



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

LAURA DE OLIVEIRA GUERRA

**ASSOCIAÇÃO DA VARIABILIDADE INTRA-PACIENTE DOS NÍVEIS
SÉRICOS DO TACROLIMO E REJEIÇÃO DO ENXERTO APÓS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

SALVADOR

2024

LAURA DE OLIVEIRA GUERRA

**ASSOCIAÇÃO DA VARIABILIDADE INTRA-PACIENTE DOS NÍVEIS
SÉRICOS DO TACROLIMO E 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(a): Paulo Lisboa Bittencourt

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à minha família: minha mãe Maria Claudia, meu pai Ivan e minha irmã Juliana por sempre estarem presentes e me apoiarem em todos os momentos da minha vida e por servirem de inspirações diárias para a perseverança, dedicação e disciplina para alcançar o sucesso acadêmico e pessoal.

Sou grata ao meu orientador, Dr. Paulo Lisboa Bittencourt, por me dar a honra de participar desse projeto e por toda a ajuda e norteamento na redação do trabalho. Agradeço também à Dr^a. Liana Codes e à Nayana Vaz, que auxiliaram em todo o processo de coleta de dados e análises estatísticas.

Estendo o agradecimento às colegas do Grupo de Pesquisa em Gastroenterologia e Hepatologia (GPGEH) que participaram da construção do banco de dados e pelo companheirismo no dia a dia, e ao próprio GPGEH, que forneceu oportunidades ao longo da elaboração dessa pesquisa e contribuiu de forma ímpar para o meu crescimento acadêmico.

À minha tutora, Dr^a. Glícia de Abreu, por acompanhar todos os passos desse trabalho, sempre se fazendo presente e sanando todas as dúvidas.

Por fim, agradeço aos amigos da faculdade que fornecem todo o apoio emocional e deixam a jornada mais leve, tornando-se família.

RESUMO

Introdução: O tacrolimo é o principal inibidor da calcineurina usado em regimes imunossupressores para prevenir a rejeição celular após transplante de órgãos. Estudos recentes relacionaram a variabilidade intrapaciente (IPV) do tacrolimo à ocorrência de rejeição especialmente em receptores de transplante renal. No entanto, estão disponíveis dados limitados sobre o impacto da IPV com tacrolimo nos resultados adversos após o transplante hepático (TH). **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre IPV de tacrolimo (IPV-TAC) usando diversas metodologias com rejeição aguda (RCA) e ductopênica (RCD) após TH. **Métodos:** Todos os pacientes submetidos a TH no período de janeiro de 2010 a junho de 2021 foram avaliados retrospectivamente. A IPV-TAC foi calculada para cada paciente usando média e desvio padrão (DP), coeficiente de variabilidade (CV) e tempo na faixa terapêutica (TTR). Estas medidas foram então comparadas com a RCA e RCD nos primeiros 24 meses após o TH. **Resultados:** Dos pacientes, 34 (13,9%) desenvolveram RCA e 3 (1,2%) RCD. A IPV-TAC, avaliada por DP, CV e TTR, foi de 3,0 (2,2-4,1), 37,7% (29,5%-48,0%) e 18,2% (10,5 %-26,8%), respectivamente. **Conclusão:** Em uma grande coorte de pacientes de diversas origens raciais, a IPV-TAC não foi associada a maior ocorrência de rejeição no PO de TH.

Palavras-chave: Transplante hepático, Tacrolimo, Variabilidade intrapaciente, Rejeição celular.

ABSTRACT

Background: Tacrolimus is the primary calcineurin inhibitor used in immunosuppressive regimens to prevent allograft rejection (AR) after organ transplantation. Recent studies have linked intra-patient variability (IPV) of tacrolimus with AR occurrence and reduced survival, especially in kidney transplant recipients. However, limited data are available on the impact of tacrolimus IPV on adverse outcomes after liver transplantation (LT). **Aims:** This study aimed to assess the association between tacrolimus IPV using various methodologies with acute and ductopenic AR after LT. **Methods:** All patients who underwent LT from January 2010 to June 2021 were retrospectively evaluated. Tacrolimus IPV was calculated for each patient using the mean and standard deviation (SD), coefficient of variability (CV), and time in the therapeutic range (TTR). These measures were then compared to AR within the first 24 months after LT. **Results:** Of the patients, 34 (13.9%) developed acute AR and 3 (1,2%) had ductopenic AR. Tacrolimus IPV, assessed by SD, CV and TTR, was 3,0 (2,2-4,1), 37,7% (29,5%-48,0%), and 18,2% (10,5%-26,8%), respectively. **Conclusions:** In a large cohort of patients from diverse racial backgrounds, tacrolimus IPV was not associated with acute and ductopenic AR.

