

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Faculdade de Farmácia**

**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia I e II**

**A influência do uso de medicamentos no monitoramento  
terapêutico de Tacrolimus em pacientes transplantados renais.**

**Roberta Dorneles Ferreira da Costa**

**Porto Alegre, Junho de 2012.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Faculdade de Farmácia**

**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia I e II**

**A influência do uso de medicamentos no monitoramento terapêutico de Tacrolimus em pacientes transplantados renais.**

**Roberta Dorneles Ferreira da Costa**

**Prof.ª Dr.ª Mirna Bainy Leal**

**Orientadora**

**Farm. M.Sc. Maria Luiza Brisolara**

**Co-orientadora**

**Porto Alegre, Junho de 2012.**

“Este trabalho é dedicado àqueles  
que estão comigo em todos os momentos e  
fazem parte de todas as minhas vitórias... Meus pais!”

“Educação não transforma o mundo.  
A Educação transforma pessoas, e pessoas  
transformam o mundo.”

Paulo Freire

### **Agradecimentos:**

Para construção deste trabalho houve muitas contribuições significativas e cabem alguns agradecimentos. A Faculdade de Farmácia da UFRGS e seus professores, pelo conhecimento adquirido nesses últimos cinco anos. Ao DAFF, espaço onde encontrei a resposta “Pra que serve este conhecimento?”. Minha Orientadora pelo conhecimento acadêmico e pelos questionamentos sempre tão pertinentes. Minha Co-orientadora, pela presença incansável e por me ensinar a conectar a teoria a prática. A Unidade de Processo do Serviço de Patologia Clínica do HCPA pelo incentivo que deram na minha formação profissional e a este trabalho. Meus pais, por todo carinho e cuidado de sempre, principalmente no período da minha graduação. Meu namorado, que apesar da distância, se faz sempre tão presente, é meu maior incentivador e um exemplo de profissional farmacêutico. Meus familiares e amigos, por todo apoio e carinho em todos os momentos, sejam momentos difíceis ou de muita felicidade. Meus queridos colegas, por dividir as angústias do final do curso e pelas alegrias ao longo de toda graduação.

**Apresentação:**

Este artigo foi elaborado conforme as normas da revista Clinical Chemistry, no qual será traduzido para língua inglesa e submetido após correções propostas pela banca examinadora. As normas da revista encontram-se em anexo.

## **A influência do uso de medicamentos no monitoramento terapêutico do tacrolimus em paciente transplantados renais.**

Roberta D F da Costa<sup>1</sup>, Mirna Bainy Leal<sup>2</sup>, Maria Luiza L Brisolará<sup>3</sup>

1. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Roberta\_fdacosta@yahoo.com.br

Av. Ipiranga, 2752

CEP: 90610-000

Bairro Azenha

Porto Alegre/RS

(55) (51) 81312770

2. Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

mirnabl@gmail.com

Sarmento Leite 500, sala 202

Farroupilha

Cep: 90050-170

Porto Alegre, RS, Brasil

3. Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

mbrisolará@hcpa.ufrgs.br

(55) (51) 33598315

Ramiro Barcelos, 2.350

Bairro Santa Cecília

Porto Alegre / RS

CEP 90035-903

Abreviaturas: SUS, Sistema Único de Saúde; Ca<sup>+2</sup>, Cálcio; IL-2, Interleucina 2; FKBP-12 proteína ligante de tacrolimus 12.

**Palavras Chave:** tacrolimus, transplante renal, agentes imunossupressores, inibidores da Calcineurina

**Keywords:** tacrolimus, kidney transplantation, Calcineurin inhibitors, immunosuppressive agents

**Resumo:**

Tacrolimus é um agente imunossupressor que atua como inibidor da calcineurina adotado na terapia imunossupressora em pacientes transplantados. Seu uso é cada vez mais freqüente, pois sua administração está associada à diminuição de casos de rejeição aguda do enxerto. Devido às suas características farmacocinéticas este imunossupressor é forte candidato a sofrer interação com diversos medicamentos que podem atuar como indutores ou inibidores do complexo citocromo P450. Realizou-se revisão bibliográfica buscando possíveis interações entre alguns medicamentos e o tacrolimus com a finalidade de contribuir no aperfeiçoamento do monitoramento terapêutico. Os dados apurados pela revisão demonstraram estudos relacionando a interação entre medicamentos e tacrolimus, como por exemplo, aqueles utilizados em protocolos imunossupressores e medicamentos utilizados no tratamento de efeitos colaterais da terapia imunossupressora. Conclui-se que para uma melhor adesão ao tratamento, bem como aperfeiçoar a terapia imunossupressora, são necessários mais estudos clínicos focando interação entre medicamentos e suas prováveis influências no monitoramento terapêutico de tacrolimus.



