

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

ANEXO B – NORMAS DA REVISTA