Keywords: Liver transplantation, Tacrolimus, Intra-patient variability, Allograft rejection.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

C0 – Concentração vale

CHC – Carcinoma hepatocelular

CPT – Critérios de *Child-Pugh-Torcotte*

CsA – Ciclosporina

CV – Coeficiente de variabilidade

DHEF – Doença hepática em estado final

IC – Inibidores da calcinerina

IPV – *Intra-patient variability* (variabilidade intra-paciente)

IPV-TAC – Variabilidade intra-paciente dos níveis séricos do tacrolimo

MELD – *Model for endstage liver disease*

MELDNa - *Model for endstage liver disease* com sódio sérico

PO – Pós-operatório

RCA – Rejeição celular aguda

RCD – Rejeição crônica ductopênica

SD – *Standard deviation* (desvio padrão)

TAC – Tacrolimo

TDM – *Therapeutic drug monitoring* (monitorização terapêutica da droga)

TH – Transplante hepático

TTR – *Time in therapeutic range* (tempo na faixa terapêutica)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	5
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
3. REVISÃO DE LITERATURA	6
4. MÉTODOS	10
4.1 Desenho de estudo	10
4.2 Local e período	10
4.3 População do estudo	10
4.3.1 Critérios de inclusão	10
4.3.2 Critérios de exclusão	10
4.3.3 Amostra	11
4.4 Instrumento de coleta de dados	11
4.5 Coleta de dados	11
4.6 Variáveis do estudo	11
4.7 Plano de análise	12
4.8 Aspectos éticos	12
4.9 Benefícios	12
4.10 Riscos	13
5. RESULTADOS	14
6. DISCUSSÃO	17
7. CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20
APÊNDICE A – Modelo de planilha utilizada para coleta de dados	23
ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP	24

1. INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é uma alternativa terapêutica curativa para o tratamento de pacientes com cirrose hepática descompensada e carcinoma hepatocelular (CHC)¹. A maioria dos pacientes com cirrose avançada ou CHC apresenta ganho de sobrevida com o procedimento cirúrgico. A maioria das complicações associadas ao procedimento ocorrem nos primeiros 90 dias de pós-operatório (PO) e incluem: disfunção primária do enxerto, complicações técnicas vasculares e biliares, infecções e rejeição celular aguda (RCA) e crônica ductopênica (RCD) que podem levar a perda do enxerto².

O advento recente de drogas imunossupressoras mais eficazes tais como os inibidores de calcineurina (IC) - que reduzem seletivamente a síntese de interleucina 2 – foi responsável pela redução na frequência de RCA e RCD e pelo consequente aumento a sobrevida dos transplantes de órgãos sólidos nas últimas décadas². Essas drogas tem uma janela terapêutica estreita, devendo ter sua dosagem ajustada de acordo com os seus níveis séricos e o período de pós operatório (PO) do TH com o objetivo de prevenir o desencadeamento de RCA e RCD assim como o desenvolvimento de efeitos colaterais, tais como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes tipo 2, infecções oportunistas, neoplasias e alterações cosméticas indesejáveis tais como hirsutismo e hiperplasia gengival³. Os IC empregados rotineiramente no manejo dos pacientes no PO do TH são a ciclosporina (CsA) e o tacrolimo (TAC). O tacrolimo atualmente é o mais utilizado devido a sua maior eficácia na prevenção e tratamento da RCA e RCD, tendo um perfil de segurança semelhante àquele associado ao uso da ciclosporina⁴.

O efeito imunossupressor do TAC depende de sua farmacocinética, tendo sido relacionado a sua dose total de exposição. Ela habitualmente é estimada na prática clínica pelo nível sanguíneo da droga mensurado 12 horas após a exposição ao fármaco, que caracteriza a concentração de vale (C0) da droga⁵. Geralmente no TH, utiliza-se dose de tacrolimo para manter C0 entre 8-15 ng/ml, 8-12 ng/ml, 7-

10ng/ml e em torno de 5 ng/ml, respectivamente, nos primeiros 30 dias, entre 31 e 90 dias, entre 91 e 180 dias e a partir de 180 dias de seguimento PO⁶.

Apesar de estar comprovadamente associado a aumento da sobrevida do enxerto, esse fármaco mostra-se peculiar devido a sua estreita janela terapêutica e alta variabilidade inter- e intra-paciente⁴. A sua variabilidade Intra-paciente (IPV) tem sido empregada como uma ferramenta útil para identificar pacientes com risco para desfechos adversos no PO dos transplantes de órgãos sólidos, tais como RCA, RCC, perda do enxerto e óbito⁷.

A IPV pode ser calculada pela mensuração dos níveis séricos do tacrolimo, empregando como variável seu desvio padrão (SD), seu coeficiente de variabilidade (CV) ou alternativamente pelo tempo na faixa terapêutica (TTR) em um período de observação. Maior IPV pode estar associada a vários fatores incluindo alterações na biodisponibilidade da droga, comorbidade, interações medicamentosas e principalmente baixa adesão ao tratamento imunossupressor⁷.

