



CURSO DE MEDICINA

GABRIELA ALVES COSTA

**RELAÇÃO ENTRE A VARIABILIDADE INTRA-PACIENTE DA CONCENTRAÇÃO
SÉRICA DE TACROLIMO E A REJEIÇÃO DO ENXERTO APÓS TRANSPLANTE
HEPÁTICO**

SALVADOR

2023

GABRIELA ALVES COSTA

**RELAÇÃO ENTRE A VARIABILIDADE INTRA-PACIENTE DA CONCENTRAÇÃO
SÉRICA DE TACROLIMO E A REJEIÇÃO DO ENXERTO APÓS TRANSPLANTE
HEPÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Dr. Paulo Lisboa Bittencourt

SALVADOR

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, a Deus, por me capacitar o suficiente para concluir este trabalho.

Sou grata, também, à minha família, meu namorado e meus amigos, por sempre me impulsionarem a continuar, frente aos meus momentos de incapacidade, e me fornecerem o suporte necessário, dentro das suas próprias possibilidades.

Ao meu orientador, Dr. Paulo Bittencourt, e à minha professora de Metodologia da Pesquisa, Dra. Karla Mota, o meu obrigado por toda a atenção, diálogos necessários e ensinamentos.

E, por fim, agradeço aos meus colegas e professores do Grupo de Pesquisa em Gastroenterologia e Hepatologia (GPGEH), por todo o suporte, aprendizado, companheirismo e oportunidades concedidas ao longo da elaboração deste trabalho, que, certamente, contribuiu de maneira ímpar para o meu crescimento acadêmico e profissional.

“Verba volant, scripta manent”

(Provérbio romano)

RESUMO

Introdução: A variabilidade intra-paciente (IPV) da concentração sérica de vale (C0) do tacrolimo nos pacientes após transplante hepático (TH) é um dado de extrema importância no seguimento pós-operatório (PO) e na investigação diagnóstica de desfechos adversos nesses pacientes, como a rejeição do enxerto. **Objetivo:** Investigar a correlação existente entre a variabilidade da C0 do tacrolimo e a ocorrência de rejeição celular aguda e/ou rejeição crônica ductopênica no PO do TH. **Métodos:** Por meio de um estudo de caráter observacional e transversal, foi realizada a análise da IPV do tacrolimo através do cálculo do coeficiente de variabilidade (CV) da C0 dos pacientes, entre 30 dias e 24 meses de PO. **Resultados:** Foram analisados os prontuários de 245 pacientes da Unidade de Gastroenterologia do Hospital Português da Bahia, em Salvador, Brasil, onde foi demonstrada a ausência de correlação estatisticamente significativa entre a rejeição celular do enxerto, seja aguda ou crônica ductopênica, e IPV do tacrolimo, estimada por CV. **Conclusão:** Sob essa perspectiva, é interessante por parte dos pesquisadores da área elucidarem a respeito de novos fatores que possam ser contribuintes para o desfecho adverso do enxerto após TH, para além da análise da IPV de tacrolimo.

Palavras-chave: Tacrolimo; variabilidade intra-paciente; rejeição; transplante hepático.

ABSTRACT

Introduction: Intra-patient variability (IPV) of serum tacrolimus trough concentration (C₀) in patients following liver transplantation (LT) is of paramount importance for post-operative monitoring and diagnostic investigation of adverse outcomes in these patients, such as graft rejection. **Objective:** To investigate the correlation between tacrolimus C₀ variability and the occurrence of acute cellular rejection (ACR) and/or chronic ductopenic rejection (CDR) in the post-operative period of liver transplantation. **Methods:** Through an observational cross-sectional study, the IPV of tacrolimus was analyzed by calculating the coefficient of variation (CV) of C₀ in patients between 30 days and 24 months post-operation. **Results:** Patient records of 245 individuals at the Gastroenterology Unit of the Hospital Português da Bahia in Salvador, Brazil were examined. The analysis revealed no statistically significant correlation between graft cellular rejection, either acute or chronic ductopenic, and the IPV of tacrolimus estimated by CV. **Conclusion:** From this perspective, it is of interest for researchers in the field to investigate new factors that may contribute to adverse graft outcomes after liver transplantation, beyond the analysis of tacrolimus IPV.

Keywords: Tacrolimus; intra-patient variability; rejection; liver transplantation.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a transplante hepático, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre 2010 e 2021 (n = 245) 20
- Tabela 2 – Causas de óbito em pacientes submetidos a transplante hepático, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre os anos de 2010 e 2021 20
- Tabela 3 – Associação de variáveis clínicas com a ocorrência ou não de rejeição celular no PO do transplante hepático de pacientes, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre 2010 e 2021 21
- Tabela 4 – Correlação entre sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático e ocorrência de RCA/RCD, IPV de tacrolimo e CV, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre 2010 e 2021 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C0	Concentração de Vale
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CV	Coefficiente de Variabilidade
FA	Fosfatase Alcalina
FKBP12	<i>12-kDa FK506-binding protein</i>
FNcTA	Fator Nuclear Citosólico da Célula T Ativada
GGT	Gama Glutamil Transpeptidase
IC	Inibidor de Calcineurina
IL-2	Interleucina-2
IPV	Variabilidade Intra-Paciente
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
PELD	<i>Pediatric End-Stage Liver Disease</i>
PO	Pós-operatório
RCA	Rejeição Celular Aguda
RCD	Rejeição Crônica Ductopênica
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Transaminase Oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica
TH	Transplante hepático
UGH	Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 Geral	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
4. METODOLOGIA	17
4.1 Desenho do estudo	17
4.2 Local e período do estudo	17
4.3 População do estudo	17
4.3.1 Critérios de inclusão	17
4.3.2 Critérios de exclusão	17
4.3.3 Amostra do estudo	18
4.4 Coleta de dados	18
4.5 Variáveis do estudo	18
4.6 Plano de análise	19
4.7 Aspectos éticos	19
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSSÃO	22
7. CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26
APÊNDICE A – Modelo de planilha utilizada para coleta de dados	28
ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP	29

1. INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o único tratamento disponível para pacientes com cirrose descompensada capaz de proporcionar ganho de sobrevida e de qualidade de vida. O avanço nas técnicas cirúrgicas e no manejo perioperatório do TH, aliados à maior eficácia dos esquemas de imunossupressão – baseados no emprego dos inibidores de calcineurina (IC) – foram responsáveis por uma melhoria considerável nos resultados do procedimento ¹. Atualmente, a sobrevida dos pacientes submetidos a TH nos Estados Unidos da América, Europa e Brasil varia de 70%-94% ^{1,2}. As principais causas de mortalidade pós-operatória (PO) associadas ao procedimento são as complicações técnicas vasculares e biliares, infecções e rejeição celular aguda (RCA) e crônica ductopênica (RCD) ³. O principal objetivo do emprego da imunossupressão é prevenir o desenvolvimento de RCA e RCD, além da reincidência da doença hepática, objetivando também minimizar de forma balanceada os efeitos colaterais das drogas imunossupressoras que podem induzir maior predisposição a infecções, neurotoxicidade, nefrotoxicidade e maior risco a longo prazo de complicações metabólicas tais como dislipidemia, diabetes, obesidade e hipertensão arterial sistêmica ^{1,4}.

Atualmente os esquemas de imunossupressão mais comumente empregados incluem o emprego de corticosteroides, drogas antimetabólicas e inibidores de calcineurina (IC). Os IC são drogas que inibem seletivamente a ativação e a proliferação dos linfócitos T ^{1,2}. As duas principais drogas comercialmente disponíveis – ciclosporina e tacrolimo – foram introduzidas nos esquemas de imunossupressão a partir da década de 80, do século passado, reduzindo significativamente a frequência de rejeições aguda e crônica e, particularmente, a alta incidência de eventos infecciosos previamente relacionada a imunossupressão ⁵.

O tacrolimo é atualmente o IC mais utilizado no mundo por ter um perfil de eficácia maior na prevenção de RCA e RCD, quando comparado à ciclosporina. ⁵. Ele possui uma janela terapêutica estreita, que é habitualmente monitorada pela concentração sérica da droga 1 hora antes da primeira tomada matinal da medicação, chamada concentração C₀ ou vale, uma vez que sua biodisponibilidade é amplamente influenciada por vários fatores, incluindo uso concomitante de medicações e ocorrência de disfunção renal e hepática e, particularmente, colestase ⁶⁻⁸.

Alguns estudos recentes observaram correlação entre variabilidade intra-paciente da C₀ do tacrolimo e ocorrência de RCA no transplante renal com impacto adverso na sobrevida a longo prazo do enxerto ⁶. Entretanto, existem poucos estudos associando variabilidade de C₀ com

RCA e/ou RCD no transplante hepático. Alguns autores atribuem a ocorrência desta variabilidade à baixa aderência pós-operatória ao esquema imunossupressor, que poderia induzir não apenas rejeição mas maior risco de perda do enxerto e mortalidade⁹.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar correlação entre a variabilidade da C0 do tacrolimo e a ocorrência de RCA e/ou RCD no PO do transplante hepático, numa instituição de saúde.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A introdução do transplante hepático como terapia para pacientes com doença hepática terminal se deu no final da década de 1960, no Brasil. Dentre as causas que culminam nas enfermidades do fígado, encontradas nas listas de esperas dos grandes centros brasileiros, têm-se as hepatites virais – com destaque para o vírus C – a doença alcoólica do fígado e o carcinoma hepatocelular (CHC)¹⁰. Atualmente, o transplante consiste no melhor tratamento para pacientes cirróticos em decorrência de tais doenças, objetivando garantir uma maior sobrevida e aumento da qualidade de vida nessas populações. No Brasil, faz-se o uso dos sistemas de alocação MELD (Model for End-Stage Liver Disease) para indivíduos adultos e PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) para pacientes pediátricos, desde 2006, como critério eletivo para adentrar a lista de transplantes do sistema de saúde do país¹.

No que se refere às possibilidades de complicações existentes no pós-operatório (PO) de pacientes hepatopatas transplantados, têm-se a ocorrência de rejeição celular do enxerto, podendo esta ser aguda (RCA) ou crônica ductopênica (RCD), além da perda do enxerto e óbito do paciente. Entretanto, foi observada uma melhora progressiva na sobrevida dos pacientes no pós-operatório de transplante hepático devido ao avanço nas técnicas cirúrgicas e à maior eficácia relacionada aos esquemas de imunossupressão, administrados ao longo da vida pós transplante¹.

