

IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com a expressão "Liver Transplantation"[Mesh] AND "Immunosuppression"[Mesh]. Da busca, realizada em 01 de março de 2010 e limitada a artigos em humanos e na população pediátrica (0 a 18 anos), resultaram 451 artigos dos quais 64 relacionavam imunossupressão em transplantes pediátricos. Desses, a maioria enfocava aspectos conceituais da imunossupressão. Quando a busca foi dirigida para metanálise ou ensaio clínico randomizado e controlado, foram detectadas 15 referências, 12 anteriores a 2000 e somente 4 relacionadas aos medicamentos abordados neste protocolo. Esta busca foi repetida na base de dados Embase, mas não foram identificados outros artigos além daqueles relevantes já identificados no Medline/Pubmed. Além disso, foram incluídos na revisão artigos não indexados e livros-textos de Hepatologia e Gastroenterologia Pediátrica.

O livro UpToDate, versão 17.3, disponível no site www.uptodateonline.com, também foi consultado.

2. INTRODUÇÃO

No Brasil, realizaram-se, em 2009, 177 transplantes de fígado em doentes de até 18 anos de idade e, também relativamente a esta faixa etária, forneceram-se 773.420 unidades de imunossupressores, sendo 75,64% de tacrolimo.

Os avanços no desenvolvimento da terapia imunossupressora causaram impacto significativo nos resultados dos transplantes, tanto na longevidade dos enxertos quanto na dos pacientes. Os princípios gerais da imunossupressão de crianças transplantadas são semelhantes aos de adultos. Os pacientes pediátricos são propensos a respostas imunológicas mais intensas(1).

Inexiste consenso sobre o regime ideal de imunossupressão(2). Mesmo com os recursos terapêuticos atuais, ainda se observam rejeição aguda em uma alta percentagem de pacientes transplantados, variando de 20% a 80%, e rejeição crônica em cerca de 5% a 10% dos casos(3-5).

Dados de 38 centros norte-americanos que realizaram transplantes de fígado em crianças mostraram que 528 dos 1.092 (48,4%) pacientes apresentaram pelo menos um episódio de rejeição aguda(5). Na análise multivariada dos fatores que influenciaram os episódios de

rejeição, a imunossupressão adotada após o transplante foi o fator mais importante. Tacrolimo foi associado a uma taxa menor de rejeição comparativamente a ciclosporina (44,9% versus 64,3%). O esquema de imunossupressão inicial não influenciou a sobrevida em até 3 anos, tanto do enxerto como do paciente. Rejeição crônica foi observada em 5,8% dos casos, e rejeição resistente a esteróides, em 11,2%(5).

A rejeição ao enxerto envolve uma grande variedade de células: leucócitos T citotóxicas (CD8+), células T auxiliares (CD4+), macrófagos e plasmócitos. Na grande maioria dos episódios de rejeição as células T são as principais envolvidas. Forma-se uma cascata de eventos que culmina na expansão clonal de células efetoras e de anticorpos que causam a deterioração dos enxertos se a reação não for controlada adequadamente pelos imunossupressores. O processo completo que conduz à ativação do linfócito T requer sinais externos em receptores localizados na membrana das células. Ao iniciar a resposta imune, os antígenos presentes no enxerto são captados e processados pelas células que os apresentam os antígenos aos receptores das células

T.(6-8)

Considera-se como primeiro sinal o reconhecimento das moléculas HLA pelo receptor da célula T. Há, então, a ativação de uma série de proteínas que, por sua vez, ativam as vias bioquímicas efetoras. O segundo sinal importante para a ativação celular completa da célula T é reconhecido pela coestimulação de moléculas com seus "encaixes". A coordenação dos sinais intracelulares que ocorrem após a exposição aos antígenos e a união com as moléculas coestimuladoras ainda não está completamente elucidada. Sabe-se que é necessária a ativação produzida por proteínas regulatórias (as citocinas) do tipo interleucina 2 (IL-2). A interação da IL-2 com seu receptor estimula tanto a divisão celular (a célula T passará da fase G0 do ciclo celular para a fase ativada G1) quanto a expansão clonal das células auxiliares e citotóxicas. O terceiro sinal ocorre quando as citocinas são encaixadas nos seus receptores e passam a emitir os sinais de transdução para o núcleo das células. Estes sinais passam pela proteína conhecida como mTOR (Mammalian target of rapamycin) e ativam sistemas enzimáticos importantes para a progressão das células da fase G1 para a fase S da síntese de DNA. O conhecimento dessa cascata de ativação, com a destruição celular cíclica que determina, e do sítio de ação dos fármacos imunossupressores é importante para a correta terapia da rejeição.(6-8)