É bem documentada na literatura a relação da variabilidade intra-paciente dos níveis séricos de tacrolimo (IPV-TAC) com desfechos negativos no transplante de rim e no TH em pacientes pediátricos. Resultados divergentes, no entanto, foram encontrados naqueles poucos estudos publicados, até o momento, sobre o impacto da IPV-TAC nos desfechos do TH em adultos, possivelmente pelo emprego de metodologias diferentes para mensuração da IPV-TAC^{5,8}. Apesar de sermos o terceiro país que mais realiza TH no mundo, não foram encontrados estudos nacionais sobre o tema e nenhum estudo na literatura que tenha avaliado IPV-TAC empregando simultaneamente o SD, CV e TTR.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL Avaliar a associação entre variabilidade da concentração sérica de tacrolimo e rejeição celular aguda (RCA) e rejeição crônica ductopênica (RCD).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Investigar a acurácia dos diferentes parâmetros empregados para avaliar variabilidade da concentração sérica de tacrolimo: desvio padrão (DP); coeficiente de variabilidade (CV) e tempo na faixa terapêutica (TTR) na predição de RCA e RCC.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O transplante hepático (TH) ou transplante ortotópico de fígado é uma alternativa terapêutica para pacientes com doença hepática em estágio final (DHEF) e/ou carcinoma hepatocelular (CHC)¹ e insuficiência hepática aguda grave. A indicação mais comum para TH por DHEF em adultos é a cirrose hepática⁹. Dentre as causas de cirrose, as mais relacionadas com indicação a transplante hepático são hepatite C crônica e cirrose alcoólica, correspondendo entre 40% a 50% dos TH¹⁰.

A avaliação de elegibilidade para TH deve ser realizada em todo indivíduo com DHEF, para reduzir a morbimortalidade desses pacientes em lista de transplante⁹. A alocação de órgãos para TH no Brasil e em grande parte do mundo se baseia em critérios de gravidade estabelecidos internacionalmente de acordo com a classificação de *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) e o escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD)¹¹. O CPT foi criado inicialmente para classificar os pacientes que seriam submetidos a ligadura de varizes esofágicas em baixo e alto risco, e foi posteriormente validado para a prática clínica de forma ampla^{11,12}. Ele leva em consideração presença de encefalopatia hepática, ascite, os valores séricos da albumina e bilirrubina total e o aumento do tempo de protrombina e, com isso, o paciente é classificado de acordo com sua pontuação no escore: A (5-6), B (7-9) e C (10-15)¹². Já o MELD é um escore matemático baseado na mensuração sérica da bilirrubina total, *International Normalized Ratio* (INR) e creatinina¹³. No Brasil, a modificação do sistema MELD com incorporação do sódio (Na) - MELD-Na - é o modelo atualmente empregado pelo Sistema Nacional de Transplantes para priorização do procedimento por gravidade de doença¹. O valor mínimo de MELD para o paciente entrar na lista de transplante é 11, porém a maioria dos centros utiliza 15 como corte para inclusão do paciente com DHEF na lista para TH¹.

Em 1963, nos Estados Unidos, foi realizado o primeiro transplante de fígado, pelo cirurgião Thomas Starzl e sua equipe, em uma criança de 3 anos com atresia biliar, que morreu no intraoperatório¹⁴. Já no Brasil, o TH foi feito pela primeira vez no ano

de 1968, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹⁵. O Brasil possui o maior sistema de saúde público de transplantes do mundo e é o segundo país que mais realiza TH²: desde 1968 já foram realizados mais de 20.000 procedimentos¹.

Os primeiros pacientes transplantados utilizavam como esquema de imunossupressão azatioprina e corticoides². Entretanto, os desfechos eram insatisfatórios e muitos procedimentos foram abandonados devido a elevada frequência de complicações técnicas e rejeição, que culminava na perda do enxerto e redução inaceitável na sobrevida¹⁶. O primeiro grande avanço na terapia imunossupressora ocorreu no ano de 1979, quando Calne e colaboradores utilizaram pela primeira vez a ciclosporina, possibilitando uma sobrevida muito maior. O atual imunossupressor de escolha, o tacrolimo, foi introduzido na prática clínica mais recentemente, no ano de 1990².

A terapia imunossupressora efetiva é essencial para alcançar melhores desfechos no TH¹⁷. Atualmente, os inibidores da calcinerina (IC) representam o pilar na imunossupressão, sendo, atualmente, a ciclosporina (CsA) e o tacrolimo (TAC) as principais drogas¹⁸. Esses medicamentos atuam a partir da diminuição da ativação das células T, através inibição da atividade fosforiladora da calcinerina, que culmina no bloqueio do fator ativador das células T, e, conseqüentemente, ativação e proliferação dos linfócitos¹⁹. Dentre os IC, o tacrolimo é a droga de escolha da maioria das equipes de transplante de órgãos sólidos incluindo fígado, já que apresenta benefícios com relação aos efeitos colaterais da ciclosporina, que incluem hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia¹⁸, hiperplasia gengival e hirsutismo¹⁹. Além disso, o TAC demonstrou aumento da sobrevida do enxerto e do paciente e redução da rejeição celular aguda quando comparado com a CsA²⁰.