## **Influence of drugs in the therapeutic monitoring of Tacrolimus in kidney transplants patients.**

### **Abstract:**

Tacrolimus is an immunosuppressive agent that it has action in inhibitor of calcineurin used in immunosuppressive therapy in transplant patients. Its use is common, because its administration is associated with a reduction of cases of acute graft rejection. Due to its pharmacokinetic characteristics that immunosuppression is a strong candidate to undergo interaction with several drugs that can act as inducers or inhibitors of cytochrome P450 complex. We have been produced a literature review of possible drug interactions between Tacrolimus and in order to contribute to the improvement of therapeutic monitoring. The results of the review studies had demonstrated the interaction between drugs and Tacrolimus. Drugs used in immunosuppressive protocols and drugs used to treat side effects of immunosuppressive therapy. We conclude that the better treatment compliance and improve immunosuppressive therapy are needed more clinical studies focusing on interactions between drugs and their likely influence on the therapeutic monitoring of tacrolimus.

## 1        **Introdução:**

2            O transplante de órgãos é uma alternativa terapêutica no tratamento de diversas  
3    doenças, possibilitando melhor qualidade e perspectivas de vida. Devido ao  
4    aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, bem como à terapia com imunossuppressores,  
5    cada vez mais este tratamento tem se tornado extremamente eficaz no controle da  
6    insuficiência de alguns órgãos e falência de alguns tecidos<sup>1</sup>.

7            O envelhecimento da população brasileira contribui para o aumento da ocorrência  
8    das doenças crônico-degenerativas como, por exemplo, a insuficiência renal crônica<sup>2</sup>. O  
9    transplante renal mostra-se a melhor alternativa para o tratamento de doenças renais  
10   crônicas quando considerado seu custo-efetividade e comparado às terapias renais  
11   substitutivas, que custaram ao Sistema Único de Saúde (SUS), em 2007, cerca de 2  
12   bilhões<sup>2</sup>.

13           De acordo com o Ministério da Saúde<sup>3</sup>, o Sistema Nacional de Transplantes no  
14   Brasil é um dos maiores sistemas públicos de transplante do mundo. Dados  
15   disponibilizados em 2011 totalizaram 23.397 transplantes de órgãos e de tecidos. Esses  
16   números apontam um gasto, incluindo medicamentos, de mais de R\$ 1,3 bilhões. Dentre  
17   os órgãos sólidos, o transplante renal é o mais realizado. Em 2011, foram 4.939  
18   procedimentos. Também cabe ao transplante renal a maior lista de espera, com cerca de  
19   19.500 pessoas aguardando por este procedimento.

20           Desde a introdução do imunossupressor ciclosporina A, em 1983, no tratamento  
21   de pacientes transplantados, os inibidores da calcineurina são apontados como  
22   responsáveis pela evolução nos protocolos de terapia imunossupressora<sup>4,5</sup>.

23           A partir do primeiro momento pós-transplante é desencadeada pelo receptor a resposta  
24   imunológica inata, seguida por uma resposta adaptativa. Estes mecanismos ocorrem a  
25   partir do reconhecimento das células endoteliais, células dendríticas, moléculas HLA –

26 genes de histocompatibilidade – e peptídicos do doador pelo sistema imunológico do  
27 receptor <sup>6,7</sup>. As células T são a chave para o desencadeamento do sistema imunológico  
28 do receptor, pois estimulam a proliferação de células do sistema imunológico, bem  
29 como, geram o desencadeamento da resposta inflamatória através da produção de  
30 quimiocinas e citocinas. Esses sistemas de interação imunológica geram diferentes  
31 mecanismos de rejeição, que podem ser: rejeição predominantemente mediada por  
32 anticorpos, rejeição mais celular, rejeição vascular, rejeição crônica e hipersensibilidade  
33 tardia <sup>7,8</sup>.

34 Levando em consideração que a não rejeição aguda do enxerto vem respondendo  
35 positivamente, o foco atual da ciência está direcionado à evolução do tratamento. O  
36 objetivo é aumentar a sobrevida do enxerto, evitando a falência do órgão transplantado e  
37 amenizando os efeitos colaterais manifestados no paciente ao longo da terapia  
38 imunossupressora <sup>9,10</sup>.

39 Tacrolimus é um antibiótico macrolídeo produzido a partir do fungo *Streptomyces*  
40 *tsukubaensis* que atua no bloqueio das células T a partir da inibição da calcineurina pela  
41 enzima calcineurina fosfatase, responsável pela ativação e transcrição da Interleucina  
42 IL-2 <sup>11</sup>. A IL-2 é um potente catalisador da ação inflamatória do processo de rejeição. A  
43 inibição da calcineurina, a partir da formação de um complexo entre tacrolimus,  
44 proteína FKPB-12, Ca<sup>+2</sup>, calmodulina e calcineurina faz com que o tacrolimus apresente  
45 uma atividade imunossupressora cerca de cem vezes mais potente do que ciclosporina A  
46 <sup>12,13</sup>.