3 . CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Z94.4 Transplante hepático

4. DIAGNÓSTICO

Todos os pacientes que se submetem a transplante hepático devem receber terapia imunossupressora. Os objetivos da imunossupressão após o transplante de fígado são evitar e controlar a rejeição, prevenindo a lesão e a perda do enxerto.

A rejeição ao enxerto em pacientes transplantados hepáticos pode ser dividida em rejeição aguda e crônica. A rejeição aguda é a forma mais comum de rejeição ao enxerto e pode ser reversível, enquanto a rejeição crônica é geralmente irreversível e costuma ser precedida por episódios de rejeição aguda não resolvidos com o tratamento.

4.1. REJEIÇÃO AGUDA

Na população pediátrica, a rejeição aguda é menos frequente em lactentes (20% - 47%) do que em crianças mais velhas (aproximadamente 50%).(9-10) Atualmente, é responsável por perda do enxerto em menos de 10% dos casos.

Diagnóstico clínico

A rejeição aguda ocorre geralmente nas primeiras semanas após o transplante, mas pode se manifestar em qualquer período após o procedimento. As manifestações clínicas são variáveis, desde aumentes até presença de icterícia, febre e dor abdominal de grande intensidade.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Frequentemente há alteração de enzimas hepatobiliares (gama-glutamilttransferases e aminotransferases) e hiperbilirrubinemia. O hemograma pode apresentar leucocitose e eosinofilia.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Os critérios diagnósticos da rejeição aguda e de sua gravidade são essencialmente histológicos. Suas bases foram definidas em reuniões de consenso conhecidas como Critérios de Banff(11). O índice Banff de atividade/intensidade da rejeição gradua o processo em 3 graus (leve, moderado e grave) e, apesar de não ter sido validado para pacientes pediátricos, apresenta indiscutível utilidade prática. Nos casos de rejeição leve, há, no fígado, discreto infiltrado inflamatório com alterações limitadas a poucos espaços portais; nos casos de rejeição moderada, as alterações se estendem para a maioria dos espaços portais; nos de rejeição grave, além disso, observam-se inflamação perivenular que se estende ao parênquima e necrose de hepatócitos.

4.2. REJEIÇÃO CRÔNICA

A prevalência de rejeição crônica em crianças é inferior a 10% dos transplantados de fígado(9). O curso clínico é variável e inclui desde a ausência de sintomas até o desenvolvimento de manifestações relacionadas à isquemia progressiva dos ductos biliares e dos hepatócitos.

Diagnóstico clínico

Na fase inicial, pode ser indistinguível da rejeição aguda. É caracterizada pela colestase progressiva devido a ductopenia. Ocorre geralmente no primeiro ano após o transplante.

Diagnóstico laboratorial

As principais alterações laboratoriais no início do processo estão associadas à elevação das bilirrubinas séricas e das enzimas que expressam colestase. Posteriormente haverá comprometimento das funções de síntese do enxerto.

Diagnóstico histológico

O diagnóstico se baseia na avaliação histológica. O desaparecimento dos ductos biliares interlobulares (vanishing bile duct syndrome) em 50% ou mais dos espaços portais, em amostra histológica que contenha no mínimo 20 desses espaços, é a característica histológica mais marcante da rejeição crônica(12).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento, para recebimento dos medicamentos imunossupressores, os pacientes pediátricos (até 18 anos) submetidos a transplante hepático, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade a algum dos medicamentos preconizados.

7. TRATAMENTO

A tendência atual é seguir a estratégia de combinar medicamentos visando diminuir seus efeitos adversos individualmente e oportunizar o bloqueio da ativação imune por diferentes mecanismos de ação. Assim, as doses de cada fármaco poderão ser reduzidas abaixo do nível tóxico tanto na indução quanto na manutenção do tratamento. Em termos gerais, na grande maioria dos programas de transplantes, a indução da imunossupressão após os transplantes é estabelecida com um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) associado a corticosteroide endovenoso (EV) em altas doses que serão reduzidas progressivamente, em 7 a 10 dias. Para a manutenção, o grande desafio é assegurar imunossupressão sem exagerar nas doses dos medicamentos, minimizando as consequências do uso a longo prazo.

