

ANEXO

PORTARIA N^o XXXXX, DE 2011

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a imunossupressão no transplante hepático em adulto no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos sob imunossupressão;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS Nº 8, de 12 de dezembro de 2011.

Considerando a avaliação do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCITE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM ADULTO.

§ 1º - O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da imunossupressão no transplante hepático em adulto, critérios de diagnóstico da rejeição, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da imunossupressão no transplante hepático em adulto, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos submetidos a transplante hepático em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM ADULTO

1 - METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA BUSCA NA BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED (acesso em 06/07/2011):

Utilizando-se os termos "Liver Transplantation"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Immunosuppression"[Mesh]), restringindo-se para estudos em humanos e adultos (maiores de 18 anos), utilizando-se os filtros "Meta-Analysis" e "Randomized Controlled Trial", obteve-se 192 estudos.

BUSCA NA BASE DE DADOS EMBASE (acesso em 06/07/2011):

Utilizando-se os termos 'liver transplantation/exp AND 'drug therapy'/exp, restringindo-se para estudos em humanos, utilizando-se os filtros ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim), obteve-se 411 estudos. Destes, 70 estavam relacionados ao uso de imunossuppressores no transplante hepático em adultos.

BUSCA NA BASE DE DADOS COCHRANE (acesso em 06/07/2011):

Utilizando-se o termo "liver transplantation", foi localizado uma revisão sistemática sobre o uso de imunossuppressores no transplante hepático em adultos, na base de dados da Cochrane.

Foram preferencialmente incluídos como referências estudos randomizados e controlados. Considerou-se, da mesma forma, a metodologia e o número de pacientes envolvidos na pesquisa para a seleção dos estudos utilizados neste protocolo. Apesar de terem sido consultados, não foram incluídos, no texto final, os artigos em que a amostra fazia referência apenas a pacientes pediátricos (até 18 anos) e cujo foco principal era o tratamento de infecções pré- e pós-transplante.

Além disso, foram incluídos na revisão outros artigos e livros textos de gastroenterologia, hepatologia e transplante hepático.

2 - INTRODUÇÃO

O transplante de fígado foi o mais importante avanço no tratamento da doença hepática crônica terminal das últimas décadas.(1)

Atualmente, é considerado tratamento definitivo para pacientes com doença hepática terminal.(2-4) Além da cirrose avançada, também está indicado na insuficiência hepática aguda grave, no carcinoma hepatocelular, na síndrome de Budd-Chiari, na colangite esclerosante primária, na polineuropatia amiloideótica familiar, em algumas doenças metabólicas, entre outras. (5)

Nos primeiros anos da era dos transplantes, a rejeição do enxerto era a principal responsável pela maioria das perdas dos enxertos no pós-operatório e pela reduzida sobrevida pós-transplante de fígado. Nos últimos anos, no entanto, devido ao desenvolvimento de imunossuppressores mais eficazes, tal complicação tornou-se bem menos frequente, permitindo maior sobrevida do enxerto e, consequentemente, dos pacientes.

Os medicamentos imunossuppressores inibem ou reduzem a resposta do sistema imunitário aos aloantígenos do enxerto. O tratamento imunossupressor tem como objetivo prevenir ou reverter a rejeição do enxerto, alterando o menos possível a imunidade não relacionada com o enxerto. É de fundamental importância buscar o equilíbrio entre máxima eficácia em evitar a rejeição com mínima supressão do sistema imune, permitindo assim o controle contra infecções e neoplasias, evitando também a toxicidade direta dos agentes imunossuppressores (nefrototoxicidade, hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia e osteoporoze). (6,7)

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 destruição dos enxertos se a reação não for controlada adequadamente pelos imunossuppressores. 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 apresentam os antígenos aos receptores das células T. 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 vias bioquímicas efetoras. O segundo sinal, importante para a ativação celular completa da célula T, é reconhecido pela co-estimulação de moléculas com seus "encaixes". A coordenação dos sinais intracelulares que ocorrem após a exposição aos antígenos e a união com as moléculas co-estimuladoras 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 à 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. Esses 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 ela determina, e do sítio de ação dos medicamentos imunossuppressores, é fundamental para a correta terapia da rejeição. (6,7)

Rejeição celular aguda pode ocorrer precocemente após o transplante, sendo mais comum nos primeiros meses após o procedimento. No entanto, rejeição aguda pode surgir meses depois do transplante e até anos mais tarde, em geral quando há mudanças na imunossupressão.

Comparativamente aos transplantes de outros órgãos, a rejeição do enxerto hepático é rara, não sendo necessária a compatibilidade HLA havendo, inclusive, efeito protetor no caso de transplante conjugado com rim e pulmão.(8,9)

Em 2010 foram realizados, no Brasil, 1.413 transplantes de fígado, sendo 1.313 de doadores falecidos e 100 de doadores vivos. (10)

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

- Z94.4 Fígado transplantado

4 - DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO

Em pacientes transplantados hepáticos a rejeição pode ser dividida em aguda e crônica. A rejeição aguda é a forma mais comum de rejeição do enxerto sendo, na maior parte das vezes, reversível. Já a rejeição crônica é geralmente irreversível e costuma ser precedida por episódios de rejeição aguda não resolvidos com o tratamento.(11)

4.1 - REJEIÇÃO AGUDA

4.1.1 - DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Pode ocorrer em qualquer período pós-transplante, entretanto é mais comum que ocorra nas primeiras 12 semanas após o procedimento. Geralmente o quadro costuma ser inespecífico, com desconforto abdominal e diminuição do apetite sendo que muitas vezes os pacientes são assintomáticos. Quando há manifestações clínicas, estas podem incluir icterícia, febre e dor abdominal.(12)

4.1.2 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Nos primeiros dias após o transplante hepático os testes para avaliar a função do órgão costumam estar alterados em decorrência de eventos relacionados à cirurgia propriamente dita (lesões de preservação e reperfusão durante o implante). No entanto, quando há retardo na normalização dos parâmetros laboratoriais, não havendo tempo específico para estipular tal retardo, a possibilidade de rejeição aguda deve ser considerada, pois muitas vezes, a primeira manifestação de rejeição é a manutenção das alterações laboratoriais. Assim, embora não haja consenso em relação à magnitude dessas alterações, geralmente se observa elevação de gamaglutil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) e das bilirrubinas. Em alguns casos há leucocitose e eosinofilia. As alterações laboratoriais são de grande importância para a suspeita de rejeição, porém não são patognomônicas e devem ser interpretadas em contexto que inclui diferentes fatores (idade do receptor, condições do doador, causa da hepatopatia que motivou o transplante, tempo decorrido do procedimento, entre outros). (12)

4.1.3 - DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Alteração funcional hepática e a consequente elevação das enzimas não são específicas para o diagnóstico de rejeição aguda. Quando outras causas de alteração funcional do enxerto, tais como alterações vasculares e da via biliar tiverem sido descartadas, recomenda-se a realização de biópsia de fígado. Não há consenso em relação à magnitude dessas elevações para indicar a biópsia, devendo ser considerado nesse contexto, entre outros fatores, o tempo decorrido do transplante. Em qualquer período após o transplante o diagnóstico de rejeição é estabelecido pela análise histológica do fígado. A biópsia hepática é o que define o diagnóstico e permite graduar sua intensidade. Suas bases foram definidas em reuniões de consenso conhecidas como "Critérios de Banff".(12) O índice Banff de atividade/intensidade da rejeição divide o processo em 3 graus (leve, moderado e grave). Nos casos de rejeição leve observa-se a presença de discreto infiltrado inflamatório com alterações limitadas a poucos espaços porta. Quando esta é moderada as alterações se estendem para a maioria dos espaços porta, e, no caso da grave, ob-

serva também inflamação perivenular que se estende ao parênquima e necrose de hepatócitos (12).