Atualmente, os esquemas imunossupressores prescritos para pacientes transplantados consistem na utilização de uma gama de fármacos, compostos pelos corticosteroides, antimetabólitos e inibidores de calcineurina (IC) – sendo a ciclosporina e o tacrolimo os mais utilizados. Além dessas três classes de medicamentos, alguns esquemas também abarcam o uso de inibidores de mTOR e anticorpos antilinfocitários^{1,2}. Tais drogas apresentam diferentes perfis farmacológicos e mecanismos de ação, fazendo-se necessário estabelecer o que é adequado para cada paciente, de maneira individualizada, seja na fase de indução ou na fase de manutenção da imunossupressão. Apesar das diferenças, os agentes imunossupressores compartilham o objetivo de inibir ou reduzir a resposta do sistema imune do transplantado aos aloantígenos do enxerto. O tratamento objetiva, sobretudo, evitar as complicações relacionadas ao transplante do órgão, dentre elas a rejeição do enxerto e a reincidência de doença hepática, a longo prazo¹.

O tacrolimo, droga imunossupressora que começou a ser utilizada em meados da década de 1980, consiste num inibidor de calcineurina⁵. É um medicamento considerado de primeira linha

e indicado para uso em transplantes de órgãos sólidos em todo o mundo, além de ter função como tratamento de resgate em cenários de rejeição do enxerto ¹¹. No Brasil, é ofertado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ². A ação do tacrolimo no organismo se inicia através da disseminação do fármaco entre os linfócitos T e da posterior ligação com imunofilinas, a exemplo da proteína de ligação FKBP12. Forma-se, então, um complexo que termina por inibir a atividade da calcineurina e, conseqüentemente, impedir a desfosforilação do fator nuclear citosólico da célula T ativada (FNcTA). Dentro dessa cadeia de ações, ocorre a inviabilização da produção de citocinas inflamatórias – com destaque para a interleucina-2 (IL-2) – e da posterior produção adicional de linfócitos T, que compõem a imunidade celular atuante contra o órgão transplantado, ou seja, a favor da rejeição do enxerto ^{5,11}.

O fármaco em questão pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Quando administrado por via oral, seu esquema mais utilizado consiste em comprimidos de 0,5, 1 ou 5 mg, tomados duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas. Sabe-se que a sua biodisponibilidade oral é variável, entre 5 a 67%, com melhor absorção no jejum ^{1,2}. O tratamento com IC se inicia cerca de 12h após o transplante, quando este é hepático, e tem início com a dose de indução. Após o período transoperatório e os 3 meses pós transplante, isto é, passada a fase de maior risco de rejeição ao enxerto, inicia-se a dose de manutenção continuamente ^{1,2,11}. Devido ao fato de possuir uma janela terapêutica estreita, o tacrolimo necessita ser monitorado habitualmente, através da sua concentração de vale – a qual é coletada do sangue 1 hora antes da primeira ingesta de medicamento, pela manhã – como um padrão de cuidado, visando prevenir efeitos adversos relacionados à oscilação da droga no sangue do paciente ⁶⁻⁸.

Em vista disso, espera-se idealmente que os níveis séricos C0 se encontrem por volta de 8 a 10 ng/mL, no período que compreende 1 a 3 meses de PO e 5 a 8 ng/mL no período que compreende 3 a 24 meses de PO ¹. Valores que se encontram muito acima das medidas de referência têm como risco a ocorrência de infecções e/ou toxicidade, enquanto os que se situam muito abaixo, apresentam risco de RCA ou de não atingir os benefícios esperados devido à subexposição ao medicamento ^{12,13}.

Quanto aos seus possíveis efeitos adversos, têm-se a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade como mais observados, mas além destes pode haver ocorrência de diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, obesidade e osteoporose ^{1,8}.

Dentro desse contexto, foi pontuado por alguns autores que o tacrolimo apresenta oscilações nas suas concentrações séricas em duas situações: entre diferentes pacientes e nas diferentes

dosagens da CO no mesmo paciente. A primeira, a variabilidade inter-paciente, tem como prováveis causas as diferenças demográficas, a genética do indivíduo, as interações medicamentosas e, até mesmo, o ritmo circadiano individual compondo os fatores influentes na oscilação ¹⁴. Já a variabilidade intra-paciente (IPV), que consiste na flutuação compreendida entre as diferentes dosagens da concentração sanguínea do tacrolimo, no mesmo paciente, tem como determinante, principalmente, a baixa aderência ao tratamento de imunossupressão ¹⁴. Ademais, é possível elencar outros fatores que influenciam no aumento da IPV, como alimentação, adaptação da motilidade do trato gastrointestinal, fatores genéticos e interações medicamentosas. Entretanto, muitos estudos revelam que a baixa aderência constitui o fator principal relacionado à variabilidade intra-paciente, a maioria tendo sido analisada em transplantados renais ^{5,12,14,15}.

O conceito de rejeição celular aguda (RCA) é definido pela piora aguda na função do enxerto, podendo ser classificada em grau leve, moderado ou grave, de acordo com os Critérios de Banff ^{1,2}. Baseados em premissas histopatológicas e quando dirigida ao enxerto hepático, a classificação explicita-se em:

- Rejeição leve: Presença de discreto infiltrado inflamatório com alterações limitadas a pouco espaços-porta.
- Rejeição moderada: As alterações estendem-se para a maioria dos espaços-porta constituintes do parênquima hepático.
- Rejeição grave: Além das alterações presentes nos graus menores, observa-se também inflamação perivenular estendendo-se através do parênquima, juntamente à necrose de hepatócitos ².