O número de ensaios clínicos randomizados (ECR) relacionados aos efeitos de imunossupressão em crianças transplantadas de fígado é muito reduzido e com número pequeno de pacientes.(5,13-15) Não existem ECR bem delineados que possam assegurar diferenças de efetividade de um ou de outro esquema de tratamento imunossupressor, especialmente no que diz respeito à segurança a longo prazo (sobrevida do enxerto ou do paciente). As considerações a seguir foram baseadas na experiência (séries de casos) da grande maioria dos centros transplantadores.(5,6,16,17)

De uma maneira simplificada, podem-se classificar os imunossupressores em dois grandes grupos: 1) os específicos para células T, agindo seja por inibição de função (ciclosporina, tacrolimo) ou pela redução do número celular (anticorpos anti-receptor IL-2, globulina antitimócitos); e 2) os agentes terapêuticos que agem de maneira inespecífica (corticosteróides, azatioprina e micofenolato).

Tratamento da rejeição aguda

O tratamento da rejeição aguda é baseado nos critérios de gravidade de Banff (ver item Diagnóstico). Nos casos de rejeição celular aguda leve, o controle da situação é realizado, geralmente, com o aumento dos níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina. Quando a rejeição é moderada/grave, são utilizadas altas doses de corticosteróides e, quando a rejeição é do tipo resistente, o esquema terapêutico poderá ser triplo, com a inclusão de micofenolato ou azatioprina.

A rejeição aguda é, em geral, de fácil controle.

É menos comum em lactentes (aproximadamente 20% a 47%)(9,10) e mais frequente em crianças mais velhas (aproximadamente 50%)(9). Atualmente é responsável por perda do enxerto em menos de 10% dos casos. Inexiste consenso sobre qual a melhor alternativa medicamentosa, mas a grande maioria dos esquemas contempla:

- administração em bolus de altas doses de metilprednisolona, 10-20 mg/kg/dia, por via intravenosa em 3 dias consecutivos, seguido por prednisona (via oral) com redução gradual da dose.
- elevação das doses de inibidor de calcineurina (caso o nível sanguíneo esteja baixo); ou
- substituição por tacrolimo nos pacientes que estão medicados com ciclosporina.

O controle da rejeição aguda pode ser monitorado pela avaliação bioquímica. Inexiste consenso sobre a realização de biópsia hepática para acompanhar a evolução.

No tratamento da rejeição aguda recorrente adiciona-se micofenolato.

Tratamento da rejeição crônica

Os pacientes pediátricos respondem relativamente bem ao aumento das doses dos imunossupressores, assim como à adição de micofenolato e à substituição de ciclosporina por tacrolimo. A falta de resposta indica a necessidade imperiosa de retransplante.

Imunossupressores inibidores da calcineurina: ciclosporina e tacrolimo (TAC)

São agentes imunossupressores de primeira linha. Após os transplantes, são utilizados inicialmente em associação com os corticosteróides na indução e, posteriormente, na manutenção a longo prazo. O esquema de administração varia ao longo da vida do indivíduo transplantado. Os medicamentos inibidores da calcineurina agem a partir da sinalização dos receptores das células T mediante a formação de complexos com as proteínas receptoras (ciclofilina para a ciclosporina e FK-BP para o TAC). Os complexos imunofilina-fármaco inibem a atividade fosfatásica da calcineurina e impedem a defosforilação do fator nuclear da célula T ativada. Ambas apresentam toxicidade semelhante no tocante à gravidade e à incidência de nefrotoxicidade, hipertensão arterial e neurotoxicidade.(13,14,18,19)