Os tipos de rejeição associados ao TH são a rejeição celular aguda (RCA) e rejeição crônica ductopênica (RCD), que podem ser caracterizados de acordo com os mecanismos imunológicos subjacentes envolvidos, a sua expressão clínica e

histológica e a temporalidade^{6,16,21}. A RCA ocorre em cerca de 20 a 60% dos pacientes no PO de TH, dependendo do esquema de imunossupressão utilizado e pode ocorrer no 7º dia de PO (RCA precoce) ou de forma tardia (acima de 6 semanas de PO) com a redução da imunossupressão pela baixa adesão medicamentosa. A RCA precoce não está associada a maior risco de perda de enxerto. Pode ser assintomática ou exibir sintomas como dor em hipocôndrio direito, icterícia e prurido. O diagnóstico é baseado nos critérios histopatológicos de Banff, a partir da biópsia, e a disfunção é traduzida em elevação de transaminases, enzimas canaliculares e/ou bilirrubina²¹. O tratamento está indicado apenas para pacientes com RCA com disfunção bioquímica e moderada e grave, através do aumento da imunossupressão basal ou corticosteroides^{6,16}. Episódios recorrentes de RCA resultam em RCD, caracterizada por lesão biliar e ductopenia. A RCD é a principal causa de perda do enxerto e maior indicação para retransplante hepático²². Não responde habitualmente a terapia com corticosteroides, então o tratamento é feito pelo aumento da imunossupressão basal, a partir da elevação das doses do TAC²¹.

Apesar do tacrolimo ser eficaz na prevenção e tratamento da RCA e RCD nos pacientes no PO de TH, essa droga mostra-se peculiar devido a sua estreita janela terapêutica com grande variabilidade inter e intra-paciente⁴. Isso culmina em uma linha tênue entre valores supra e infra terapêuticos, que podem causar efeitos tóxicos e rejeição, respectivamente²³. As concentrações de vale ideais de TAC nos primeiros meses de transplante varia de 8-12ng/ml, 7-10ng/ml e em torno de 5ng/ml em 3 meses, 6 meses e após 6 meses de PO, respectivamente⁶. Então, devido a essas características farmacocinéticas, o TAC é elegível para o monitoramento terapêutico da droga ou *therapeutic drug monitoring* (TDM) através das dosagens de seus níveis séricos de vale (C0), mensuração realizada cerca de 12 horas após administração oral do fármaco, quando seus níveis encontram-se estabilizados, para ajustar a dose de acordo com a resposta do indivíduo ao tratamento⁴.

A variabilidade intra-paciente ou *Intra-patient Variability* (IPV) é definida como a variação dos níveis séricos de um medicamento durante determinado período, sem alteração na dosagem³. Diferentemente do TDM, é capaz de avaliar as flutuações

dos níveis de C0 através do tempo e a variação com relação à média, ou seja, não limita a perspectiva em só um valor, tornando o ajuste da dosagem individualizada mais efetivo. A IPV ocorre por diversos fatores como interação da droga com alimentos, medicamentos e doenças, além da baixa adesão, sendo esse o principal fator. Essa medida pode ser útil para identificar pacientes com risco de desenvolver desfechos negativos como RCA, RCD e perda do enxerto, sendo bem documentada a relação entre a variabilidade intra-paciente dos níveis séricos de tacrolimo (IPV-TAC) e rejeição no transplante renal e no transplante hepático pediátrico. Entretanto, não existe consenso sobre o impacto da IPV-TAC no TH em adultos^{7,23}. Alguns cálculos foram propostos para avaliar a IPV-TAC, dentre esses, o mais utilizado é o coeficiente de variabilidade (CV). Há, também, o desvio padrão ou *standard deviation* (SD) e o tempo na faixa terapêutica ou *time in therapeutic range* (TTR)²³.

O SD avalia o padrão distribuição dos resultados das dosagens com relação à média, já o CV é uma medida estatística para o grau de variação, calculada dividindo o desvio padrão pela média³. Em contrapartida, o TTR pode ser calculado pelo método de Roosendall²⁴, e representa o tempo em que os valores dos níveis séricos do tacrolimo estiveram dentro da faixa terapêutica recomendada no período do PO do TH⁷.

A hipótese da relação entre IPV-TAC e rejeição já foi testada em pacientes em PO de transplante renal, sendo que a maioria dos trabalhos comprovaram a variabilidade dos níveis séricos desse imunossupressor como fator de risco^{25,26}. Até o momento, alguns estudos que buscaram testar essa hipótese no PO de TH foram publicados. Supelana *et al.*⁸ e Del Bello *et al.*²⁷ descreveram associação entre maior IPV-TAC e RCA, enquanto Van der Veer *et al.*⁵ não encontraram semelhante relação. Essa disparidade é devida, provavelmente, aos diferentes parâmetros para calcular a IPV-TAC, por isso, nesse estudo, utilizaremos os 3 métodos (DP, CV e TTR).

4. MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

O estudo em questão é observacional e longitudinal, tratando-se de uma coorte retrospectiva, com análise de dados secundários coletados de prontuários dos pacientes do programa de TH do Hospital Português da Bahia (Salvador, Brasil).