A RCA é traduzida, também, pela elevação das aminotransferases, TGO e TGP, da fosfatase alcalina (FA), da gamaglutamil-transferase (GGT) e/ou bilirrubina, podendo estar ou não associada também à leucocitose e/ou eosinofilia, observadas no pós-operatório ¹.

O evento de rejeição aguda do enxerto têm incidência em cerca de 20 a 60% dos pacientes pós-transplantados e depende do esquema imunossupressor adotado. Tal moléstia ocorre com maior frequência por volta do 7º dia de pós-operatório, ou mais tardiamente, associada à diminuição da imunossupressão, por conta da baixa aderência ao tratamento farmacológico ¹.

Quanto à sua apresentação clínica, pode haver um quadro assintomático ou ilustrado por sintomas como dor em hipocôndrio direito, febre, icterícia e prurido. O tratamento da RCA pode ser pautado na administração de bólus de corticosteroides ou na administração de bólus

de um IC, particularmente o tacrolimo, sendo esta satisfatória na maioria dos casos de rejeições leves a moderadas ^{1,4}.

A rejeição celular crônica do enxerto, também conhecida como ductopênica (RCD), pauta-se histologicamente na perda progressiva dos ductos biliares somada à vasculopatia obliterativa, com frequência, decorrente de rejeições agudas reincidentes. Esse tipo de rejeição ocorre mais tardiamente e associa-se à maior perda do enxerto, além de constituir a maior indicação para retransplante no caso de pacientes portadores de hepatopatias ^{2,3}. A RCD não responde ao tratamento baseado em injeções de bólus de IC, logo, é necessária a elevação basal da dose dos IC e/ou troca do uso da ciclosporina pelo tacrolimo, e se for o caso, com ou sem adição de antimetabólitos ¹.

Em alguns estudos, a variação dos níveis de tacrolimo no sangue tem sido relacionada à decorrência de RCA e piores desfechos a longo prazo, em transplantados renais. Por enquanto, ainda há controvérsias no que tange à relação entre a variabilidade dos níveis séricos do fármaco e a ocorrência de rejeição celular em enxertos hepáticos ^{4,6}. Estudos semelhantes foram realizados em relação ao procedimento no fígado, sobretudo em coortes pediátricas ⁶.

Seja pela janela terapêutica estreita ou pela baixa adesão assertiva ao tratamento imunossupressor, pode-se dizer que a correlação entre os eventos de RCA e RCD e a variabilidade de C0 do tacrolimo, observada nos pacientes submetidos a TH é passível de investigação e estudo. Da mesma forma em que a análise de desfechos desfavoráveis como perda do enxerto e óbito se faz importante, nesse contexto.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O estudo em questão é observacional e transversal com análise de dados secundários coletados de prontuários dos pacientes da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia (UGH), pertencente ao Hospital Português da Bahia, em Salvador, Brasil.

4.2 Local e período do estudo

O estudo será realizado no Hospital Português da Bahia em Salvador, Brasil, na Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia (UGH). Será elaborado entre junho de 2022 a agosto de 2023, e o período que engloba a seleção de pacientes, de acordo com a admissão hospitalar, abrange janeiro de 2010 a agosto de 2021.

4.3 População do estudo

A população selecionada consiste nos pacientes submetidos a transplante hepático, que tenham sobrevivido por mais de 30 dias pós transplante. Os pacientes serão selecionados pela data de admissão, compreendendo o período de janeiro de 2010 a agosto de 2021, no Hospital Português da Bahia em Salvador, Brasil, na Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia (UGH). A amostra é de $n = 245$.

4.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes submetidos a transplante de fígado que tenham sobrevivido por mais de 30 dias pós transplante.

4.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes em que não iniciaram o esquema de imunossupressão com tacrolimo.

Pacientes com dados insuficientes.

4.3.3 Amostra do estudo

A amostra do estudo é não probabilística de conveniência.

4.4 Coleta de dados

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, será realizada a coleta dos dados dos pacientes submetidos a transplante de fígado entre 2010 e 2021 utilizando prontuário eletrônico do Hospital Português, através dos sistemas Track e Tasy.

As seguintes variáveis serão coletadas: data do transplante, sexo e idade do receptor, etiologia de doença hepática, gravidade de doença hepática de acordo com a classificação MELD e Child-Turcotte-Pugh e níveis de C0 de tacrolimo, ocorrência de complicações biliares e vasculares, RCA e RCD entre 30 dias e 24 meses de PO do TH, data de última avaliação e ocorrência de óbito no PO do TH.

Para analisar a IPV de C0 de tacrolimo será avaliado o Coeficiente de Variabilidade (CV), de acordo com a equação validada previamente por Hsiau et al,¹⁶ sendo $CV \% = \sigma/\mu \times 100$ onde σ é o desvio padrão e μ a média dos valores de C0, enquanto CV constitui o coeficiente de variação, responsável por quantificar a percentagem da variabilidade observada ¹⁶.

As variáveis empregadas como critérios de desfecho serão ocorrência de RCA e RCD entre 30 dias e 24 meses de TH.

Os dados serão digitados num banco de dados SPSS versão 11.0 para a análise estatística. Variáveis categóricas serão descritas como percentagem e as contínuas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas serão analisadas através do teste de qui-quadrado ou teste de Fisher, quando apropriado e as variáveis contínuas através do teste t de Student. Será realizada análise univariada para avaliar as correlações entre variabilidade de CO e ocorrência de RCA e/ou RCD. Valor de $p < 0,05$ será considerado significativo.