47 A farmacocinética do tacrolimus apresenta biodisponibilidade que varia entre 5 a  
48 93 %, com média de 25% <sup>14</sup>. A partir de sua administração oral, o fármaco tem sua  
49 absorção no trato gastrointestinal, com a concentração máxima alcançada por volta de 2  
50 horas. O Fármaco liga-se de 75 a 99% às proteínas plasmáticas, principalmente

51 albumina e  $\alpha$ -glicoproteína-ácida. O tempo de meia-vida é de aproximadamente 12  
52 horas<sup>15</sup>. Seu metabolismo se dá pela ação das isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5, do  
53 complexo citocromo P450 no fígado através de desmetilações e hidroxilações. São  
54 gerados cerca de quinze metabólitos, onde o 13-O-demethyl-tacrolimus é o metabólito  
55 encontrado em maior concentração na circulação sanguínea. A glicoproteína P,  
56 responsável por efluxo de fármacos do interior da célula, também apresenta influência  
57 relevante na farmacocinética do tacrolimus<sup>14</sup>.

58 Seu mecanismo de ação não é específico para as células do sistema imune  
59 podendo assim gerar efeitos tóxicos para além do sistema imunossupressor<sup>16</sup>. Os  
60 principais casos de toxicidade estão relacionados à nefrotoxicidade aguda - podendo ser  
61 revertida, e a crônica, levando a uma disfunção renal tardia dos rins transplantados<sup>17</sup>.  
62 Neurotoxicidade, hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia e doenças infecciosas  
63 também são descritas em pacientes que fazem uso do tacrolimus<sup>13</sup>.

64 A biodisponibilidade do tacrolimus está diretamente ligada a isoenzimas do  
65 citocromo P450, CYP3A4 e CYP3A5 e a glicoproteína – P. Polimorfismo ou variações  
66 genéticas presentes nas subfamílias CYP3A e MDR1 podem levar à alteração da  
67 biodisponibilidade deste fármaco<sup>16</sup>. Tomando como base estudos farmacogenéticos, os  
68 pacientes são classificados como metabolizadores lentos ou rápidos de acordo com as  
69 alterações genótípicas presentes. Estas alterações farmacogenéticas, permitem maior  
70 esclarecimento quanto à variabilidade interindividual das concentrações de tacrolimus<sup>18</sup>

71 Sabe-se que este medicamento possui uma janela terapêutica estreita e sua  
72 resposta ao tratamento é dependente de diversas variáveis. A fim de garantir adequada  
73 concentração plasmática, seu monitoramento terapêutico é realizado periodicamente  
74 através de exames laboratoriais<sup>19</sup>.

75 Um paciente do SUS, fazendo uso de tacrolimus para manutenção de um  
76 transplante renal, requer, em média, um investimento do Estado, no primeiro ano de  
77 tratamento, de R\$ 45.464,41. Estes valores atingem a média de R\$ 2.666,60 no quinto  
78 ano de acompanhamento<sup>2</sup>.

79 Na literatura, são confirmadas como variáveis que alteram a biodisponibilidade do  
80 tacrolimus: sexo, onde em homens é mais elevada do que em mulheres<sup>20</sup>, o elevado  
81 índice de massa corporal<sup>21</sup>, positividade para HCV<sup>22</sup> e fatores genéticos relacionados a  
82 polimorfismos presentes nas isoenzimas do citocromo P450 e MDR1<sup>23,24</sup>.

83 Os efeitos destas variáveis podem ser intensificados quando somados à interação  
84 com medicamentos. Isso porque o tacrolimus é metabolizado pela CYP3A4, isoenzima  
85 do complexo citocromo P450, a qual sofre interferências significativas de diversos  
86 fármacos. Estas interferências podem levar ao aumento ou à diminuição da  
87 concentração plasmática do imunossupressor<sup>25</sup>.

88 As interações poderão gerar dois tipos de reações clinicamente significativas  
89 podendo ocorrer isoladamente ou uma em consequência da outra, como por exemplo,  
90 influenciando na metabolização do fármaco e alterando sua concentração plasmática.  
91 Outra possível consequência está na intensificação das reações indesejáveis<sup>26</sup>. Anti-  
92 hipertensivos, anti hiperlipêmicos e hipoglicemiantes também podem ser usados por  
93 estes pacientes, tendo em vista o surgimento de quadros de hipertensão, hiperlipemia e  
94 diabetes mellitus tipo II<sup>27</sup>.