4.2 Local e período

O estudo foi realizado no Hospital Português da Bahia (Salvador, Brasil). Sendo elaborado entre junho de 2022 a junho de 2023, e o período que engloba a seleção de pacientes, de acordo com a admissão hospitalar, abrange janeiro de 2010 a junho de 2021.

4.3 População do estudo

A população selecionada consiste nos pacientes submetidos a TH, 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 junho de 2021, no Hospital Português da Bahia (Salvador, Brasil). A amostra é de $n = 245$ pacientes.

4.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes submetidos a transplante de fígado que tenham sobrevivido por mais de 30 dias pós transplante.
- Pacientes em uso de Tacrolimo

4.3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes que tenham sido submetidos a retransplante hepático.
- Pacientes com dados insuficientes.

4.3.3 Amostra

A amostra do estudo é não probabilística de conveniência.

4.4 Instrumento de coleta de dados

Para analisar os níveis séricos de tacrolimo e a ocorrência ou não de RCA e RCD nos pacientes participantes do estudo, foram obtidos dados de prontuário. Foram coletadas, também, informações a respeito de características do paciente (idade na época do transplante e sexo) da doença hepática de base como etiologia da doença, tipo de diagnóstico, data do procedimento e ocorrência de complicações, retransplante e óbito. Foi utilizada planilha elaborada no Microsoft Excel®, versão 2016 para a realização da coleta dos dados em questão. Ver apêndice A.

4.5 Coleta de dados

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, foi realizada a coleta dos dados de pacientes, contidos em prontuários físicos e eletrônicos, através dos sistemas Track e Tasy, alocados no Hospital Português da Bahia, a fim de agrupar dados dos pacientes submetidos a TH na instituição. As informações obtidas foram distribuídas em uma planilha, em computador pessoal, contendo: a identificação dos pacientes alocadas nas linhas e as variáveis do estudo, nas colunas da tabela. Esse processo se deu ao longo dos meses de julho de 2022 a julho do ano 2023, durante os dias úteis da semana.

4.6 Variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram: 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 1-3 meses, 3-6 meses e 6 meses e 2 anos pós-TH, presença de (RCA) e/ou rejeição

crônica ductopênica (RCD). Para o cálculo da IPV-TAC serão usadas as seguintes fórmulas:

- a) Valores de média e desvio padrão (DP) dos níveis de C0 de TAC, utilizando todas as concentrações aferidas após 30 dias de TH.
- b) Coeficiente de variação (CV), calculado de acordo com a fórmula $CV (\%) = \sigma/\mu$, onde σ é o desvio padrão e μ é a média dos níveis de C0 de TAC de todas as amostras disponíveis do indivíduo.
- c) Tempo na faixa terapêutica (TTR), calculado pelo método Rosendaal²⁴.

Para esse estudo, valores séricos de TAC dos dias 31 a 720 de PO-TH foram utilizados.

4.7 Plano de análise

Os dados foram digitados em banco de dados Microsoft Excel para posterior exportação para SPSS versão 14 para a análise estatística. As variáveis categóricas foram descritas como número absoluto e percentagem e as contínuas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, a depender da distribuição ser ou não normal. Foram analisadas através do teste de qui-quadrado ou teste de Fisher, quando apropriado, e as variáveis contínuas pelo teste t de Student ou Mann-Whitney. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

4.8 Aspectos éticos

O presente estudo foi 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 sob o CAAE 26124019.1.0000.5029 e pelo Parecer 3.837.878.

4.9 Benefícios

A partir dessa pesquisa, as informações coletadas a respeito da IPV-TAC no TH, utilizando os diferentes critérios propostos na literatura médica, e sua associação

com RCA e RCD irão contribuir para elucidar a validade no nosso meio da IPV-TAC como preditora de maior risco para a ocorrência de rejeição após o TH.

4.10 Riscos

O estudo apresenta risco mínimo de exposição das informações dos pacientes participantes. De maneira a reduzir ou eliminar tal risco, não foram divulgadas informações que possam violar a privacidade dos indivíduos, como nome do paciente e data de nascimento ou idade. Os dados foram armazenados em planilha virtual de acesso único dos pesquisadores e após um período de no máximo cinco anos, serão excluídos da base de dados.

5. RESULTADOS

O estudo avaliou 245 pacientes. Desses, 185 (75,5%) foram do sexo masculino, tendo uma média de idade de 52,4 ±12,3 anos. Os dados demográficos e clínicos peri-operatórios e pós-operatórios dos pacientes estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos participantes dos pacientes submetidos a transplante hepático de janeiro de 2010 a junho de 2021.