4.2 - REJEIÇÃO CRÔNICA

4.2.1 - DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Rejeição crônica pode ocorrer em qualquer período após o transplante, contudo é rara nos primeiros 3 meses. Na sua fase inicial pode ser assintomática ou indistinguível da rejeição aguda. O desenvolvimento da rejeição crônica é insidioso e não está associado com sinais e sintomas específicos, sendo necessário um alto grau de suspeição nas fases iniciais. Em geral, há história de pelo menos um episódio anterior de rejeição aguda. Gradativamente os pacientes tornam-se colestatóticos e manifestam icterícia e prurido em graus variáveis.(13)

4.2.2 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

As alterações bioquímicas que ocorrem são fundamentalmente elevação das bilirrubinas e das enzimas hepáticas que caracterizam colestase (GGT e FA) com uma alteração proporcionalmente moderada das aminotransferases. Em fases mais tardias, há progressiva piora da síntese do enxerto hepático, com o prolongamento do tempo de protrombina, redução da albumina sérica e do Fator V. (13)

4.2.3 - DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

O diagnóstico de rejeição crônica requer a realização de biópsia hepática. Recomenda-se sua realização nos casos em que há elevação sustentada de enzimas hepáticas, não havendo regra de tempo para tal elevação sustentada, após ter sido afastado outras causas para tais alterações (doenças da via biliar, por exemplo). Não há consenso em relação à magnitude dessas elevações para indicar a biópsia. O achado mais característico de rejeição crônica é a ductopenia, revelada pela ausência de ductos biliares em, pelo menos, 50% dos espaços-porta. Cabe aqui ressaltar que as alterações histológicas clássicas podem não estar presentes precocemente.(14)

5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo todos os pacientes adultos (maiores de 18 anos) submetidos ao transplante hepático, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Intolerância, hipersensibilidade ou contra-indicação serão os critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

7 - TRATAMENTO

Os agentes imunossupressores inibem ou diminuem a resposta do sistema imunológico aos aloantígenos do enxerto. Os diversos medicamentos e agentes biológicos utilizados na imunossupressão do paciente transplantado de fígado se classificam em grupos, de acordo com seus sítios de atuação na cascata das células T: 1) os que atuam em vários níveis da cascata (corticosteroides): PREDNISONA, PREDNISOLONA E METILPREDNISOLONA; 2) os que inibem a síntese de interleucina-2 (inibidores da calcineurina): CICLOSPORINA E TACROLIMO; 3) os que interferem na síntese de ácidos nucleicos (inibidores da síntese de purinas): AZATIOPRINA E MICOFENOLATO. (6,7)

A escolha do esquema imunossupressor a ser utilizado deve levar em consideração aspectos relacionados ao receptor (comorbidades, doença hepática que levou ao transplante, etc.). A maioria dos esquemas imunossupressores combina agentes com diferentes sítios de ação na cascata da resposta imunológica, permitindo ajuste nas doses e reduzindo assim os efeitos adversos e a toxicidade desses medicamentos. Como há efeito sinérgico entre alguns desses agentes, é possível utilizar, em distintas combinações, medicamentos que atuem em diferentes fases do ciclo celular, com a intenção de atingir um nível adequado de imunossupressão, com menos efeitos adversos.

O termo TERAPIA DE INDUÇÃO OU INICIAL refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período trans-operatório e durante os três primeiros meses pós-transplante, período em que o risco de rejeição do enxerto é maior. O termo TERAPIA DE MANUTENÇÃO refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período. Atualmente, na grande maioria dos casos são utilizados esquemas imunossupressores tendo como base os inibidores da calcineurina.

CORTICOESTEROIDES (PREDNISONA E METILPREDNISOLONA)

Os corticosteroides são os imunossupressores mais amplamente utilizados no transplante hepático excetuando os inibidores da calcineurina. Esses agentes são utilizados desde o início da era do transplante hepático e ainda hoje fazem parte da primeira linha de tratamento da rejeição aguda e em pacientes transplantados por hepatite autoimune.

Estes medicamentos atuam principalmente na ativação das células T, inibindo a produção de citocinas, tais como a interleucina-2 e interleucina-6 e interferon-gama, necessárias na resposta dos linfócitos e macrófagos aos antígenos do enxerto. Também agem suprimindo a fixação de anticorpos e do complemento e estimulando a migração das células T do intravascular para o tecido linfóide. (15)

Cabe ressaltar que a redução das doses desses medicamentos não deve ser repentina ou rápida, a fim de não aumentar a incidência de rejeição, muito comum com essa prática nos primeiros meses pós-transplante. Embora o esquema de uso dos corticosteroides seja variável nos diferentes centros transplantadores (doses e tempo de utilização), esses agentes permanecem tendo grande importância no arsenal terapêutico pós-transplante. Geralmente, esses medicamentos são utilizados em associação com os inibidores da calcineurina, desde a terapia de indução até o período de manutenção.

INIBIDORES DA CALCINEURINA (CICLOSPORINA E TACROLIMO)

A utilização desses agentes reduziu dramaticamente a frequência de rejeição e a perda do enxerto no transplante hepático. Como já relatado anteriormente, atualmente, são os principais medicamentos utilizados como manutenção no transplante hepático. Ci-

closporina e tacrolimo são inibidores da calcineurina que se ligam a imunofilinas específicas (ciclofilina e FKBP-12 respectivamente) formando complexos imunofilina-fármaco, inibindo a atividade fosfatásica da calcineurina, impedindo a defosforilação do fator nuclear da célula T ativada. O resultado final é a inibição do gene de transcrição da interleucina-2 e da ativação e proliferação das células T.(9,12)

A ciclosporina é absorvida no jejuno e amplamente distribuída pelo sangue com pico de concentração no plasma sendo atingido cerca de 3,5 horas após sua administração. No sangue, concentra-se no plasma (33%-47%), nos eritrócitos (41%-58%), nos leucócitos (5%-12%), nos linfócitos (4%-9%). No plasma, aproximadamente 90% está ligada a proteínas, principalmente lipoproteínas, tendo uma meia-vida de cerca de 18 horas e eliminação predominantemente biliar, apenas 6% sendo excretada na urina.(15)