CICLOSPORINA

A ação principal da ciclosporina é o bloqueio dos efeitos das células T sem causar mielossupressão ou inibir a imunidade dirigida contra organismos bacterianos. O local da ação da ciclosporina é o citoplasma onde é feita a ligação com um receptor proteico da família das imunofilinas, a ciclofilina. Para que haja a reação de isomerização das pontes de ligação peptídica, necessária a presença de ciclofilina. Essa atividade é interrompida quando a ciclofilina se junta à ci-

ciclosporina. Este complexo liga-se, então, à calcineurina e inibe a expressão de vários fatores que são críticos para a ativação da célula T. A ciclosporina age sobre os linfócitos T auxiliares e sobre os citotóxicos bloqueando a produção de IL-2 e de outras citocinas (IL-1, IL-3, IFN-gama). A inibição da atividade de IL-2 é especialmente importante e está associada à redução de resposta a antígenos HLA-I e II que são fundamentais para desencadear a cascata da rejeição. Haverá, então, um efeito redutor na ativação e na proliferação dos linfócitos.(7)

O metabolismo da ciclosporina ocorre primariamente no fígado, no sistema enzimático citocromo P450, e gera mais de 17 metabólitos. Após a biotransformação no fígado, a maior parte de ciclosporina é excretada pela bile e uma pequena porção é reabsorvida, estabelecendo, assim, um ciclo enterohepático. A meia-vida do medicamento é variável de paciente para paciente, sendo, em geral, de aproximadamente 15 horas (variação de 10-40 horas. Sua biodisponibilidade geralmente se situa entre 20% e 50% da dose oral, já a administração endovenosa contínua produz níveis sistêmicos mais constantes. Uma vez absorvida, a ciclosporina se distribui no sangue nos componentes hidrofóbicos: 50% se liga a eritrócitos, 10% aos leucócitos e 40% a lipoproteína. Considerando que a eliminação da ciclosporina depende da atividade do citocromo P450, ela será modificada segundo a função do enxerto.(7)

TACROLIMO (TAC)

A estrutura química é de um composto hidrofóbico, virtualmente insolúvel em água e pouco absorvido no trato intestinal. Em 1987, finalmente, foi selecionada uma formulação que satisfaz os requisitos de absorção oral e de estabilidade. É 100 vezes mais potente do que a ciclosporina na inibição de linfócitos in vitro e 10 vezes in vivo. Inibe muitos outros fatores envolvidos nas reações de rejeição, tais como: produção de linfocinas, expressão de IL-2, IL-4, IL-8 e IFN-gama.(7)

Em termos simplificados, TAC forma um complexo com a proteína FK-BP (FK binding protein) e se torna biologicamente ativo. O complexo ativado se liga à calcineurina, necessária para a ativação da célula T, por via dependente de cálcio. Esta inibição resulta na diminuição dos fatores de transcrição da célula T (NF-AT) responsáveis pela ativação e transcrição dos genes de citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN gama, TNF-alfa) determinando bloqueio da ativação dos linfócitos. Além disso, o TAC reduz a imunidade humoral pela inibição de células B secundária ao bloqueio da produção de IL-2.

O TAC é rapidamente absorvido, com um tempo médio para atingir o pico de concentração de aproximadamente 1,5-2 horas. Na circulação, liga-se aos eritrócitos, resultando numa taxa de distribuição sangue total / plasma de aproximadamente 20:1. O jejuno e o duodeno são os principais locais de absorção, e a bile é a via mais importante de eliminação. É quase completamente metabolizado pelo sistema enzimático do citocromo P-450-3A4 antes de sua eliminação do organismo e apenas menos de 2% é encontrado na urina. A biodisponibilidade após administração oral é de 20%-25% e bastante variável entre os indivíduos, não havendo correlação entre a dose e o nível sérico. Vários medicamentos interagem com TAC aumentando ou diminuindo os níveis sanguíneos quando coadministrados. O TAC não é removido por diálise.(7)

Corticosteroides (prednisona, prednisolona e metilprednisolona)

Estes medicamentos constituem até hoje a base da indução e da manutenção da terapia imunossupressora. No pós-operatório precoce, são utilizados em altas doses que serão reduzidas nas primeiras semanas, progressivamente, até a desejável retirada completa a partir do 3o - 6o mês se não for observada rejeição. Possuem efeito anti-inflamatório inespecífico e atuam sobre a transcrição de citocinas.

Os corticosteroides exercem suas atividades imunossupressoras não seletiva e anti-inflamatória mediante uma ampla variedade de mecanismos. Previnem o recrutamento e a ativação das células T e, dentro de poucas horas após a administração, já existe uma redução significativa no número de linfócitos. Inibem também a expressão de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6) necessárias para a ativação linfocitária, o fator de necrose tumoral (TNF) e bloqueiam a habilidade dos macrófagos de responderem a sinais derivados dos linfócitos. Além disso, há receptores em monócitos, neutrófilos e eosinófilos(7).