Variáveis	Total (n=245)
Sexo	
Masculino	185 (75,5%)
Feminino	60 (24,5%)
Idade no TH	52,4 ± 12,3
Etiologia da doença hepática	
Hepatite Viral	107 (47,3%)
Doença Alcólica	58 (23,7%)
Criptogênica	23 (9,4%)
Colestase	18 (7,3%)
Hepatite Autoimune	17 (6,9%)
DHGNA	13 (5,3%)
Outras causas	9 (3,7%)
Diagnóstico de carcinoma hepatocelular	97 (39,6%)
Óbito	51 (20,8%)
Rejeição do enxerto	
RCA	34 (13,9%)
RCD	3 (1,2%)
IPV-TAC	
Desvio padrão	3,0 (2,2-4,1)
Coeficiente de variabilidade	37,7% (29,5%-48,0%)
Tempo na faixa terapêutica	
31-90 dias após TH	9,1% (0,0%-50,0%)
91-180 dias após TH	0,0% (0,0%-50,0%)
181-720 dias após TH	14,3% (0,0-25,9%)
31-720 dias após TH	18,2% (10,5%-26,8%)

Fonte: Própria autora TH, transplante hepático; RCA, rejeição celular aguda; RCD, rejeição crônica ductopênica; IPV-TAC, variabilidade intra-paciente dos níveis séricos de tacrolimo.

A principal etiologia da doença hepática nos pacientes transplantados foi hepatite viral (47,3%), seguido por cirrose alcoólica (23,7%). Além disso, 97 (39,6%) pacientes foram transplantados com diagnóstico de CHC.

Com relação à rejeição do enxerto, 34 (13,9%) pacientes foram diagnosticados com RCA e 3 (1,2%) pacientes com RCD. Dessa forma, o valor de RCD foi pequeno na presente amostra, impedindo que análises inferenciais fossem realizadas.

A mediana do DP e CV, analisando todos os pacientes no PO de TH, foram de 3,0 (2,2-4,1) e 37,7% (29,5%-48,0%), respectivamente. A distribuição do TTR entre 31-90 dias, 91-180 dias e 181-720 dias após TH foram, respectivamente, de 9,1% (0,0%-50,0%), 0,0% (0,0%-50,0%) e 14,3% (0,0%-25,9%) e durante todo o período de acompanhamento, 720 dias, foi de 18,2% (10,5%-26,8%).

Ao analisar os prováveis fatores associados a RCA, com base em dados epidemiológicos e IPV-TAC, não foi percebido associação entre DP, CV e TTR com RCA. A análise da curva ROC para avaliar a acurácia das diferentes formas de cálculo de IPV-TAC e rejeição não foi realizada devido à ausência de associação entre essas. Ver a Tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Associação de variáveis clínicas com a ocorrência ou não de RCA no PO de TH, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre 2010 e 2021.

Variáveis	Sem RCA (n=209)	Com RCA (n=34)	p
Idade no TH	52,3 ± 12,0	52,1 ± 13,7	0,90*
Sexo masculino	161 (76,3%)	24 (70,6%)	0,31*
Óbito	43 (20,6%)	7 (20,6%)	0,577*
IPV-TAC			
Desvio padrão	2,95 (2,1-4,0)	3,38 (2,1-4,8)	0,910**
Coeficiente de variabilidade	37,4 (29,5-47,5)	38,1 (27,7-51,3)	0,530**

Tabela 2. Associação de variáveis clínicas com a ocorrência ou não de RCA no PO de TH, no Hospital Português de Salvador, Bahia, entre 2010 e 2021.

Variáveis	Sem RCA (n=209)	Com RCA (n=34)	p
Tempo na faixa terapêutica			
31-90 dias após TH	12,5 (0,0-50)	0,0 (0,0-28,5)	0,348**
91-180 dias após TH	0,0 (0,0-50)	0,0 (0,0-45,8)	0,980**
181-720 dias após TH	14,2 (0,0-25)	20 (0,0 – 33,3)	0,300**
31-720 dias após TH	18,1 (10-27,2)	16,6 (12,5-23,0)	0,564**

Fonte: própria autora.

TH, transplante hepático; RCA, rejeição celular aguda; IPV-TAC, variabilidade intra-paciente dos níveis séricos de tacrolimo.

*Teste T-Student;

** Teste de Mann-Whitney.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, não foi possível estabelecer uma associação entre a IPV-TAC e RCA, empregando SD, CV, TTR. Adicionalmente, não foi possível avaliar a correlação entre IPV-TAC e RCD pelo pequeno número de pacientes que tiveram este desfecho.

Até o momento, poucos estudos, a maioria em crianças, avaliaram correlação entre IPV-TAC e rejeição após o TH. Os autores empregaram diferentes metodologias para avaliar IPV-TAC, incluindo SD²⁸⁻³¹ e CV³². Grande parte desses estudos, realizados em pacientes pediátricos submetidos a TH, encontraram associação entre IPV-TAC e RCA. Ademais, dados mais divergentes foram descritos em adultos^{5,8,27,33-36}, sendo que apenas três estudos, envolvendo pequeno número de pacientes, associaram maior risco de RCA com IPV-TAC, empregando SD⁸, CV²⁷ e TTR³⁶. Por outro lado, Van Der Veer et al, ao analisarem um número maior de pacientes, sendo, inclusive, a maior amostra estudada sobre o tema, demonstraram resultados semelhantes ao do presente estudo⁵. Salientamos que a falta de correlação entre IPV-TAC e RCA não foi devido a menor flutuação de IPV-TAC, mensurada por SD, CV ou TTR, uma vez que a média ou mediana dos diferentes métodos para mensuração de IPV-TAC foi semelhante ou superior àquela descrita em estudos prévios^{5,8,27,33-36}.