O tacrolimo é aproximadamente 100 vezes mais potente que a ciclosporina. (16) Sua biodisponibilidade oral é variável (5%-67%) sendo que a melhor absorção ocorre em condições de jejum. Alimentos ricos em gordura ou carboidratos diminuem significativamente a absorção do fármaco. Cerca de 99% liga-se a proteínas, principalmente albumina e ácido glicoproteína alfa-1, tendo uma meia-vida entre 31,9 e 48,1 horas. Menos de 1% é excretado inalterado na urina. (15)

Os efeitos imunossupressores desses agentes estão relacionados com sua dose total de exposição que podem ser estimados pelo nível sanguíneo no vale (12 horas após a exposição ao fármaco). (17) Já foi demonstrado que a monitorização do nível sanguíneo da ciclosporina 2 horas após a administração (C2) é mais adequada e diminui a incidência de rejeição, em relação ao nível coletado no vale (C0). (18) No caso do tacrolimo, a monitorização do nível sérico recomendada é no vale. Tanto a ciclosporina como o tacrolimo são metabolizados principalmente pelo sistema citocromo P450, podendo apresentar interações com vários medicamentos devendo ser monitorizado o nível sanguíneo dos imunossupressores quando do uso concomitantes dos seguintes fármacos (17):

Fármacos que aumentam os níveis sanguíneos:
- Macrolídeos: claritromicina, eritromicina, azitromicina
- Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, clotrimazol
- Bloqueadores do canal de cálcio: verapamil, diltiazem, nifedipina
- Outras: cisaprida, metoclopramida, amiodarona, cimetidina, inibidores de protease

Fármacos que reduzem os níveis sanguíneos:
- Antibióticos: rifabutina, rifampicina
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
Em meta-análise realizada com os estudos comparativos entre ciclosporina e tacrolimo na imunossupressão no transplante hepático, identificaram-se 16 ensaios clínicos prospectivos, randomizados e controlados que incluíram 3813 pacientes. O tacrolimo foi utilizado em associação com corticosteroides em todos os estudos enquanto que a ciclosporina foi utilizada com corticosteroides em 12 estudos e com esteroides mais azatioprina em outros 4 estudos. Os resultados desta meta-análise demonstraram que o tacrolimo, em relação à ciclosporina, diminui significativamente o risco de morte (RR 0,85; IC 95% 0,73-0,99), perda do enxerto (RR 0,73; IC 95% 0,61-0,86), rejeição aguda (RR 0,81; IC 95% 0,75-0,88), rejeição aguda resistente a corticoides (0,54; IC 95% 0,47-0,74), além de interrupção do tratamento (RR 0,57; IC 95% 0,49-0,66), em toda a população analisada e no subgrupo de pacientes transplantados por cirrose secundária ao vírus da hepatite C (VHC). A creatinina sérica, a necessidade de diálise e a incidência de doença linfoproliferativa após 1 ano do transplante foram semelhantes com ambos os tratamentos. Já a incidência de diabetes de novo, com necessidade de tratamento com insulina, foi significativamente maior nos pacientes tratados com tacrolimo (RR 1,38; IC 95% 1,01-1,86). (19) Outros estudos demonstraram que a ciclosporina e o tacrolimo são semelhantes em relação à evolução pós-transplante de pacientes com VHC (20-22) e em receptores de órgãos de doadores vivos.(23)

INIBIDORES DA SÍNTESE DE PURINAS (MICOFENOLATO DE MOFETILA, MICOFENOLATO DE SÓDIO E AZATIOPRINA)

O micofenolato de mofetila (MMF) é um antibiótico com propriedades imunossupressoras, convertido no organismo para a sua forma ativa, o ácido micofenólico (MPA), isolado a partir do cultivo de *Penicillium*. O mecanismo de ação é semelhante ao da azatioprina, atua inibindo seletivamente a síntese de purinas e, portanto, é um potente inibidor específico da proliferação das células T e B.

O MMF é um pró-fármaco semi-sintético, o éster morfolinoetil do ácido micofenólico. Quando o fármaco é hidrolizado, ocorre a transformação na sua forma ativa (MPA) que, após a absorção, é metabolizado no fígado para a sua forma inativa. A enzima beta-glicuroniltransferase é a responsável pela regeneração da forma ativa (MPA) que inibe a inosina-desidrogenase monofosfatase (IMPDH) que atua na biosíntese de novo do nucleotídeo guanina e na síntese de DNA. A inibição da via IMPDH resulta no bloqueio seletivo da proliferação de linfócitos. (24) Já foi descrita concentração elevada de beta-glicuroniltransferase em células ativadas T, B e macrófagos, podendo ser a razão da maior sensibilidade dessas células à ação do medicamento.(25) No sangue circula ligado a proteínas em cerca de 90%, mas a concentração ativa do medicamento é a porção não ligada às proteínas. É eliminado pela via biliar, seguida por desconjugação intestinal pelas bactérias e posteriormente reabsorvido, constituindo um ciclo entero-hepático. Em torno de 90% da dose oral do medicamento é eliminada pela urina como glicuronídeo do ácido micofenólico. A dose deverá ser reduzida no caso de filtração glomerular < 25 mL/min. (26)

O micofenolato de sódio (MS) é a formulação desenvolvida com a finalidade de reduzir os eventos adversos relacionados ao fármaco, sobretudo os gastrointestinais. Estudos que compararam as duas formulações mostram equivalência em termos de eficiência.(27,28)

Há vários estudos que apontam o valor do MMF nos pacientes com graus variados de disfunção renal permitindo reduzir, ou mesmo suspender, os inibidores da calcineurina.(29-31) Outra indicação importante é a terapia de resgate de rejeição córtico-resistente e refratária. Gradativamente o MMF está se tornando medicamento de primeira linha nos protocolos de imunossupressão associado aos inibidores da calcineurina e aos corticosteroides. (29) A adição de MMF além de reduzir as taxas de rejeição, diminuir os efeitos adversos relacionados aos inibidores de calcineurina, possibilita uma melhor sobrevida até mesmo nos pacientes transplantados com VHC.(32,33)

A azatioprina, um derivado imidazol da 6-mercaptopurina, foi desenvolvida no final dos anos 50 e foi muito utilizada durante as décadas de 60, 70 e 80, quando a ciclosporina tornou-se disponível. Age pela inibição da síntese dos ácidos nucleicos reduzindo a diferenciação e proliferação dos linfócitos T e B. Agindo na fase S do ciclo celular inibe as respostas primárias mediadas tanto pela imunidade celular quanto humoral. É um potente inibidor mitótico, com vertida em 6-mercaptopurina dentro das células, pelo bloqueio da produção de adenosina monofosfato (AMP) e guanina monofosfato (GMP) impedindo, assim, a proliferação celular. É bem absorvida pelo trato gastrointestinal após a administração oral. Tem uma meia-vida reduzida (cerca de 3 horas), mas os seus metabólitos permanecem ativos por longo tempo permitindo que o fármaco seja administrado cada 12 - 24 horas.