A absorção é razoavelmente uniforme e rápida no trato digestivo. Circulam no sangue ligados a proteínas plasmáticas (albumina e outras glicoproteínas) e têm uma vida média de aproximadamente 3 horas. São metabolizados no fígado, e os metabólitos inativos são eliminados pela urina. Estes medicamentos cruzam a placenta e são encontrados no leite materno.(7)

AZATIOPRINA (AZA)

Este medicamento é metabolizado no fígado onde é convertido em 6-mercaptopurina e, posteriormente, ao composto ativo ácido tioinosínico. Atua como análogo das bases da purina inibindo a síntese de DNA e RNA celulares. Os metabólitos são excretados na urina. Quando houver alteração renal significativa, as doses devem ser reduzidas. Não está envolvida na produção de citocinas, mas afeta as respostas humorais e celulares, pois tem efeitos tanto nos linfócitos T quanto nos B. Há, portanto, redução na secreção de imunoglobulinas e de IL-2. Pode ser utilizada para complementar a ação do esquema corticoide com inibidores da calcineurina.(8)

ÁCIDO MICOFENÓLICO

O ácido micofenólico é a forma ativa de um antibiótico com propriedades imunossupressoras, isolado a partir do cultivo de Penicillium. Há dois compostos disponíveis, micofenolato de mofetila (MMF) e micofenolato de sódio (MFS), que, após a absorção, são rapidamente convertidos em ácido micofenólico no fígado. Este medicamento pode ser usado em combinação com corticosteroides e inibidores da calcineurina. Apesar de terem mecanismos de ação semelhantes, o ácido micofenólico é um imunossupressor mais efetivo e tem menos efeitos adversos do que a azatioprina(7).

O ácido micofenólico atua inibindo seletivamente a síntese de purinas e, portanto, é um potente inibidor específico da proliferação das células T e B. O fármaco é metabolizado pela da glicuronil transferase e eliminado, em cerca de 90%, pela urina como um glicuronídeo do ácido micofenólico, sua forma inativa. Em caso de insuficiência renal, deve haver ajuste da dose. A biodisponibilidade oral do ácido micofenólico varia de 80,7% a 94% após a administração do MMF e é de aproximadamente 72% após MFS. Porém os efeitos adversos são similares nas duas formulações porém o MFS apresenta menos efeitos colaterais gastrointestinais do que o MMF; a eficácia e a segurança são similares para doses de 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de MMF e de 720 mg, 2 vezes ao dia, de MFS.(7,9,10,20)

7.1 FÁRMACOS

Azatioprina: comprimidos de 50 mg
Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg. Solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml)

Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg

Micofenolato de mofetila: comprimidos de 500 mg

Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg

Prednisolona: solução oral de 1 mg/ml

Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg

Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

CICLOSPORINA

Em razão de sua propriedade lipofílica, a ciclosporina, quando administrada por via intravenosa, exige que seja utilizado vidro, e não material plástico para não aderir às paredes. Quando a via oral é adotada, deve-se controlar a ingestão de alimentos, pois há influência na absorção do medicamento. A solução oral, pouco palatável, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas, de acordo com o gosto individual. Devido à possível interferência no sistema enzimático 450-dependente, deve-se evitar a diluição em suco de grapefruit e de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina.

Durante a hospitalização, a dose inicial de ciclosporina a ser administrada intravenosamente é de 2 mg/kg/dia em infusão contínua. Logo após, deve ser trocada para via oral (5 mg/kg/dia). A dose depende da eventual combinação com outros medicamentos. Na impossibilidade da manutenção da via oral, a ciclosporina pode ser administrada intravenosamente, sendo a dose preconizada de 1/3 da dose calculada para via oral (Tabela 1).

TABELA 1 - Níveis Sanguíneos de Ciclosporina

Avaliação dos níveis sanguíneos de ciclosporina	
Tempo após transplante (em meses)	Nível sérico
0 - 3 meses	200 - 250 ng/ml
4 - 12 meses	150 - 200 ng/ml
A partir do mês 12º	50 - 100 ng/ml

TACROLIMO

A dose inicial é de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia dividida em duas administrações, por sonda nasogástrica, tem início 6 horas após a cirurgia. A administração deve ser feita 1 hora antes ou 1 hora após a alimentação para evitar alteração da absorção (Tabela 2).