Por outro lado, encontramos uma prevalência de RCA menor do que aquela observada na maioria dos estudos previamente publicados, demonstrando que poucos pacientes tiveram o desfecho rejeição, independentemente do IPV-TAC. Esse achado indica que, possivelmente, outros fatores estão associados a ocorrência de RCA e/ou RCD no nosso meio, tais como a etiologia da doença hepática, desnutrição, etnicidade, malignidade ou infecções.

Além disso, demonstramos que a dosagem de IPV-TAC, independentemente da metodologia empregada, não se correlaciona com maior risco de rejeição no pós-operatório do TH em adultos, diferentemente do que se observa no transplante de rim. O enxerto no TH possui maior tolerância a reações aloimunes celular e humoral e,

portanto, um menor nível basal de imunossupressão é necessário para prevenção dos eventos de rejeição, diminuindo o risco de RCA quando comparado com o renal, evidentemente mais sensível³⁷. Ademais, os diferentes protocolos de imunossupressão empregados podem estar relacionados às diferenças entre os estudos.

Algumas limitações devem ser consideradas no estudo, principalmente devido ao seu desenho retrospectivo. A coleta foi realizada em prontuário físico e eletrônico, muitas vezes com dados faltantes e mensuração sérica do tacrolimo espaçadas. Além disso, a pandemia do COVID-19 pode ter impactado na perda de seguimento de alguns pacientes, especialmente devido à dificuldade de acesso ao ambulatório de TH do hospital nesse período. Ainda assim, acreditamos que nosso achado é relevante, uma vez que representa a segunda maior casuística da literatura, onde foram utilizados, simultaneamente, três cálculos para IPV-TAC. Dessa forma, observamos que o tacrolimo é um imunossupressor eficaz na prevenção desses desfechos, mesmo apresentando alta variabilidade intra-paciente. Por fim, outros fatores de risco deverão ser investigados em estudos futuros, avaliando sua possível associação com a ocorrência de rejeição no PO em pacientes submetidos ao TH.

7. CONCLUSÃO

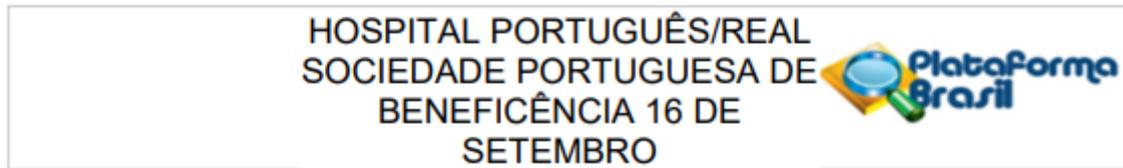
Diante dos resultados do estudo, não foi percebida associação entre IPV-TAC e RCA e/ou RCD. Possivelmente o PO de TH é menos sensível à flutuação dos níveis séricos desse imunossupressor, quando comparado com transplante renal. Portanto, tacrolimo é uma opção segura para a imunossupressão no PO de TH, no que tange à ocorrência de rejeição, entretanto, ainda se faz necessária a monitorização da C0 para evitar concentrações supra terapêuticas. Dessa forma, conclui-se que outros fatores como etiologia da doença hepática, etnicidade, malignidade, infecções e desnutrição estão mais bem relacionadas a esse desfecho, sendo importante que as equipes de acompanhamento ambulatorial considerem esses aspectos na investigação, manejo e acompanhamento de pacientes submetidos ao TH.

REFERÊNCIAS

1. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transplant*. 2016;22(9):1254–8.
2. Meirelles Júnior RF erreir., Salvalaggio P, Rezende MB run. de, Evangelista AS, Guardia BD ell., Matielo CE duard. L, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149–52.
3. Shuker N, Van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev [Internet]*. 2015;29(2):78–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2015.01.002>
4. Kirubakaran R, Stocker SL, Hennig S, Day RO, Carland JE. Population Pharmacokinetic Models of Tacrolimus in Adult Transplant Recipients: A Systematic Review [Internet]. Vol. 59, *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing; 2020. 1357–1392 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00922-x>
5. van der Veer MAA, Nangrahary N, Hesselink DA, Erler NS, Metselaar HJ, van Gelder T, et al. High Inpatient Variability in Tacrolimus Exposure Is Not Associated With Immune-mediated Graft Injury After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(11):2329–37.
6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. 2017 p. 1689–99.
7. Schumacher L, Leino AD, Park JM. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: A multiorgan perspective. Vol. 41, *Pharmacotherapy*. 2021. 103–118 p.
8. Supelana C. Medication Level Variability Index Predicts Rejection, Possibly Due to Nonadherence, in Adult Liver Transplant Recipients. *Liver Transplant [Internet]*. 2014;20(10):1153–285. Available from: <https://doi.org/10.1002/lt.23930>
9. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–85.
10. Ahmed A, Keeffe EB. Current Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2007;11(2):227–47.
11. Ministerio da Saude. Doença Hepática. *Man Perícia Médica*. 2004;5.
12. Surg TJ, Portal AC. Pugh RN et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):1971–4.
13. Fox AN, Brown RS. Is the Patient a Candidate for Liver Transplantation? *Clin Liver Dis [Internet]*. 2012;16(2):435–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.014>
14. STARZL TE. Transplantation of the liver. *Ann Surg*. 1978;188(2):129–38.