4.5 Variáveis do estudo

As variáveis do estudo consistem na idade na época do transplante em anos, sexo masculino e feminino, etiologia da doença de fígado/causa do transplante, data do transplante, concentração vale de tacrolimo (ng/mL) nos intervalos entre 1 e 3 meses, 3 e 6 meses e 6 meses e 2 anos pós

transplante, presença de complicações biliares, vasculares, infecciosas e/ou hemorrágicas, presença e data de ocorrência de rejeição celular aguda RCA e/ou rejeição crônica ductopênica RCD, tipo de diagnóstico da rejeição enzimático ou histológico e nesses casos, dosagem de aminotransferases TGO e TGP. Também se houve ocorrência de óbito e data do óbito.

4.6 Plano de análise

Os dados coletados serão postos em planilha, formando um banco de dados no programa Excel® do Microsoft Office for Windows, versão 2016. A análise será feita estatisticamente através do cálculo CV dos níveis da concentração de vale entre os períodos de 1 a 3 meses, 3 a 6 meses e 6 meses a 2 anos. Ver em Apêndice A.

4.7 Aspectos éticos

O presente estudo será conduzido de acordo com as orientações da Resolução nº 466 de 12 de outubro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e resoluções complementares. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Português/Real Sociedade Portuguesa de Beneficência 16 de Setembro , CAAE 26124019.1.0000.5029 e aprovado pelo Parecer 3.837.878. Ver em anexo A.

5. RESULTADOS

Dentre todos os prontuários observados, de pacientes submetidos a transplante hepático, foram avaliados 245 pacientes no Hospital Português de Salvador, Bahia, no período de 2010 a 2021, que apresentaram sobrevida acima de 30 dias no PO. Dentre estes, 185 indivíduos são do sexo masculino, com média de idade de 52 ± 12 anos na amostra total, sendo a idade mínima de 19 e a máxima evidenciada de 69 anos.

A principal causa da doença hepática de base foram as hepatites virais. Foi observado um tempo de seguimento, entre os pacientes, em média de $63,5 \pm 45,6$ meses. A média dos valores de C0 de tacrolimo no período de 2 anos de PO foi de $8,3 \pm 2,1$. O CV obtido foi de $39,5\% \pm 15,4\%$. A ocorrência de RCA e/ou RCD foi observada em 12,7% dos pacientes ao longo do seguimento. Ver em Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a transplante hepático, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre 2010 e 2021 (n = 245)

Variáveis	n = 245 (%)
Idade no transplante	52 ± 12
Sexo	
Masculino	185 (75,5)
Etiologia da doença hepática	
Hepatites virais	107 (43,7)
Doença hepática alcoólica	58 (23,7)
Doença criptogênica	23 (9,4)
Colestase	18 (7,3)
Hepatite autoimune	17 (6,9)
Outras causas	22 (9)
Ocorrência de rejeição	31 (12,7)
Rejeição celular aguda	29 (11,8)
Rejeição crônica ductopênica	3 (1,2)
Concentração de vale tacrolimo	$8,3 \pm 2,1$
Follow-up (em meses)	$63,5 \pm 45,6$

Fonte: dados providos pela autora.

Foram documentados, da amostra, 55 óbitos, a partir dos 30 dias de PO. As principais causas, em ordem de maior frequência, foram: recidiva de CHC, complicações no PO de retransplante, infecção por COVID-19, RCA, dentre outros variados acometimentos. Ver em Tabela 2.

Tabela 2: Causas de óbito em pacientes submetidos a transplante hepático, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre os anos de 2010 e 2021

Causa	n = 55 (%)
Recidiva de CHC	10 (18,2)
Complicações no retransplante	7 (12,7)
COVID-19	3 (0,5)
RCA	2 (0,4)
Outras causas	30 (54,5)

Fonte: dados providos pela autora. CHC: Carcinoma hepatocelular; RCA: Rejeição celular aguda.

Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre a existência ou não de rejeição celular do enxerto, seja aguda ou crônica ductopênica, e IPV do tacrolimo, estimada por CV. Ver em Tabela 3.

Tabela 3: Associação de variáveis clínicas com a ocorrência ou não de rejeição celular no PO do transplante hepático de pacientes, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre 2010 e 2021

Variáveis	Ocorrência de rejeição	Não ocorrência de rejeição	Valor de <i>p</i>
Idade no transplante	51 ± 14	52 ± 12	NS
Sexo masculino	22	163	NS
IPV de tacrolimo	9 ± 2,4	8,2 ± 2	NS
CV	39% ± 12,5%	39,6% ± 15,5%	NS

Fonte: dados providos pela autora. NS: Não significativa; IPV: Variabilidade intra-paciente; CV: Coeficiente de variabilidade

A IPV do tacrolimo, na amostra total de pacientes, não apresenta associação estatisticamente significativa com a ocorrência ou não de óbito no seguimento. Da mesma maneira, a existência de RCA não demonstra significância em relação ao óbito da população estudada. A vigência de RCD relaciona-se na sua totalidade com a ocorrência de óbito, apresentando valor de *p* significativa. Ver em tabela 4.