A azatioprina pode ser utilizada para complementar o efeito do esquema da associação corticoesteroide e inibidores da calcineurina ou como alternativa ao MMF/MS que previne rejeição aguda de forma mais eficaz nos primeiros meses pós-transplante. (34) A mielossupressão, dose dependente, permanece o efeito tóxico mais grave. Entre os principais fármacos que interagem com a azatioprina, devem ser citados o alopurinol (que inibindo a xantina oxidase aumenta o risco de mielotoxicidade) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), entre outros. Em virtude dos efeitos adversos da azatioprina (mielossupressão), o seu uso vem sendo, gradativamente, substituído pelos derivados do ácido micofenólico.

7.1 - TRATAMENTO DE INDUÇÃO OU INICIAL

A terapia dupla com corticosteroides e inibidores da calcineurina é considerada o tratamento padrão inicial no transplante hepático, com incidência de rejeição de 35%-50% e sobrevida dos pacientes de 80%-90% em 1 ano pós-transplante.(35) No entanto, os efeitos secundários de imunossupressão exagerada (infecções oportunistas e neoplasias de novo), a gravidade da recidiva de doenças virais como hepatite B e hepatite C e os efeitos adversos a mais longo prazo (nefrototoxicidade, hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, osteoporose), determinam uma elevada morbidade e são causa frequente de mortalidade. (35,36)

7.1.1 - CORTICOESTEROIDES

O esquema de uso dos corticosteroides varia muito nos diferentes programas de transplante. Um dos fatores a considerar é a indicação do transplante. Nos casos de infecções virais em atividade (hepatite C, por exemplo) está indicada a redução da dose o mais precocemente possível. Já nos casos de doença autoimune, essa redução deve ser mais lenta. De uma maneira geral inicia-se, por ocasião da cirurgia, com uma formulação endovenosa de metilprednisolona (500-1.000 mg), sendo a dose reduzida diária e progressivamente. Não há consenso sobre a estratégia dessa redução. Recomenda-se a substituição por prednisona via oral, entre o 5º e o 6º dia pós-transplante na dose de 20 mg/dia, conforme preconizado no item esquema de administração.

7.1.2 - INIBIDORES DA CALCINEURINA

A escolha entre ciclosporina e tacrolimo deve levar em consideração alguns aspectos. Em pacientes diabéticos, sugere-se a escolha pela ciclosporina por ser um medicamento menos diabético-gênico. Nos casos de hipertensão e dislipidemia, aconselha-se o uso do tacrolimo pela menor ocorrência destas complicações pós-transplante.

CICLOSPORINA: a propriedade lipofílica da ciclosporina determina que o medicamento quando administrado endovenoso não seja utilizado em material plástico e sim vidro, para não aderir às paredes. A solução oral, pouco palatável, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou maçã; também pode ser usado refrigerantes ou outras bebidas, de acordo com o gosto individual. Deve-se evitar a diluição em suco de grapefruit (toranja) e de uva, pois esse determinar aumento nos níveis da ciclosporina.

A dose inicial é administrada endovenosa em infusão contínua que, logo após, deve ser convertida em via oral. A dose depende da eventual combinação com outros medicamentos. Na impossibilidade da administração pela via oral, pode ser administrada endovenosa sendo a dose preconizada de 1/3 da dose calculada para via oral. A dose inicial via oral preconizada é de 10 - 15 mg/Kg/dia dividido em 2 administrações diárias, sendo posteriormente ajustada de acordo com o nível sanguíneo do fármaco, conforme o QUADRO 1.

TACROLIMO: a dose inicial é de 0,10 - 0,30 mg/kg/dia dividida em 2 administrações diárias, por sonda nasogástrica, começando 6 -12 horas após a cirurgia passando para via oral tão logo possível. A dose de manutenção deverá ser ajustada de acordo com o nível sanguíneo do fármaco, conforme O QUADRO 2. A administração deve ser feita 1 hora antes ou 2 horas após a alimentação para evitar alteração da absorção.

7.1.3 - INIBIDORES DA SÍNTESE DE PURINAS (ÁCIDO MICOFENÓLICO (MICOFENOLATO DE MOFETILA E DE SÓDIO))

A associação de fármacos desse grupo, à terapia padrão de imunossupressão, tem com o objetivo permitir a redução das doses dos outros imunossupressores, principalmente dos inibidores da calcineurina, com o intuito de diminuir os efeitos adversos desses medicamentos, sem aumentar a incidência de rejeição. Seu uso está indicado em situações de risco aumentado de complicações com o

uso dos inibidores da calcineurina, por exemplo, na disfunção renal.

MICOFENOLATO DE MOFETILA: a dose inicial recomendada para adultos é de 500 mg a 1 g, duas vezes ao dia, via oral. Após a administração oral é rapidamente absorvido. Não deve ser dado próximo às refeições pela possibilidade de ter reduzida a sua concentração, recomendando-se oferecer 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

MICOFENOLATO DE SÓDIO: a dose inicial recomendada para adultos é de 360 a 720 mg, duas vezes ao dia, via oral. Como alguns dos efeitos adversos do fármaco são alterações hematológicas, deve-se monitorizar periodicamente o hemograma para eventuais ajustes na dose.

AZATIOPRINA: pode ser utilizada no transplante hepático, como alternativa ao micofenolato, com os mesmos objetivos, utilizada em associação aos inibidores da calcineurina. A dose inicial é 1-2 mg/kg/dia em uma única tomada diária, via oral.

7.2 - TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Considera-se tratamento de manutenção aquele administrado a partir do terceiro mês pós-transplante.

7.2.1 - CORTICOSTEROIDES

Após a alta hospitalar a dose de prednisona deve ser reduzida lenta e gradativamente, até sua retirada, sempre que possível. O intervalo entre as reduções das doses e a retirada da prednisona deve levar em consideração alguns aspectos individuais de cada paciente, tais como a doença que levou ao transplante, os efeitos adversos que venham a ocorrer e os eventuais episódios de rejeição.

7.2.2 - INIBIDORES DE CALCINEURINA

CICLOSPORINA: a dose do medicamento deve ser ajustada a partir de seus níveis sanguíneos. Esses deverão ser mantidos dentro de valores que previnam a rejeição e reduzam o risco de efeitos indesejáveis do fármaco. O esquema da administração oral da ciclosporina será feito de acordo com avaliação no vale (C0) ou no pico (C2). A medida mais utilizada, por refletir melhor a imunossupressão é a avaliação da concentração do fármaco aferida 2 horas após a administração (C2). Cabe aqui considerar que, como o risco de rejeição do enxerto é maior nos primeiros meses pós-transplante, há necessidade de níveis sanguíneos mais elevados de ciclosporina nesse período. O QUADRO 1 mostra um esquema sugerido de níveis sanguíneos de ciclosporina de acordo com o período pós-transplante hepático.