95 Dentro deste contexto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar dados  
96 sobre possíveis interações medicamentosas com tacrolimus, abordando medicamentos  
97 presentes em protocolos assistenciais de transplante renal, medicamentos utilizados para  
98 amenizar efeitos indesejados e demais medicamentos que apresentam relatos na  
99 literatura, a fim de contribuir com o aperfeiçoamento do monitoramento terapêutico.

100 **Metodologia:**

101       Esse trabalho foi elaborado a partir de revisão da literatura nas bases de dados  
102 Medline, Lilacs, Pubmed, Scielo, Micromedex e livros da área.

103       As palavras chaves utilizadas foram: “Tacrolimus”, “kidney transplantation”,  
104 “immunosuppressive agents”, “drug interaction”, “calcineurin inhibitors”,  
105 “immunosuppression protocols” e suas correspondentes no português “transplante renal”,  
106 “agentes imunossupressores”, “interação medicamentosa”, “inibidores da calcineurina”,  
107 protocolos de imunossupressores”.

108       Foram levados em consideração protocolos internacionais utilizados para  
109 pacientes transplantados renais. A análise teve como base interações farmacológicas,  
110 bem como a intensificação de efeitos colaterais e medicamentos utilizados para  
111 amenizar tais efeitos do tacrolimus.

112       A atual Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) serviu como  
113 critério para seleção dos medicamentos contemplados neste perfil de estudo.  
114 Medicamentos não contemplados na relação foram excluídos.

115       Os critérios utilizados para a seleção do período de publicação dos trabalhos  
116 revisados procuraram contemplar os dados mais atuais da literatura – publicações após o  
117 ano 2000, assim como sua relevância frente aos objetivos propostos.

118

119

120

121

122

123

124

125

126 **Resultados e Discussão:**

127 Dos mais de 16 mil artigos utilizando a palavra “Tacrolimus” somando as bases  
128 de dados, foram excluídos aqueles associados a transplantes de outros órgãos que não  
129 rins, assim como estudos relacionados a outras indicações deste imunossupressor. Após,  
130 combinação com demais palavras chaves utilizadas chegou-se ao número de 200  
131 trabalhos, de onde foram excluídos artigos não disponibilizados na íntegra.

132 Ainda deste grupo, selecionou-se aqueles que tiveram seus assuntos adequados ao  
133 objetivo proposto neste trabalho, abordando características do tacrolimus, variáveis  
134 quanto a sua concentração plasmática em indivíduos, possíveis interações com  
135 medicamentos a fim de contribuir no aperfeiçoamento do seu monitoramento  
136 terapêutico.

137 Os protocolos de imunossupressão estão organizados em torno dos inibidores da  
138 calcineurina, tais como ciclosporina A e tacrolimus, também associados a agentes  
139 antiproliferativos: sirolimus e micofenolato de mofetila/sódico, corticóides como a  
140 prednisona e outros imunossupressores como a azatioprina <sup>25</sup>. A Tabela 1 refere estes  
141 dados.

142 Outros medicamentos como antimicrobianos empregados na profilaxia de agentes  
143 infecciosos oportunistas, medicamentos na prevenção de ulcerações gástricas,  
144 analgésicos, entre outros também são muito utilizados por estes pacientes <sup>13</sup>.

145 A interação entre o tacrolimus e outros medicamentos está relacionada à  
146 variabilidade intra-individual no monitoramento terapêutico de pacientes transplantados.  
147 A rota metabólica do tacrolimus propicia sua interação com diversos medicamentos que  
148 também interferem neste ciclo, provocando a inibição ou a indução das isoenzimas do  
149 citocromo P450. Essas interações refletem-se na alteração da concentração plasmática  
150 do imunossupressor, comprometendo assim, o monitoramento terapêutico <sup>23</sup>.

151 De acordo com a literatura, várias interações são relatadas entre tacrolimus e  
152 outros medicamentos. Para melhor compreensão realizamos uma subdivisão levando em  
153 consideração três parâmetros:

154 **1. Interações com medicamentos presentes em protocolos assistenciais**  
155 **para pacientes transplantados renais:**