15. Bacchella T, Machado MCC. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. *Transplant Proc.* 2004;36(4):929–30.
16. Bittencourt PL, Farias AQ, Dutra MMD, Bastos J. Drogas Imunosupressoras e Esquemas De Imunossupressão No Tansplante De Órgãos Sólidos. In: *Farmacologia.* 8th ed. 2010. p. 535–40.
17. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O’Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Vol. 102, *Transplantation.* 2018. 727–743 p.
18. Adam R, Hoti E. Liver transplantation: The current situation. *Semin Liver Dis.* 2009;29(1):3–18.
19. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity—What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis [Internet].* 2020;27(1):56–66. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.006>
20. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinou E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: Relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol.* 2013;58(2):262–70.
21. Bittencourt PL, Zollinger CC, Lopes EP de A. *Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia.* 2nd ed. São Paulo: Manole; 2017.
22. Kitchens WH, Yeh H, Markmann JF. Hepatic Retransplant. What Have We Learned? *Clin Liver Dis [Internet].* 2014;18(3):731–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2014.05.010>
23. Coste G, Lemaitre F. The Role of Intra-Patient Variability of Tacrolimus Drug Concentrations in Solid Organ Transplantation: A Focus on Liver, Heart, Lung and Pancreas. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):0–10.
24. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJM, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236–9.
25. Gonzales HM, McGillicuddy JW, Rohan V, Chandler JL, Nadig SN, Dubay DA, et al. A comprehensive review of the impact of tacrolimus inpatient variability on clinical outcomes in kidney transplantation. Vol. 20, *American Journal of Transplantation.* 2020. 1969–1983 p.
26. Whalen HR, Glen JA, Harkins V, Stevens KK, Jardine AG, Geddes CC, et al. High Inpatient Tacrolimus Variability Is Associated with Worse Outcomes in Renal Transplantation Using a Low-Dose Tacrolimus Immunosuppressive Regime. *Transplantation.* 2017;101(2):430–6.
27. Arnaud Del Bello, Nicolas Congy-Jolivet, Marie Danjoux, Fabrice Muscari, Laurence Lavayssière, Laure Esposito, Anne-Laure Hebral, Julie Bellière NK. High tacrolimus intra-patient variability is associated with graft rejection, and de novo donor-specific antibodies occurrence after liver transplantation. 2018;1(1):10–4.

28. Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant*. 2008;12(1):67–72.
29. de Oliveira JTP, Kieling CO, da Silva AB, Stefani J, Witkowski MC, Smidt CR, et al. Variability index of tacrolimus serum levels in pediatric liver transplant recipients younger than 12 years: Non-adherence or risk of non-adherence? *Pediatr Transplant*. 2017;21(8):1–6.
30. Shemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, Mazariegos G V., Alonso EM, Venick RS, et al. The Medication Level Variability Index (MLVI) Predicts Poor Liver Transplant Outcomes: A Prospective Multi-Site Study. *Am J Transplant*. 2017;17(10):2668–78.
31. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manlihot C, Dipchand AI, Hebert D, Ng VL, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant*. 2010;14(8):968–75.
32. Defrancq C, De Wilde N, Raes A, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M, et al. Intra-patient variability in tacrolimus exposure in pediatric liver transplant recipients: Evolution, risk factors, and impact on patient outcomes. *Pediatr Transplant*. 2019;23(3):1–7.
33. Rayar M, Tron C, Jézéquel C, Beaurepaire JM, Petitcollin A, Houssel-Debry P, et al. High Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in the Early Period after Liver Transplantation Is Associated with Poorer Outcomes. Vol. 102, *Transplantation*. 2018. 108–114 p.
34. Dopazo C, Bilbao I, García S, Gómez-Gavara C, Caralt M, Campos-Varela I, et al. High inpatient variability of tacrolimus exposure associated with poorer outcomes in liver transplantation. *Clin Transl Sci*. 2022;15(6):1544–55.
35. Kim HJ, Lee J, Lee JG, Joo DJ, Kim MS. Clinical association between tacrolimus intra-patient variability and liver transplantation outcomes in patients with and without hepatocellular carcinoma. *Sci Rep [Internet]*. 2022;12(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20636-3>
36. Davis S, Gralla J, Klem P, Stites E, Wiseman A, Cooper JE. Tacrolimus Inpatient Variability, Time in Therapeutic Range, and Risk of de Novo Donor-Specific Antibodies. *Transplantation*. 2020;104(4):881–7.
37. Cheng EY. The Role of Humoral Alloreactivity in Liver Transplantation: Lessons Learned and New Perspectives. *J Immunol Res*. 2017;2017.

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DA VARIABILIDADE DOS NÍVEIS 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 clinico-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