TABELA 2 - Níveis Sanguíneos de Tacrolimo na Imunossupressão Primária e na Terapia de Resgate

Imunossupressão primária	Valores mínimos - máximos
Do 1º ao 14º dia	10 - 15 ng/ml
Do 15º ao 30º dia	5 - 10 ng/ml
Do 1º a 3º mês	5 - 8 ng/ml
A partir do 3º mês	5 - 6 ng/ml
Terapia de resgate	
Rejeição aguda	10 - 15 ng/ml

CORTICOSTEROIDES

O esquema do uso dos corticosteroides varia muito nos diferentes programas de transplante. Um dos fatores a considerar é a indicação dos transplantes. Nos casos de infecções virais em atividade (hepatite C, por exemplo), há interesse em rapidamente diminuir-se a dose. Nos casos de doença autoimune, não há urgência na redução das doses. De uma maneira geral, inicia-se por ocasião da cirurgia com uma formulação intravenosa (usualmente metilprednisolona) que, tão logo seja possível, será substituída por prednisona ou prednisolona, por via oral. A maioria dos centros de transplante pediátrico adota o esquema apresentado na Tabela 3.

TABELA 3 - Esquema de Corticosteroides Utilizado no Transplante de Fígado

1) Intraoperatório após a revascularização do enxerto: 10 mg/kg metilprednisolona em infusão por via intravenosa
2) No pós-operatório Prednisona por via oral) PO1 - 10 mg/kg/dia
PO2 - 8 mg/kg/dia PO3- 6 mg/kg/dia PO 4- 4 mg/kg/dia PO 5 - 2 mg/kg/dia
PO 6 até PO 10 - 1 mg/kg/dia PO 11 até o terceiro mês manter 0,5 mg/kg/dia
Dependendo da evolução suspender corticóide após o terceiro mês, com exceção dos casos de doença autoimune.

AZATIOPRINA

A dose inicial é 1 a 2 mg/kg/dia em uma única administração.

Ácido mofetílico

- Micofenolato de mofetila: a dose inicial é de 10 a 20 mg/kg/dia em duas administrações, por via oral, de 12/12 horas.

- Micofenolato de sódio: a dose inicial é de 7,5 a 15 mg/kg/dia em duas administrações, por via oral, de 12/12 horas.

Ganciclovir e aciclovir podem aumentar a concentração plasmática de ácido mofetílico e potencializar a supressão medular. Cuidado também deve ser tomado com o uso concomitante de outras substâncias, como antiácidos que contêm magnésio e alumínio, coléstiramina, ferro, metronidazol, norfloxacina e rifampicina, pois poderá haver redução dos níveis de ácido mofetílico. O controle dos níveis sanguíneos não é usualmente realizado.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Após os transplantes, a imunossupressão deve, a priori, ser mantida pelo resto da vida dos indivíduos. Não há tempo definido para a manutenção dos medicamentos. A intensidade da imunossupressão e o número dos medicamentos utilizados serão definidos conforme a evolução dos pacientes e a diminuição da reação imunológica ao enxerto. O A Tabela 4 resume os efeitos adversos dos medicamentos.

TABELA 4 - Efeitos Adversos dos Imunossupressores mais Utilizados em Transplante de Fígado.(6,21)

	Ciclospo- rina	Tacrolimo	Corticoste- roides	Azatiopri- na	Ácido mi- cofenólico
Leucopenia				X	X
Anemia				X	X
Trombocitopenia				X	X
Nefrototoxicidade	X	X			
Hipertensão	X	X	X		
Hipomagnesemia	X	X			
Hiperpotassemia	X	X			
Alteração gastrointestinal	X	X	X	X	X
Alergia alimentar		X			
Úlcera digestiva			X		
Pancreatite				X	
Hepatotoxicidade	X	X		X	
Hiperlipemia	X	X	X		
Hiperglicemia	X	X	X		
Hiperplasia gengival	X				
Hirsutismo	X				
Neurotoxicidade	X	X	X		
Crescimento atrasado			X		
Diabetes melito	X	X	X		
Má cicatrização			X		
Osteoporose			X		
Catarata			X		
Alteração psiquiátrica			X		
Alopecia	X	X		X	
Fragilidade cutânea				X	

TAC: tacrolimo, AZA: azatioprina

7.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Espera-se, com a imunossupressão, prevenir ou reduzir os episódios de rejeição ao enxerto permitindo o funcionamento adequado do órgão transplantado. São indispensáveis para estabelecer o estado de indução, manter a imunossupressão e tratar os eventuais episódios de rejeição aguda e crônica.

8. MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos efeitos esperados dos imunossupressores é realizada periodicamente por meio de exames bioquímicos e, eventualmente, através da avaliação histológica do fígado. Os inibidores de calcineurina devem ter seu nível sanguíneo avaliado para ajuste da dose à janela terapêutica.

CICLOSPORINA

A dose do medicamento deve ser ajustada a partir dos níveis sanguíneos desejados. O monitoramento deve ser realizado rotineiramente considerando a grande variabilidade na absorção. Os níveis são os apresentados na Tabela 1. O principal efeito adverso relacionado à ciclosporina é a nefrototoxicidade que pode ser aguda ou crônica e necessitar de redução da dose ou substituição por outro imunossupressor. Deve-se levar em conta a possibilidade da ciclosporina causar hiperpotassemia fazendo com que a indicação de diuréticos poupadores de potássio seja analisada cuidadosamente. Outros efeitos tóxicos estão apresentados na Tabela 4.

TACROLIMO

A principal particularidade no controle dos pacientes em uso deste fármaco é a estreita "janela terapêutica". Níveis sanguíneos baixos (< 5 ng/ml) estão associados à suscetibilidade para rejeição, e níveis altos (> 15 ng/ml), à toxicidade. O monitoramento do fármaco baseia-se nos níveis avaliados pré-dose e "no vale". Deve-se também

levar em consideração o uso de outros medicamentos que interferem no em metabolismo. É aconselhável na primeira semana pós-transplante que os níveis sejam verificados frequentemente. Quando se faz necessário modificar a dose deve-se aguardar 48 horas para realizar nova avaliação dos níveis desejados. Após o segundo ano de transplante, os pacientes necessitam de doses menores para manter os níveis adequados (Tabela 2). Nefrototoxicidade é seu principal efeito adverso, com grau semelhante à ciclosporina. No entanto, há sugestões de que as taxas relacionadas à hipertensão arterial e à hiperlipidemia são menores, porém mais elevadas as do diabetes e de neurotoxicidade.

CORTICOSTEROIDES

Os efeitos adversos são muitos e os mais significativos estão apresentados na Tabela 3. Deve ser ressaltado o aumento do risco de infecções, um dos mais preocupantes para os transplantados. No período imediatamente após a realização do procedimento (primeiro mês), a imunossupressão é intensa, e o risco de infecção, alto. Infecções bacterianas e fúngicas são as mais frequentes.

AZIATOPRINA

Não é recomendada a dosagem de nível sérico deste fármaco. Seus principais efeitos adversos são os relacionados à supressão medular (leucopenia, anemia, trombocitopenia) que costumam resolver com a redução/suspensão do medicamento. A série mais afetada é a leucocitária, razão pela se recomenda controle através de hemograma e contagem de plaqueta na primeira semana após o início do tratamento e após cada aumento de dose. Pode, ainda, podem ocorrer colestase, pancreatite, doença hepática veno-oclusiva, queda de cabelo e fragilidade das camadas dérmicas. A possibilidade de hepatotoxicidade é real e deve ser avaliada periodicamente com provas de função hepática.

ÁCIDO MICOFENÓLICO (MICOFENOLATO DE MOFETILA E DE SÓDIO)

As reações adversas mais importantes são supressão medular e alterações do aparelho digestivo (diarreia, vômitos, anorexia e dor abdominal). Ocasionalmente, os pacientes podem desenvolver gastrite, indicando cuidado no seu uso em indivíduos com úlcera gástrica.