156 Por conta da potencialização dos efeitos imunossupressores, a prednisona e  
157 o micofenolato sódico também fazem parte, juntamente com inibidores de calcineurina,  
158 dos protocolos adotados para pacientes transplantados <sup>10</sup>. Desta forma, a presença  
159 desses medicamentos está relacionada ao ajuste da dose do tacrolimus, principalmente  
160 no primeiro ano pós-transplante, justificando o monitoramento terapêutico em curtos  
161 espaços de tempo. Corticóides administrados em associação ao tacrolimus podem levar  
162 a diminuição da concentração plasmática do mesmo, pois são potenciais indutores da  
163 isoenzima CYP3A4 <sup>28</sup>. Estudos realizados citando associações entre corticóides e  
164 tacrolimus apontaram que quando os corticóides são retirados ou têm sua dose reduzida  
165 na terapia imunossupressora geram um aumento significativo nas concentrações  
166 plasmáticas de tacrolimus <sup>29,30</sup>. Estes efeitos são intensificados especialmente tratando-  
167 se de pacientes com perfil de metabolizadores lentos <sup>23</sup>. Micofenolato sódico é um  
168 imunossupressor derivado do ácido micofenólico. Seu uso está associado à diminuição  
169 da administração de corticóides no tratamento de pacientes transplantados tendo como  
170 objetivo diminuir os efeitos indesejados causados pelos corticóides. A concentração do  
171 micofenolato sódico pode elevar-se na presença de tacrolimus, pois este bloqueia a  
172 conversão do ácido fenólico à glicuronídeo fenólico inativo. Neste caso é necessário  
173 ajuste de dose e consequente monitoramento das concentrações plasmáticas do  
174 micofenolato sódico <sup>26</sup>.



175 O ganciclovir, um antirretroviral utilizado no tratamento e na prevenção de  
176 citomegalovírus <sup>31</sup>, também se faz bastante presente dentre os protocolos de  
177 medicamentos utilizados por pacientes transplantados <sup>9,32</sup>. Porém, este também  
178 apresenta interações com tacrolimus. Segundo a base de dados Micromedex, há relatos  
179 de interação moderada como fator intensificador de nefrotoxicidade. Sabe-se que dentre  
180 os efeitos indesejados do tacrolimus estão os casos de nefrotoxicidade de forma aguda -  
181 podendo ser revertida, ou crônica, levando a disfunção renal tardia dos rins  
182 transplantados <sup>17</sup>.

183 A administração de omeprazol é bastante comum em pacientes  
184 transplantados, pois seu uso está relacionado à prevenção de ulcerações gástricas <sup>23,33</sup>.  
185 Este medicamento tem como via metabólica as isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5 <sup>31</sup>. Esta  
186 informação levanta a hipótese de possível interação entre tacrolimus e inibidores da  
187 bomba de prótons. Estudos com omeprazol apontaram a inibição da metabolização do  
188 tacrolimus *in vitro* <sup>35</sup>. Trabalhos recentes têm demonstrado a preocupação de  
189 pesquisadores quanto a esta provável realidade, associando também os efeitos do  
190 polimorfismo das isoenzimas do complexo citocromo P450. Segundo estes estudos esta  
191 interação pode ser intensificada dependendo do perfil genotípico do paciente, quando  
192 for caracterizado por um metabolizador <sup>33,36</sup>.

193 Outro medicamento presente nos protocolos é o sulfametoxazol +  
194 trimetoprima (400mg + 80mg), um antimicrobiano usado para evitar infecções causadas  
195 por agente oportunistas, tal como *Pneumocystis carinii*. <sup>9,23,37</sup>. Este medicamento é um  
196 inibidor enzimático. Sua administração concomitantemente com tacrolimus pode elevar  
197 a concentração deste imunossupressor, podendo gerar como efeito adverso o  
198 comprometimento da função renal em pacientes com doenças renais <sup>37</sup>.

## 2. Interação com medicamentos usados para manejar possíveis efeitos

### adversos apresentados por pacientes que realizam tratamento imunossupressor

Dentre os efeitos colaterais mais citados em pacientes que fazem uso da terapia imunossupressora, estão aqueles ligados às alterações do metabolismo, onde se destacam o diabetes mellitus tipo II, a hiperlipidemia e problemas relacionados à hipertensão. Pacientes que fazem uso de tacrolimus têm apresentado maior risco de problemas associados a doenças cardiovasculares<sup>38</sup>.

Considerando os efeitos colaterais relacionados à hipertensão e doenças cardiovasculares, cabe sinalizar as interações descritas correlacionando o uso de bloqueadores de canais de cálcio ao aumento da concentração plasmática de tacrolimus dos pacientes. Os bloqueadores de canal de cálcio: diltiazem, nifedipino e verapamil, são medicamentos usados no tratamento de hipertensão, angina e arritmias cardíacas<sup>39</sup>. Estes medicamentos metabolizados pela subfamília CYP3A entram em conflito com a rota de metabolização do tacrolimus<sup>21</sup>. Estes medicamentos também podem influenciar na concentração do tacrolimus, a partir do mecanismo de efluxo da glicoproteína-P, pois estão diretamente ligados à biodisponibilidade tanto dos bloqueadores de canais de cálcio como do imunossupressor em estudo<sup>40,14</sup>.