QUADRO 1. Níveis sanguíneos sugeridos de ciclosporina, dosada no vale (C0) e no pico (C2), de acordo com o período decorrido pós-transplante hepático.

Tempo pós-transplante (meses)	Nível sanguíneo C0 (ng/mL)	Nível sanguíneo C2 (ng/mL)
0 - 3	200 - 250	800 - 1.200
3 - 6	150 - 200	600 - 1.000
6 - 12	120 - 150	600 - 800
Acima de 12	80 - 120	400 - 600

TACROLIMO: a dose de tacrolimo também deve ser ajustada de acordo com os seus níveis sanguíneos e com o período pós-transplante. Sua monitorização deve ser realizada conforme os níveis sanguíneos avaliados imediatamente antes da administração do medicamento, ou seja, no vale. O QUADRO 2 mostra um esquema sugerido de níveis sanguíneos de tacrolimo de acordo com o período pós-transplante.

QUADRO 2. Níveis sanguíneos sugeridos de tacrolimo, dosado no vale (C0), de acordo com o período decorrido pós-transplante hepático.

Tempo pós-transplante (meses)	Nível sanguíneo C0 (ng/mL)
0 - 6	7 - 10
Acima de 6	5 - 7

7.2.3 - INIBIDORES DA SÍNTESE DE PURINAS

MICOFENOLATO DE MOFETILA/SÓDIO: deve ser mantido ou introduzido o micofenolato, ao esquema imunossupressor, nas situações em que venham a ocorrer complicações importantes dos outros imunossupressores (nefrototoxicidade, neurotoxicidade, etc), uma vez que esses fármacos não ocasionam tais efeitos adversos. O uso do micofenolato permite manter níveis sanguíneos relativamente mais baixos dos inibidores da calcineurina sem elevar o risco de rejeição. A dose recomendada para adultos é de 500 mg a 1 g, no caso do micofenolato de mofetila e de 360 mg a 720 mg no caso do micofenolato de sódio, administrado duas vezes ao dia.

AZATIOPRINA: apresenta as mesmas indicações do micofenolato, permitindo a redução das doses dos inibidores de calcineurina em caso de efeitos adversos. Não se faz necessária a dosagem do nível sanguíneo deste fármaco. A dose recomendada de azatioprina é de 1 a 2 mg/Kg/dia. Deve ser monitorizado o hemograma uma vez que seus principais efeitos adversos estão relacionados à supressão medular (leucopenia, anemia, trombocitopenia) e reduzida a dose se necessário.

7.3 - TRATAMENTO DA REJEIÇÃO

7.3.1 - REJEIÇÃO AGUDA

A decisão de quando e como devem ser tratados os casos de rejeição aguda depende de alguns fatores. Em primeiro lugar deve se considerar o período de seu aparecimento. Os episódios de rejeição aguda que surgem no primeiro mês pós-transplante têm, em geral, melhor prognóstico e respondem melhor ao tratamento do que os mais tardios. Em segundo lugar, deve ser avaliada sua gravidade histológica. Os casos de rejeição grave e a maioria dos moderados devem ser tratados. Já os casos de rejeição leve, em geral, não necessitam tratamento específico ou apenas mínima modificação do tratamento imunossupressor de base uma vez que se resolvem espontaneamente. Outro fator a ser considerado é o grau de alteração

das enzimas hepáticas. Episódios de rejeição aguda detectados em biópsias hepáticas protocolares (realizadas em alguns centros de transplantes), com bioquímica hepática normal, geralmente têm pouca relevância clínica e, a princípio, não devem ser tratados. (37)

A primeira medida terapêutica a ser tomada frente a um caso de rejeição aguda é otimizar o tratamento imunossupressor de base. Recomenda-se aumentar a dose dos inibidores da calcineurina, quando possível, a fim de alcançar níveis sanguíneos no limite superior sugerido, conforme o período pós-transplante (QUADROS 1 E 2). Outra alternativa, especialmente indicada quando não seja possível aumentar a dose dos inibidores da calcineurina ou no caso dos níveis sanguíneos desses fármacos já se encontrarem no limite superior recomendado, é acrescentar outro imunossupressor como o micofenolato (37) (dose conforme item 7.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO).

Os corticosteroides são, ainda hoje, o tratamento de eleição na rejeição aguda. A dose utilizada e o tempo de tratamento variam conforme os centros de transplantes. Pode ser utilizado bolus endovenoso de metilprednisolona na dose de 500-1000 mg/dia por 3 dias consecutivos. Com esse tratamento se alcança cerca de 90% de resolução dos episódios de rejeição aguda que ocorrem no primeiro mês pós-transplante e de 50%-70% dos que surgem após esse período. (37,38)

Outra estratégia que pode ser utilizada, nos casos nos quais não seja desejável a utilização de bolus de corticosteroides, é o aumento ou a reintrodução da prednisona via oral (20-40 mg/dia) por um período variável, com lenta e progressiva redução da dose, de acordo com a resposta bioquímica. Nos pacientes transplantados por vírus da hepatite C (VHC), deve ser pesado o benefício do tratamento com altas doses de corticosteroides ao risco de acelerar a hepatite crônica pelo VHC no enxerto. (37)

No caso de haver melhora laboratorial (redução progressiva das enzimas hepáticas), não está aconselhado realizar nova biópsia hepática. Se a resposta ao tratamento não for satisfatória, isto é, não houver melhora das enzimas hepáticas, deve se realizar nova biópsia hepática para confirmar o diagnóstico e descartar outras causas de elevação das enzimas hepáticas, principalmente nos casos de VHC.

Ao persistirem achados histológicos de rejeição aguda, pode ser repetido um segundo ciclo de corticosteroides ou considerar a substituição do esquema imunossupressor de base, convertendo a tacrolimo os casos que estiverem em uso de ciclosporina. (39-41)

7.3.2 - REJEIÇÃO CRÔNICA

A rejeição crônica no transplante hepático ocorre como resultado de lesão imunológica e isquêmica do enxerto. Geralmente, surge a partir de episódios de rejeição celular aguda não tratados ou não responsivos ao tratamento, que progridem até provocar necrose do epitélio biliar e posterior destruição do ducto biliar afetado. (42) Apenas a minoria dos casos de rejeição crônica não são precedidos de episódios de rejeição aguda prévios.

Nos pacientes que estão em uso de ciclosporina recomenda-se a conversão para tacrolimo (dose conforme item 7.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO), pois já foi demonstrado que esta estratégia reduz significativamente a necessidade de retransplante. (43) Esta estratégia depende, em parte, do momento evolutivo que se encontra a rejeição crônica, sendo mais eficaz nas suas fases iniciais. (37)

Outra conduta recomendada é a introdução do micofenolato, nos casos que não estavam utilizando esse fármaco. Alguns estudos demonstraram benefício dessa estratégia na rejeição crônica. (44-46) No caso do paciente já estar em uso de micofenolato, recomenda-se, quando possível, aumentar a dose desse fármaco (dose conforme item 7.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO).