9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A duração do tratamento é indeterminada. O funcionamento do enxerto deve ser monitorado por meio de testes bioquímicos para avaliação da função hepática. Especial atenção deve ser dada nos momentos de redução das doses dos imunossupressores ou de sua retirada.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Doentes transplantados de fígado devem ser atendidos em serviços especializados, para sua adequada inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

11 Termo de esclarecimento e responsabilidade - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McDiarmid SV. Management of the pediatric liver transplant patient. *Liver Transpl.* 2001 Nov;7(11 Suppl 1):S77-86.
- Tredger JM, Brown NW, Dhawan A. Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation: opportunities, risks, and management. *Pediatr Transplant.* 2006 Dec;10(8):879-92.
- Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, Von Hugo A, Rogiers X, Burdelski M. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005 Dec;9(6):741-5.
- Arora N, McKiernan PJ, Beath SV, deVillie de Goyet J, Kelly DA. Concomitant basiliximab with low-dose calcineurin inhibitors in children post-liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2002 Jun;6(3):214-8.
- Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS. Studies of Pediatric Liver Transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplant.* 2004 Jun;8(3):273-83.
- Jara P, Galindo P, Rodríguez I. Immunosupresión. In: Jara P, editor. *Trasplante Hepático en Niños.* Madrid. Ergon. 2006. p.519-43.
- Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. *J Transplant.* 2009;701464:1-20.
- Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(1):23-46.
- Murphy MS, Harrison R, Davies P, Buckels JA, Mayer AD, Hubscher S, et al. Risk factors for liver rejection: evidence to suggest enhanced allograft tolerance in infancy. *Arch Dis Child.* 1996;75(6):502-6.
- Broering DC, Mueller L, Ganschow R et al. Is there still a need for living-related transplablation in children? *Ann Surg* 2001;234: 713722
- Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997;25(3):658-63.
- Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, Perkins JD, Krom RA. The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1987 May-Jun;7(3):476-83.
- The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med.* 1994 Oct 27;331(17):1110-5.

14. Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet.* 2004 Sep 18-24;364(9439):1054-61.

15. McDiarmid SV, Busuttill RW, Ascher NL, Burdick J, D'Alessandro AM, Esquivel C, Kalayoglu M, Klein AS, Marsh JW, Miller CM, et al. FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial. *Transplantation.* 1995 Feb 27;59(4):530-6.

16. SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes. *Transplantation.* 2001 Aug 15;72(3):463-76.

17. Jonas S, Neuhaus R, Junge G, Klupp J, Theruvatt T, Langrehr JM, Settmacher U, Neuhaus P. Primary immunosuppression with tacrolimus after liver transplantation: 12-years follow-up. *Int Immunopharmacol.* 2005 Jan;5(1):125-8.

18. Fung J, Abu-Elmagd K, Jain A, Gordon R, Tzakis A, Todo S, et al. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. *Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):2977-83.

19. Hasenbein W, Albani J, Englert C, Spehr A, Grabhorn E, Kemper MJ, et al. Long-term evaluation of cyclosporine and tacrolimus based immunosuppression in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006 Dec;10(8):938-42.

20. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):13-58.

21. Muir A. Immunosuppressive Medications. In: Killenberg P, Clavien P, editors. *Medical Care of the Liver Transplant Patient.* 3rd. Edition ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 505-21.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Aziatoprina, Ciclosporina, Metilprednisolona, Micofenolato de mofetila, Micofenolato de sódio e Tacrolimo.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de aziatoprina, ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e tacrolimo, indicados para o tratamento de transplante hepático pediátrico.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- manter a imunossupressão;
 - prevenir ou reduzir os episódios de rejeição do fígado;
 - tratar os eventuais episódios de rejeição aguda e crônica.
- Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:
- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato de mofetila ou de sódio e tacrolimo na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
 - aziatoprina: há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que o risco e isso deve ser discutido com o médico;
 - efeitos adversos da aziatoprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
 - efeitos adversos da ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicéridos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
 - efeitos adversos da metilprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlcera), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;
 - efeitos adversos do micofenolato de mofetila; e micofenolato de sódio: diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos, dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, problemas na gengiva, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabetes melito, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalemia, hiper-

calemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse;

- efeitos adversos do tacrolimo: tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas e disfunção renal, dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, perda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hiperpotassemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes melito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais;

- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- azatioprina
- ciclosporina
- metiprednisolona
- micofenolato de mofetila
- micofenolato de sódio
- tacrolimo

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

OBSERVAÇÃO: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.