A sinvastatina, inibidor da HMg-CoA redutase, é um medicamento bastante usado para casos envolvendo hipercolesterolemia, por isto também usado por pacientes que apresentam riscos de doenças cardiovasculares. Este fármaco é metabolizado a partir de reações de oxidação que ocorrem na CYP3A4 e também é descrito como um inibidor da glicoproteína-P<sup>41</sup>. Estudo realizado por Choin et al,<sup>42</sup> demonstrou um aumento nas concentrações plasmáticas do diltiazem. Os resultados apontaram a necessidade de um acompanhamento rigoroso quando ambos os fármacos forem administrados concomitantemente. A partir desses dados abre-se a expectativa de prováveis interações

224 entre sinvastatina e o tacrolimus, pois ambos seguem a mesma rota de metabolismo e  
225 sofrem a influencia da Glicoproteína-P.

226 Considerando o uso do hipoglicemiante glibenclamida, uma sulfoniluréia utilizada  
227 no tratamento de diabetes melittus, não foram encontrados estudos voltados à sua  
228 interação com tacrolimus. Vale salientar que a glibenclamida é metabolizada pelas  
229 isoenzimas do citocromo P450, desta forma, não se deve descartar uma possível  
230 interação entre esses fármacos<sup>43</sup>.

### 231 **3. Interações de tacrolimus com outros medicamentos relatados na literatura:**

232 Embora os fármacos presentes na Tabela 2 não estejam diretamente ligados a  
233 protocolos envolvendo pacientes transplantados, estão citados na literatura, pois se  
234 tratam de indutores e inibidores enzimáticos que atuam no complexo P450. Inibidores  
235 enzimáticos irão gerar um aumento na concentração do tacrolimus, enquanto os  
236 indutores irão acelerar seu processo metabólico fazendo levando a uma diminuição da  
237 sua concentração plasmática<sup>13,26</sup>.

238 O monitoramento terapêutico do tacrolimus está diretamente relacionado com sua  
239 janela terapêutica de efetividade bastante estreita. Baixas concentrações do  
240 imunossupressor podem levar a uma rejeição do órgão transplantado, enquanto que  
241 níveis elevados de suas concentrações plasmáticas fazem com que o paciente fique  
242 sujeito a infecções oportunistas além de vir a apresentar problemas relacionados à  
243 toxicidade<sup>44</sup>.

244 As doses administradas de tacrolimus variam de acordo com o protocolo  
245 imunossupressor adotado. De acordo com os dados relatados no estudo realizado por  
246 Robert Gaston<sup>27</sup>, estes níveis de concentrações adotados em protocolos norte-  
247 americanos podem ser observados na Tabela 3.

248 A dosagem de tacrolimus é realizada por diferentes metodologias sendo elas: o  
249 Imunoensaio Magnético Anticorpo Conjugado (ACMIA), o Imunoensaio Enzimático  
250 Multiplicado (EMIT), o método Imunoenzimático por Micro Partículas ligadas (MEIA)  
251 e por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectroscopia de Massa  
252 (HPLC-MS), esta última sendo considerada a metodologia padrão ouro para  
253 determinação do tacrolimus no plasma <sup>45</sup>.

254 De vital importância para a credibilidade dos resultados de tacrolimus é a adoção  
255 por parte dos laboratórios clínicos de um Sistema da Qualidade que garanta o  
256 monitoramento da precisão e exatidão metodológica, assim como a divulgação destes  
257 dados junto ao corpo clínico. Desta forma, usando uma abordagem multidisciplinar, as  
258 interpretações equivocadas e/ou condutas inadequadas decorrentes da falta desta  
259 informação serão finalmente “exceções”.

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273 **Conclusão:**

274 Considerando as evidências tanto do aumento do número de transplantes renais,  
275 quanto do aumento da sobrevida dos pacientes submetidos a este procedimento, deve-se  
276 investir em estudos clínicos focados na qualificação das informações relacionadas às  
277 interações entre medicamentos e suas prováveis interferências no monitoramento  
278 terapêutico desse perfil de paciente. Tal conhecimento se faz imprescindível para  
279 nortear as melhores condutas a serem adotadas pela equipe de profissionais, que, dentre  
280 outras responsabilidades, deverá transmitir esses cuidados ao pacientes e familiares,  
281 sempre com foco na adesão e efetividade da terapia imunossupressora. A orientação ao  
282 paciente e familiar, nos períodos pré e pós-transplante relacionada a medicamentos  
283 administrados, leva ao aperfeiçoamento e sucesso deste período, aumentando a  
284 sobrevida do enxerto e melhor qualidade de vida ao paciente.

285 A baixa participação do Brasil em estudos de interação de medicamentos e  
286 monitoramento terapêutico em pacientes transplantados é um dado negativo apurado  
287 nesta revisão realizada. Este dado se agrava ainda mais, quando no Brasil são notórias  
288 as evidências de falhas no controle da venda de medicamentos.