No caso de não se observar nem melhora clínica, nem bioquímica (redução das enzimas hepáticas e bilirrubinas), ou na presença de alguns sinais de mal prognóstico, como bilirrubina sérica acima de 20 mg/dL ou ausência de ductos biliares à biópsia hepática, deve se indicar o retransplante hepático o mais precocemente possível, para evitar a progressiva piora clínica do paciente. (37) Os resultados do retransplante hepático na rejeição crônica são aceitáveis em comparação a outras etiologias. (47)

7.4 - FÁRMACOS

CICLOSPORINA: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg. Solução oral de 100 mg/mL (frascos de 50 ml). Solução injetável de 50 mg/mL (frasco 50 e 250 mL).

TACROLIMO: cápsulas de 1 e 5 mg.

PREDNISONA: comprimidos de 5 e 20 mg.

METILPREDNISOLONA: solução injetável de 500 mg.

AZATIOPRINA: comprimidos de 50 mg.

MICOFENOLATO DE MOFETILA: comprimido de 500 mg.

MICOFENOLATO DE SÓDIO: comprimidos de 180 e 360 mg.

MICOFENOLATO DE SÓDIO: comprimidos de 180 e 360 mg.

MICOFENOLATO DE SÓDIO: comprimidos de 180 e 360 mg.

7.5 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

7.5.1 - INDUÇÃO OU INICIAL:

- **METILPREDNISOLONA:** dose de 500 - 1.000 mg endovenoso no transoperatório. Geralmente, no 1º dia pós-operatório reduz-se para 200 mg, passando para 160 mg no 2º dia, 120 mg no 3º dia, 80 mg no 4º dia e 40 mg no 5º dia. A seguir, substitui-se para prednisona via oral 20 mg/dia.

- **PREDNISONA:** manter a dose de 20 mg/dia até o final do primeiro mês pós-transplante hepático. Posteriormente, reduz-se a dose, gradativamente, para 10 - 15 mg/dia até o final do terceiro mês.

- **CICLOSPORINA:** iniciar 6 - 12 horas após a cirurgia, na dose inicial de 10 - 15 mg/Kg/dia, dividida em 2 administrações diárias, via oral ou sonda naso-gástrica (a cada 12 horas). Ajustar posteriormente a dose de acordo com o nível sanguíneo.

ou

- **TACROLIMO:** iniciar 6 - 12 horas após a cirurgia, na dose de 0,10 - 0,30 mg/Kg/dia dividido em 2 administrações diárias, via oral ou sonda naso-gástrica (a cada 12 horas). Ajustar posteriormente a dose de acordo com o nível sanguíneo.

Acrescentar, no caso de insuficiência renal (creatinina sérica $\geq 1,3$ mg/dL):

- **MICOFENOLATO DE MOFETILA:** dose inicial de 500 mg a 1 g administrado via oral, 2 vezes ao dia. Dose máxima de 2 g/dia.

ou

- **MICOFENOLATO DE SÓDIO:** dose inicial de 360 - 720 mg administrado via oral, 2 vezes ao dia. Dose máxima de 1440 mg/dia.

Alternativa ao micofenolato:

- **AZATIOPRINA:** dose inicial de 1 a 2 mg/Kg/dia.

7.5.2 - MANUTENÇÃO:

- **PREDNISONA:** reduzir progressiva e gradativamente a dose até sua retirada completa, se possível. Recomenda-se manter a dose de 15 - 20 mg/dia até o final do primeiro mês pós-transplante hepático. Posteriormente, reduz-se a dose para 10 - 15 mg/dia até o final do terceiro mês, mantendo-se a gradativa redução até sua completa retirada, 6 - 12 meses pós-transplante. Exceção feita aos casos de hepatite autoimune, quando sugere-se manter a dose de 5 mg/dia.

- **CICLOSPORINA E TACROLIMO:** ajustar a dose de acordo com os níveis sanguíneos, conforme demonstrado nos QUADROS 1 E 2 respectivamente.

Manter ou introduzir no caso de disfunção renal (creatinina sérica $\geq 1,3$ mg/dL) ou outro efeito adverso importante dos inibidores da calcineurina:

- **MICOFENOLATO DE MOFETILA/SÓDICO:** manter as mesmas doses indicadas na terapia de indução

Alternativa ao micofenolato:

- **AZATIOPRINA:** manter as mesmas doses indicadas na terapia de indução.

7.6 - TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Após o transplante, 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.

Uma das complicações pós-transplante é o surgimento de neoplasias. Na ocorrência de doença linfoproliferativa pós-transplante, o medicamento imunossupressor deverá ser reduzido ou, em alguns casos, até mesmo suspenso. A escolha entre redução de dose ou suspensão do medicamento deverá ser individualizada, levando em consideração fatores como a gravidade da doença, estadiamento da neoplasia e risco de rejeição. (48,49)

7.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A imunossupressão objetiva prevenir ou reduzir os episódios de rejeição ao enxerto, permitindo o funcionamento adequado do órgão transplantado. É indispensável para estabelecer o estado de indução, manter a imunossupressão e tratar os eventuais episódios de rejeição aguda e crônica.

8 - MONITORIZAÇÃO

A avaliação funcional do enxerto deve ser monitorada por testes bioquímicos para avaliação da função hepática (ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, tempo de protrombina, albumina e bilirrubinas), com periodicidade de acordo com as evidências clínicas que surjam a cada avaliação médica realizada. Especial atenção deve ser dada nos momentos de redução das doses dos imunossupressores ou de sua substituição ou retirada.

Os pacientes que venham a apresentar rejeição aguda ou crônica devem ter seus esquemas de imunossupressão modificados dentro das doses preconizadas neste Protocolo (item 7.4), bem como no surgimento de efeitos adversos relacionados aos medicamentos imunossupressores e no aparecimento de doença linfoproliferativa. (48,49)

A monitorização dos efeitos esperados dos imunossupressores é realizada periodicamente por meio de exames bioquímicos e, eventualmente, da avaliação histológica do fígado (biópsia hepática). Os inibidores de calcineurina devem ter seu nível sanguíneo avaliado para ajuste da dose à janela terapêutica. Após a alta hospitalar, sugere-se a realização semanal de consultas médicas, exames bioquímicos e a monitorização dos níveis sanguíneos dos imunossupressores, no primeiro mês. No caso de evolução clínica (paciente estável, sem complicações clínicas) e laboratorial favoráveis, o intervalo das visitas médicas e dos exames laboratoriais deve ser gradativamente aumentado. Em caso de alterações clínicas ou bioquímicas, esse intervalo deve ser adequado às necessidades individuais de cada caso.