Tabela 4: Correlação entre sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático, no Hospital Português de Salvador, Bahia, e ocorrência de RCA/RCD, IPV de tacrolimo e CV entre 2010 e 2021

Variáveis	Sobreviventes (n = 190)	Óbitos (n = 55)	Valor de <i>p</i>
RCA	21 (72,4%)	8 (27,6%)	NS
RCD	0	3 (100%)	0,011
IPV de tacrolimo	8,3 ± 1,9	8,5 ± 2,7	NS
CV	39% ± 15,7%	40,6% ± 14%	NS

Fonte: dados providos pela autora. NS: Não significativa; RCA: Rejeição celular aguda; RCD: Rejeição crônica ductopênica; IPV: Variabilidade intra-paciente; CV: Coeficiente de variabilidade

6. DISCUSSÃO

Nesse estudo retrospectivo, através da observação do CV, foi possível analisar a IPV do tacrolimo, sendo obtida uma variação notadamente expressiva nos níveis séricos de C0 dos pacientes, analisados dos 30 dias aos 24 meses de PO. Possíveis razões para esse cenário podem remeter à baixa aderência ao esquema terapêutico ou à interação medicamentosa com outras drogas administradas para tratamento de complicações no período de seguimento. Além disso, um dos fatores determinantes para essa apresentação de IPV, foi a discrepância e o espaçamento variado entre os intervalos das dosagens, assim como a quantidade de monitorizações documentadas, também variada. Em um estudo publicado por Sablik et al, algumas razões podem explicar as variações nas dosagens da C0 de transplantados de órgãos sólidos, são elas: adaptações da motilidade do trato gastrointestinal e/ou redução da taxa de corticosteroides administrada no esquema terapêutico, fatores que podem interferir na farmacodinâmica do tacrolimo^{15,20}. Tais dados corroboram e complementam as hipóteses do presente estudo.

Ao longo da pesquisa, não foi evidenciada correlação significativa entre a variabilidade sérica do tacrolimo e a vigência de RCA ou RCD nos pacientes observados ($p > 0,05$). Tal evidência se justifica na eficácia de ação do medicamento, que mesmo frente à baixa aderência, cumpre uma imunossupressão importante, na maioria dos pacientes. Sob essa perspectiva, de acordo Kitchens et al, após o advento do uso do tacrolimo nos esquemas de imunossupressão, a perda do enxerto hepático por rejeição aguda, por exemplo, se tornou cada vez mais rara nos pós-operatórios de transplante³. Assim, acredita-se que fatores além da IPV são responsáveis pela vigência de RCA ou RCD nos transplantados, como complicações ou interações medicamentosas no PO.

Da mesma forma, não foi evidenciada a relação entre RCA e óbito entre os pacientes, algo fundamentável pelo mesmo fato sobredito: a eficácia apresentada pelo uso do tacrolimo, que é utilizado, inclusive, no tratamento das RCAs leves e moderadas, através da injeção de bólus do medicamento^{1,4}. De maneira díspar, Morais et al sugerem que a IPV relaciona-se com resultados adversos, como a própria rejeição do enxerto, após o transplante de órgãos, particularmente nos transplantes renais²¹. Isso demonstra que há certa diversidade de resultados nos estudos em vigência no meio científico atual, a respeito de tal temática, necessitando-se de maior elucidação e segmentação de estudo em relação ao transplante hepático de fato.

Por outro lado, foi evidenciado que os pacientes que manifestaram RCD apresentaram menor sobrevida, cursando com óbito em sua totalidade, dado este de significância estatística

verificada ($p < 0,05$). Esse fato ocorre justamente pela gravidade do evento crônico e seu desenvolvimento mais lento no organismo, culminando em maior dano ao paciente do que a rejeição aguda. O resultado obtido no estudo em questão já foi evidenciado em trabalhos científicos anteriores, uma vez que a ocorrência desse tipo de rejeição tende a apresentar piores desfechos, sendo mais frequente no contexto de perda tardia do enxerto, apesar de apresentar menor incidência nos pacientes^{2,3}. Já, no que tange à associação da ocorrência de RCD e os níveis de IPV do tacrolimo, foi demonstrado também que não houve relação, assim como observado na ocorrência de RCA, denotando assim, o contrário do que foi posto por trabalhos anteriores nos quais a IPV do tacrolimo elevada está associada a resultados adversos, como a rejeição do enxerto²¹.

Também foi observada uma expressiva variação da média do tempo de seguimento pós-operatório (*follow-up*), sendo de 63,5 meses, em média, com desvio padrão de 45,3 meses. Possivelmente, esse dado se deve ao contraponto do longo período de acompanhamento PO de alguns pacientes e do breve acompanhamento de outros, algo notado durante a coleta dos dados de prontuário, seja por óbito ou por inexistência de rotina das dosagens de C0 do tacrolimo sérico.

Foi visto que quase metade (43%) dos casos de transplante da pesquisa tiveram como etiologia da doença hepática as hepatites virais. Isso se reflete, sobretudo, pela grande incidência dessas doenças na população brasileira, bem como das suas consequências na saúde dos infectados, a exemplo da ocorrência de cirrose hepática, cronicidade da doença e decorrência de carcinoma hepatocelular, sobretudo, pós infecção pelos vírus B e C¹⁷. Apesar da infecção pelas hepatites virais tomarem a frente em incidência, outras variadas causas levaram os pacientes a necessitar do transplante hepático como tratamento primordial. A vigência desse cenário de uma miscelânea de patologias denota uma realidade de grande morbidade e mortalidade em decorrência das doenças hepáticas na população, não só na esfera institucional analisada mas também nacional.

Foram observadas, também, diversas causas de óbito no PO, com destaque para a infecção por COVID-19 – haja vista que houve uma gama de pacientes admitidos e acompanhados durante a pandemia do Coronavírus.