## Referências:

1. Fregones A, Glezer, M., Boni, R. C., et al, O processo de Doação – Transplante. In Diretrizes Básicas para Captação e Retirada de Múltiplos Órgãos e Tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos / [coordenação executiva Roni de Carvalho Fernandes, Wangles de Vasconcelos Soler; coordenação geral Walter Antonio Pereira]. -- São Paulo: ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2009
2. Guerra Junior AA, Acúrcio F A, Andrade E.J, Cherchiglia, M L, Cesar CC, Queiroz OV, Silva GD, Ciclosporina versus Tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos, Cad. Saúde Pública, 2010; 26: 163-174.
3. Ministério da Saúde, <http://portalsaude.saude.gov.br>, acessado em 12 de março de 2012
4. Armstrong VW, Oellerich M, New developments in the immunosuppressive drug monitoring cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. Clin Biochem. 2001; 34: 9-16.
5. Sasso-Mendes K., Silveira, RC, Curvo PA, Galvão CM, Nursing care on immunosuppressive drugs administration on liver transplantation: literature review, JBT J Bras Transpl. 2008; 11:874-877
6. Akl A, Luo S, Wood KJ. Induction of transplantation tolerance-the potential of regulatory T cells. Transpl Immunol, 2005; 14: 225-230.
7. Thomson AW, Fairchild RL. The last 5 years of basic science investigation in transplant immunology. Am J Transplant, 2006; 6:1768-1773.
8. Coelho V, Ramos CC, Filho JEK, Imunologia do Alotransplante. Temas de reumatologia clínica, 2007; 8: 52-60.
9. Kumar A, Irfan M, Ranganna K, Gregory Malat, Reodica N, Kumar MS, Meyers WC, Comparasion of four different immunosupression protocols without long-term

steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy. *Transplant Immunology*, 2008; 20: 32-42.

10. Hedal I, Chan L, Steroid and Calcineurin inhibitor – Sparing Protocols in kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2011; 43: 472-477.

11. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Discovery of FK506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*, *Transplant Proc*, 1987; 6: 4-8.

12. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D, Tacrolimus review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal-transplantation. *Drugs*; 1993; 46:746–794.

13. Vicari-christensen M., Repper S, Basile S, Young D, Tacrolimus: review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence. *Progress in Transplantation*, 2009; 19: 277-284.

14. Staatz CE, Tett SE, Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*, 2004; 43:623–53.

15. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A, Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*; 2002; 41:813–51.

16. Liu EH, Siegel RM, Harlan DM, O’shea JJ, T cell-directed therapies: Lessons learned and future prospects. *Nat Immunol*; 2007; 8:25–30.

17. Chapman JR, Nankivell BJ, Nephrotoxicity of ciclosporin A: shortterm gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant*; 2006; 21:2060–2063.

18. Picard N, Marquet P. The influence of pharmacogenetics and cofactors on clinical outcomes in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 731–743.

19. Coto E, Tavira B, Pharmacogenetics of calcineurina inhibitors in renal transplantation. Transplantation. 2009; 88: S62-67
20. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y, Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids: a prospective study in one hundred de novo renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*, 2004; 43:741–762
21. Rodrigo E, de Cos MA, Sánchez B, Ruiz JC, Piñera C, Fernández- Fresnedo G, Palomar R, Pérez-Ceballos MA, et al, High initial blood levels of Tacrolimus in overweight renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 2005; 37: 1453–1454
22. Manzanares C, Therapeutic drug monitoring of tacrolimus: a moving matter. *Therapie*; 2002; 57:133–136.
23. Stratta P, Quaglia M, Cena T, Antoniotti R, Fenoglio R, Menegotto A, Ferrante D, [The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation.](#) *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68: 671-680
24. Li Y, Hu X, Cai B, Chen J, Bai Y, Tang J, Liao Y, et al, Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2012
25. Yang H: Maintenance immunosuppression regimens: conversion, minimization, withdrawal, and avoidance. *Am J Kidney Dis*, 2007; 47:S37
26. Gaston R, Current and evolving immunosuppressive regimens in Kidney transplantation. *American Journal of kidney diseases*, 2006; 47: s3-s21.
27. Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation: a report of the



United States Multicenter FK506 Kidney Transplant Group. Transplantation 1996; 62:900–905.

28. Kim DK, Liu KH, Jeong JH, Ji HY, Oh SR, Lee HK, Lee HS, [In vitro metabolism of magnolin and characterization of cytochrome P450 enzymes responsible for its metabolism in human liver microsomes.](#) Xenobiotica. 2011; 41:358-371

29. Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, Wawrzyniak J, De Meyer M, Eddour DC et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and Tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. Pharmacogenetics 2004; 14:147–154

30. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. Clin Pharmacol Ther 2007; 82:711–725.