Os inibidores da calcineurina possuem uma série de efeitos tóxicos, muitos deles dependentes de dose (QUADRO 3). A nefrototoxicidade é um importante efeito adverso desses agentes tendo sido documentado insuficiência renal crônica em cerca de 20% dos transplantados de fígado em 5 anos. (50) A conduta nessa situação inclui a redução das doses ou até mesmo a suspensão precoce do medicamento.

A neurotoxicidade é outra complicação frequente com esses agentes, podendo variar desde cefaleia e tremores até agitação, confusão, alucinações ou psicose. Hipertensão, dislipidemia, hipercalemia, acidose metabólica e diabetes também são efeitos adversos bastante comuns. Diabetes é mais frequente com tacrolimo enquanto que hipertensão e dislipidemia é mais comum com o uso de ciclosporina. (17)

Outro importante aspecto que deve ser ressaltado com relação aos inibidores da calcineurina, é a sua interação com o fator- β transformador de crescimento (TGF- β), uma citocina que estimula o desenvolvimento de fibrose e de crescimento tumoral. (51) A transcrição do TGF- β é aumentada com o uso de inibidores da calcineurina, aumentando a possibilidade de recorrência de carcinoma hepatocelular e o surgimento de doença linfoproliferativa pós-transplante. (17)

Úlcera digestiva		x			
Hepatotoxicidade			x	x	x
Hiperlipemia	xx / xxx		xx	x	
Hiperglicemia	xx		x	xx	
Hiperplasia gengival			xx		
Hirsutismo	x		xx		
Neurotoxicidade	x		x	x	
Crescimento atrasado	x				
Diabete melito	xx / xxx		x	xx	
Má cicatrização	x				
Osteoporose	xxx		xx	x	
Catarata	x				
Alteração psiquiátrica	x				
Alopécia				x	x

CSa: ciclosporina, TAC: tacrolimo, MMF: micofenolato de mofetila, MS: micofenolato de sódio, AZA: azatioprina, x-xx-xxx: intensidade do efeito adverso

9 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso. Doentes transplantados de fígado devem ser atendidos em serviços especializados, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes, para sua adequada inclusão neste Protocolo de tratamento e acompanhamento.

10 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a informação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, quando utilizado medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35(5): 1179-1185.
- Pruthi J, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001; 7(9): 811-815.
- Phuong-Thu T, Phuong-Chi T, Wilkinson AH. The kidney in liver transplantation. *Clinics in Liver Disease* 2000; 4(3): 567-590.
- Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2001; 7(11)(suppl.1): 22-26.
- Jain A, et al. Long-term survival after transplantation in 4000 consecutive patients at a single center. *Annals of Surgery* 2000; 232(4): 490-500.
- Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46.
- Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 2009; 58: 452-463.
- Kotru AL, et al. Combined lung and liver transplantation: the United States experience. *Transplantation* 2006; 82: 144-145.
- Rasmussen A, et al. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation* 1995; 59: 919-921.
- Registro Brasileiro de Transplantes da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Ano XVI, n. 4, edição anual jan-dez 2010.
- Demetris AJ, et al. The liver allograft, chronic (ductopenic) rejection, and microchimerism: what can they teach us? *Transpl Proc* 1995; 27: 67-70.
- Demetris JA, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25(3): 658-663.

Freese DK, et al. Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinic, histological and immunological features. *Hepatology* 1991; 13: 882-891.

- Neil DA, Hübscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23: 971-983.
- Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. *Journal of Transpl* 2009; article ID 701464.
- Tison G, Orlando G, Angelico M. Operational tolerance in clinical liver transplantation: emerging developments. *Transplant Immunol* 2007; 17: 108-113.
- Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15(34): 4225-4233.
- Levy G, et al. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on 2-hr post-dose levels (C2). *Transplantation* 2002; 73: 953-959.
- Haddad E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 06, Art. No. CD005161. DOI: 10.1002/14651858.CD005161.pub4.
- Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007; 13: 21-29.
- O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK et al. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporine in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transpl* 2007; 7:137-141.

21. Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Morelli GG, et al. The use of cyclosporine for recurrent hepatitis C after liver transplant: a randomized pilot study. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 196-203.

22. Tanaka K, Lake J, Villamil F, et al. Comparison of cyclosporine microemulsion and tacrolimus in recipients of living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1395-1402.

23. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppression effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transpl* 1996; 10: 77-84.

24. Morris RE. Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive agents. *Semin Nephrol* 1992; 12: 304-314.

25. Trotter JF. Pharmacology of the immunosuppressive drugs used in liver transplantation. In: Killenberg, PG, Clavien PA. *Medical Care of Liver Transplant Patient*. 1st ed. Blackwell Science, Inc, 1997: 319-340.

26. Irish W, Arcona S, Gifford RJ, Baillie GM, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil maintenance immunosuppression: outcomes analysis of the united network for organ sharing/organ procurement and transplantation network database. *Transplantation* 2010; 90: 23-30.

27. Doria C, Ramirez CB, Frank AM, Vaccino S, Fraser N, Marino IR. Use of enteric-coated mycophenolate sodium in liver transplant patients with intestinal intolerance caused by mycophenolate mofetil. *Clin Transpl* 2009; 23: 882-886.

28. Beckebaum S, Armstrong V W, Cicinatti VRR, Streit F, Klein CG, Gerken G, Paul A, Oellerich M. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in stable adult liver transplant recipients with renal dysfunction and low-dose calcineurin inhibitor regimen and mycophenolate mofetil. *The Drug Monit* 2009; 31(2): 205-210.

29. Cicinatti VR, Yu Z, Klein LG et al. Clinical trial: switch to combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitors in stable liver transplant patients: assessment of renal and allograft function, cardiovascular risk factors and immune monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1195-1208.

30. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1755-1760.

31. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl* 2005; 11: 750-759.

32. Nashan B, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of mycophenolate mofetil in combination with standard-dose or reduced-dose tacrolimus in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009; 15: 136-147.

33. Wiesner RH, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid, Langanas A, Punch J et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticoids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7:442-450.

35. Boillot O, Baulieux J, Wolf P, et al. Low rejection rates to tacrolimus based dual and triple regimens. *Clin Transpl* 2001; 15: 159-166.

36. Gonzales MGG, Madrazo CP, Rodriguez AB, et al. An open randomized, multicenter clinical trial of oral tacrolimus in liver allograft transplantation: a comparison of dual vs. triple drug therapy. *Liver Transpl* 2005; 11: 515-524.

37. Cuervas-Mons V. Inmunosupresión en el trasplante hepático. In: Berenguer J, Parrilla P. *Trasplante Hepático*. 2^a ed. Elsevier España, S.A., 2008: 199-207.

38. Barcena R, Oton E, Barreales M, Castillo M, Blesa C. Scarce influence of corticosteroid boluses on long-term viral load and liver histology in transplanted patients with recurrent hepatitis C. *Transpl Proc* 2006; 38: 2502-2504.