Quanto às limitações observadas ao longo da realização do trabalho, o fato de ter sido analisada uma população proveniente de um único serviço de saúde, a coleta através de prontuários físicos e eletrônicos, por meio de dois programas distintos e muitas vezes com dados faltantes, e a

vigência da pandemia de COVID-19 durante o período de seguimento de diversos pacientes contribuíram para que a quantidade de dados não fosse numericamente equivalente entre os pacientes sobretudo as C0 de tacrolimo, a cada período de PO.

Este trabalho contribui para a elucidação a respeito do impacto da variabilidade da concentração sérica do tacrolimo nos desfechos PO do transplante hepático, na nossa população. Os dados obtidos e discutidos serão úteis para auxiliar os profissionais de saúde quanto a elaboração de ações que visem melhorar a investigação diagnóstica e a abordagem ao paciente com desfecho de RCA e/ou RCD. Uma vez que, como evidenciado, nem sempre a IPV do tacrolimo impactará na rejeição do enxerto, sendo interessante por parte da equipe questionar demais fatores relacionados a esse desfecho no paciente transplantado.

7. CONCLUSÃO

O tacrolimo é o imunossupressor mais utilizado no mundo, apresentando bom perfil de eficácia no seguimento de pacientes transplantados. Entretanto, por possuir uma janela terapêutica estreita, se faz necessária a dosagem de C0, rotineiramente, para monitorização dos seus níveis séricos. O presente estudo não evidenciou significância estatística ao relacionar a C0 da IPV do tacrolimo com a ocorrência de RCA e/ou RCD nos pacientes submetidos a transplante hepático. Diante desse desfecho, torna-se evidente para os autores a necessidade, por parte das equipes dos ambulatórios de transplante hepático, de se considerar também, demais fatores que possam contribuir para a ocorrência de RCA e RCD no PO de transplante hepático, além da IPV do tacrolimo, na investigação, manejo e tratamento desse acometimento.

REFERÊNCIAS

1. Bittencourt PL, Zollinger CC, Lopes EP de A. *Manual de cuidados intensivos em hepatologia*. 2 ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2017.
2. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Imunossupressão no transplante hepático em adultos. Brasil, 2017.
3. Kitchens WH, Yeh H, Markmann JF. Hepatic Retransplant. What Have We Learned? *Clin Liver Dis* 2014; 18: 731–751.
4. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, et al. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2012; 12: 2797–2814.
5. Ong SC, Gaston RS. Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice. *Transplantation* 2020; 105: 484–495.
6. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. High tacrolimus intra-patient variability is associated with graft rejection, and de novo donor-specific antibodies occurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1795–1802.
7. Supelana C, Annunziato R, Schiano T, et al. The medication level variability index (MLVI) predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2014; 20: 1168–1177.
8. Baraldo M. Meltdose Tacrolimus Pharmacokinetics. *Transplant Proc* 2016; 48: 420–423.
9. Mira F dos S, Figueiredo C, Rodrigues L, et al. Tacrolimus trough intravariability in patients treated with the prolonged-Release formulation is a risk factor for acute graft rejection. *Exp Clin Transplant* 2021; 19: 910–913.
10. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transplant* 2016; 22: 1254–1258.
11. Silva P. *Farmacologia*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.
12. van der Veer MAA, Nangrahary N, Hesselink DA, et al. High Inpatient Variability in Tacrolimus Exposure Is Not Associated With Immune-mediated Graft Injury After Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 2329–2337.
13. Borra LCP, Roodnat JJ, Kal JA, et al. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2757–2763.
14. Shuker N, Van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev* 2015; 29: 78–84.
15. Sablik KA, Clahsen-Van Groningen MC, Hesselink DA, et al. Tacrolimus intra-patient variability is not associated with chronic active antibody mediated rejection. *PLoS One* 2018; 13: 1–13.
16. Hsiao M, Fernandez HE, Gjertson D, et al. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 918–922.

17. Cunha ARC da, Domingues CSB, Flavia Kelli Alvarenga Pinto, et al. *Hepatitis Virais* 2022. 2022.
18. Bzeizi KI, Abdullah M, Vidyasagar K, et al. Hepatocellular Carcinoma Recurrence and Mortality Rate Post Liver Transplantation: Meta-Analysis and Systematic Review of Real-World Evidence. *Cancers (Basel)*; 14. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.3390/cancers14205114.
19. Kim HJ, Lee J, Lee JG, et al. Clinical association between tacrolimus intra-patient variability and liver transplantation outcomes in patients with and without hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2022; 12: 1–9.
20. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 623–653.
21. Morais MC, Soares ME, Costa G, et al. Impact of tacrolimus intra-patient variability in adverse outcomes after organ transplantation. *World J Transplant* 2023; 13: 254–263.