31. Faulds D, Heel RC, [Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections.](#) Drugs. 1990; 39:597-638.

32. Myhre HA, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, Rollag H, Leivestad T, Asberg A, Hartmann A, Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidneytransplant recipients. Transplantation. 2011; 92:217-223

33. Paraskevi F, Katsakiori EP, Papapetrou DS, Goumenos GC, Nikiforidis CS, Investigation of clinical interaction between omeprazole and tacrolimus in CYP3A5 non-expressors, renal transplant recipients. Therapeutics and Clinical Risk Management 2010; 6: 265–269

34. Andersson T, Miners JO, Veronese ME, Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1994; 37: 597–604.
35. Matsuda H, Iwasaki K, Shiraga T, Tozuka Z, Hata T, Guengerich FP, Interactions of FK506 (tacrolimus) with clinically important drugs. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1996; 41:187-190.
36. Takuya I; Fumihiko M, Atsushi F, Kaname N, Naoyuki K, Masahiro O, Hepatic Drug Interaction Between Tacrolimus and Lansoprazole in a Bone Marrow Transplant Patient Receiving Voriconazole and Harboring CYP2C19 and CYP3A5 Heterozygous Mutations. *Clinical Therapeutics*, 2011; 33: 1077-1080.
37. Fonseca RB, Secoli SR, Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. *Rev Esc Enferm USP* 2008; 42:706-714
38. Krämer BK, Zülke C, Kammerl MC, Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurina inhibitors in renal transplantation. *Am J Transplant*, 2003; 3:982-987.
39. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL., Goodman e Gilman, As bases farmacológicas da Terapêutica. 2006; 11<sup>a</sup> Ed. Mc Graw Hill; 1266-1275.
40. Arroyo AM, Kao LW., Calcium channel blocker toxicity. *Pediatr Emerg Care*. 2009; 25:532-538.
41. Prueksaritanont T, Gorham LM, Ma B: *In vitro* metabolism of simvastatin in humans: identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s *Drug Metab Dispos*, 1997; 25: 1191–1199.
42. Choin DH, Jin-Seok C, Cheng L, Jun-Shik C, Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, after oral

and intravenous administration in rats: possible role of P-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by simvastatin. *Pharmacological Reports*, 2001; 63,:1574-1582

43. Yin O, Tomlinson B, Chow S, CYP2C9, but not CYP2C19, polymorphisms affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:370–377.

44. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA, [Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors.](#) *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72: :948-57.

45. Moscato D, Nonnato A, Adamo R, Vanchiri M, Caropreso A, Therapeutic monitoring of Tacrolimus: Aberrant results by an immunoassay with automated pretreatment. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411: 77–80.

**Anexos:**

**Tabela 1. Drogas contempladas na Terapia Imunossupressora usada em pacientes Transplantados Renais.**

<b>Inibidores da Calcineurina</b>	<b>Imunossupressores Seletivos</b>	<b>Corticóides</b>	<b>Outros Imunossupressores</b>
Ciclosporina A	Micofenolato de Mofetila	Prednisona	Azatioprina
Tacrolimus	Micofenolato Sódico	Metilprednisolona	
	Sirulimus		
	Everolimus		

Fonte: Tabela adaptada a partir de Gaston R, Current and evolving immunosuppressive regimens in Kidney transplantation. American Journal of kidney diseases, 2006: 47: s3-s21

**Tabela 2. Medicamentos que interagem com Tacrolimus levando a um aumento ou decréscimo da concentração do imunossupressor em níveis plasmáticos.**

Medicamentos que diminuem os níveis plasmáticos do Tacrolimus	Medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos do Tacrolimus
Rifabutina	Fluconazol
Rifampicina	Itraconazol
Carbamazepina	Cetoconazol
Fenobarbital	Claritromicina
Fenitoína	Eritromicina
	Metoclopramida
	Cloranfenicol
	Danazol
	Etinilestradiol

Fonte: Adaptado de Gaston Robert, Current and evolving immunosuppressive regimens in Kidney transplantation. American Journal of kidney diseases vol. 47, nº 4, s3-s21, 2006

**Tabela 3. Intervalo aceito da concentração plasmática de Tacrolimus em pacientes transplantados de acordo com o protocolo Imunossupressor adotado.**

	<b>Tacrolimus/ Micofenolato de Mofetila</b>	<b>Tacrolimus/ Azatioprina</b>	<b>Tacrolimus/ Sirulimus</b>
<b>1 a 3 meses</b>	7,0 a 20,0 ng/mL		
<b>4 a 12 meses</b>	5,0 a 15,0 ng/mL		8,5 ng/mL
<b>12 a 36 meses</b>	8,7 a 10,0 ng/mL	9,0 a 9,9 ng/mL	

Fonte: Tabela adaptada a partir de Gaston R, Current and evolving immunosuppressive regimens in Kidney transplantation. American Journal of kidney diseases, 2006: 47: s3-s21