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE
SETEMBRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DA VARIABILIDADE DOS NIVEIS DE TACROLIMO COM REJEICAO APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Pesquisador: LIANA MACHADO DE CODES FOULON

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 26124019.1.0000.5029

Instituição Proponente: REAL SOCIEDADE PORTUGUESA DE BENEF 16 DE SETEMBRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.239.834

Apresentação do Projeto:

Variabilidade nos níveis de vale (C0) de tacrolimo (VC0tacro) tem sido associada a maior risco de rejeição e perda do enxerto após transplante de órgãos sólidos, podendo ser reflexo de má-aderência ao tratamento imunossupressor. Objetivos: investigar a frequência de rejeição celular aguda (RCA) e crônica ductopenica (RCD) no pós-operatório (PO) do transplante hepático (TH) e sua associação com VC0tacro. Métodos: VC0tacro foi definida pelo desvio padrão das amostras de vale de tacrolimo analisadas em pacientes no PO de TH, no período de 6 a 24 meses. RCA e RCD foram definidas por critérios clínico-laboratoriais e/ou histológicos.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desse estudo consiste em investigar a frequência de rejeição celular aguda (RCA) e crônica ductopênica (RCD) no pós-operatório do transplante hepático de acordo com critérios bioquímicos e histológicos e sua associação com VC0tacro intra-paciente.

Não há objetivos secundários.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O risco é mínimo, relacionado a algum constrangimento por parte dos pacientes ou quebra da confidencialidade dos dados, contudo, os pesquisadores garantem sigilo em relação à identidade

Endereço: Avenida Princesa Isabel, 5º andar, nº 690, Barra Avenida

Bairro: Barra Avenida

CEP: 40.144-900

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3203-5797

Fax: (71)3203-5797

E-mail: cep@hportugues.com.br

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE
SETEMBRO



Continuação do Parecer: 6.239.834

dos participantes.

BENEFÍCIOS

Não haverá benefício direto para os participantes da pesquisa. Os benefícios indiretos baseiam-se nos conhecimentos decorrentes da pesquisa, que impactam nos cuidados pós-operatórios de transplantados de fígado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande relevância por se propor a ampliar o conhecimento literário sobre a associação da variabilidade dos níveis de tacrolimo com a rejeição ao enxerto do transplante de fígado. Esse projeto já havia sido aprovado por este CEP, neste momento trata-se de uma emenda de centro coordenador motivada pela atualização do cronograma de execução do projeto na fase da coleta de dados no prontuário justificada pela restrição imposta pelo estado de pandemia pela COVID-19.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram inseridos em conformidade no momento da primeira submissão ao CEP em novembro de 2019.

Recomendações:

Aprovado com pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerações:

- Reavaliar o capítulo que descreve o local e população de modo a contemplar o período final da coleta;
- Atualizar o projeto com o período do estudo no campo do critério de inclusão;
- Especificar o que é considerado acompanhamento regular do paciente, uma vez que esse critério está sendo considerado para definição da população;
- Avaliar o critério de inclusão que cita como participante do estudo "todos os pacientes transplantados vivos, no PO de TH, em acompanhamento regular no ambulatório de transplantes,

Endereço: Avenida Princesa Isabel, 5º andar, nº 690, Barra Avenida
Bairro: Barra Avenida **CEP:** 40.144-900
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3203-5797 **Fax:** (71)3203-5797 **E-mail:** cep@hportugues.com.br

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE
SETEMBRO



Continuação do Parecer: 6.239.834

durante os anos de 2001 a 2019, e, quando possível, os pacientes que aceitem participar da pesquisa mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido* em discordância da informação existente no Termo de Compromisso que afirma que não coube formulação do termo de consentimento por se restringir a coleta de dados em prontuário. O TCLE será ou não aplicado? Pelo informado no tópico dos Aspectos Éticos (item 5) ficou claro que a aplicação será restrita aos pacientes que ainda estejam em acompanhamento no ambulatório de transplantes, razão pela qual a especificação do padrão de regularidade se torna ainda mais necessária.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2144738_E1.pdf	19/05/2023 12:38:33		Aceito
Cronograma	adendocronogramaprojeto.pdf	19/05/2023 12:37:01	LIANA MACHADO DE CODES FOULON	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Associacao_da_variabilidade_dos_niveis_de_tacrolimo_com_rejeicao_apos_transplante_hepatico.pdf	22/11/2019 14:52:40	Maria Clara Morais	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_coleta_de_dados_em_arquivos.pdf	22/11/2019 14:50:09	Maria Clara Morais	Aceito
Outros	Termo_de_Confidencialidade.pdf	22/11/2019 14:49:18	Maria Clara Morais	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	22/11/2019 14:48:51	Maria Clara Morais	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_Concessao_dos_Dados.pdf	22/11/2019 14:48:18	Maria Clara Morais	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_Autorizacao_Institucional.pdf	22/11/2019 14:48:10	Maria Clara Morais	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_concordancia_com_projeto_de_pesquisa.pdf	22/11/2019 14:46:47	Maria Clara Morais	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_concordancia_com_o_desenvolvimento_do_projeto_de_pesquisa.pdf	22/11/2019 14:46:15	Maria Clara Morais	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_do_Pesquisador.pdf	22/11/2019 14:45:54	Maria Clara Morais	Aceito

Endereço: Avenida Princesa Isabel, 5º andar, nº 690, Barra Avenida

Bairro: Barra Avenida

CEP: 40.144-900

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3203-5797

Fax: (71)3203-5797

E-mail: cep@hportugues.com.br

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE
SETEMBRO



Continuação do Parecer: 6.239.834

Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	22/11/2019 14:29:40	Maria Clara Morais	Aceito
----------------	--------------------	------------------------	--------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 15 de Agosto de 2023

Assinado por:
Reinaldo Martinelli
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Princesa Isabel, 5º andar, nº 690, Barra Avenida

Bairro: Barra Avenida

CEP: 40.144-900

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3203-5797

Fax: (71)3203-5797

E-mail: cep@hportugues.com.br