39. Klein A. Tacrolimus rescue in liver transplant patients with refractory rejection or intolerance or malabsorption of cyclosporine. The US Multicenter FK506 Liver Study Group. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 502-508.

40. Jordan ML, et al. Long-term follow-up of tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection. *Transpl Proc* 1997; 29: 310.

41. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1182-1185.

42. Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 388-400.

43. Sher LS, et al. Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation: a report of the U.S. Multicenter Liver Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 258-263.

44. Platz KP, et al. FK560 and mycophenolate mofetil rescue for acute steroid-resistant and chronic rejection after liver transplantation. *Transpl Proc* 1997; 29: 2872-2874.

45. Hebert MF, et al. Four-year follow-up of mycophenolate mofetil for graft rescue in liver allograft recipients. *Transplantation* 1999; 67: 707-712.

46. Kato T, et al. Mycophenolate mofetil rescue therapy in patients with chronic hepatic allograft rejection. *Transpl Proc* 1999; 31: 396.

47. Pfitzmann R, et al. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007; 13: 248-257.

48. Jain A, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation - a 20 years experience. *Annals of Surgery* 2002; 236: 429-436.

49. Marino D, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver transplanted patients: a single-centre experience. *Anticancer Research* 2010; 30: 2383-2391.

CORTICOSTEROIDES

Esses medicamentos apresentam uma série de efeitos secundários indesejáveis, tais como hipertensão, retenção de sódio e líquidos, diabetes melito, dislipidemia, retardo do crescimento, osteoporose, acne, alterações comportamentais (instabilidade do humor, quadros psicóticos), catarata, glaucoma, entre outras (QUADRO 3). Isso faz com que a maioria dos esquemas imunossuppressores, utilizados no transplante hepático, limite seu uso aos primeiros meses pós-transplante.

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. Seu principal efeito adverso é a nefrotoxicidade, que pode ser aguda ou crônica e necessitar de redução da dose ou conversão a 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 no QUADRO 3.

Deve-se monitorizar glicemia, creatinina sérica, lipídeos, potássio sérico e pressão arterial. A periodicidade de realização dos exames deve levar em consideração as evidências clínicas que surjam a cada avaliação médica realizada. A conduta a ser tomada em caso de alteração dos exames laboratoriais são mesmas realizadas para qualquer paciente, independente de ser transplantado ou não, que venham ter tais alterações.

TACROLIMO

A principal particularidade no tratamento clínico dos pacientes em uso deste fármaco é sua estreita "janela terapêutica". Níveis sanguíneos baixos (<5 ng/ml) estão associados à susceptibilidade para rejeição e níveis altos (acima de 15 ng/ml) à toxicidade. O monitoramento do tacrolimo baseia-se nos níveis avaliados pré-dose (no vale). Deve-se também levar em consideração o uso de outros medicamentos que interferem no seu metabolismo. É aconselhável, na primeira semana pós-transplante, que os níveis sejam verificados frequentemente. Quando se faz necessário modificar sua dose, deve-se aguardar em torno de 48 horas para realizar nova avaliação dos níveis desejados. O principal efeito adverso do tacrolimo é a nefrotoxicidade, com um grau semelhante à ciclosporina. No entanto, há sugestões que as taxas relacionadas à hipertensão arterial e à hiperlipidemia são menores, porém mais elevadas as do diabetes e de neurotoxicidade.

Deve-se monitorizar glicemia, creatinina sérica, lipídeos, potássio sérico e pressão arterial. A periodicidade de realização dos exames deve levar em consideração as evidências clínicas que surjam a cada avaliação médica realizada. A conduta a ser tomada em caso de alteração dos exames laboratoriais é a mesma realizada para qualquer paciente, independente de ser transplantado ou não, que venham ter tais alterações.

MICOFENOLATO DE MOFETILA/SÓDIO

Os efeitos adversos gastrointestinais são comuns, podendo ser ajustada a dose se necessário. Comumente os pacientes apresentam náuseas, anorexia e diarreia e podem desenvolver gastrite. Em caso de doença péptica ulcerosa ativa o fármaco deve ser evitado. Alterações hematológicas são encontradas com o uso de MMF nos transplantes hepáticos. Anemia foi observada em 43%, leucopenia em 45,8%, trombocitopenia em 38,3% e leucocitose em 22,4%. Leucopenia e trombocitopenia fazem parte da supressão medular determinada pela inibição direta da síntese de ácido nucleico. Neutropenia grave (neutrófilos abaixo de 500/mm³) é mais comum com doses altas de MMF, entre 31 - 180 dias pós-transplante. (52)

Ganciclovir e aciclovir, se administrados concomitantemente com MMF, podem interferir potencializando a supressão medular. Cuidado também deve ser tomado com o uso concomitante de antiácidos que contenham magnésio e alumínio, pois haverá então uma redução da eficácia do MMF.

Deve-se realizar hemograma para eventuais ajustes na dose. A periodicidade de realização do hemograma deve levar em consideração as evidências clínicas que surjam a cada avaliação médica realizada. As reduções de dose são feitas de acordo com a intensidade das alterações apresentadas.

AZATIOPRINA

Não é necessária a dosagem de nível sérico deste fármaco. Os seus principais efeitos adversos são as relacionadas à supressão medular (leucopenia, anemia, trombocitopenia) que costumam resolver com a redução/suspensão do medicamento. A série mais afetada é a leucocitária, recomendando-se realizar controle do hemograma, com periodicidade de acordo com as evidências clínicas que surjam a cada avaliação médica realizada. Além dessas, podem ocorrer colostase, pancreatite, doença hepática veno-oclusiva, queda de cabelo e fragilidade das camadas dérmicas. Há possibilidade de hepatotoxicidade com esse fármaco devendo ser avaliada as provas de função hepática (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina e bilirrubinas), com periodicidade de acordo com as evidências clínicas que surjam a cada avaliação médica realizada. Em caso de hepatotoxicidade, o medicamento deverá ser suspenso e considerada a possibilidade do uso do micofenolato.

QUADRO 3. Efeitos adversos dos imunossuppressores mais utilizados no transplante de fígado. (17,18,37)

	Corticosteroides	CSa	TAC	MMF/MS	AZA
Leucopenia				x	xx
Anemia				x	xx
Trombocitopenia				x	xx
Nefrotoxicidade		xx	xx		
Hipertensão	xxx	xx	x / xx		
Hipomagnesemia		x	x		
Hiperpotassemia		x	x		
Alteração gastrointestinal	x	x	xx	xxx / xx	
Alergia alimentar			x		

50. Ojo AO, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med 2003; 349: 931-940.

51. Hojo M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. Nature 1999; 397: 530-534.

52. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet 1995; 345: 1321-1325.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, METILPREDNISOLONA, MICOFENOLATO DE MOFETILA, MICOFENOLATO DE SÓDIO E TACROLIMO.

Eu, _____
(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) CICLOSPORINA, METILPREDNISOLONA, MICOFENOLATO DE MOFETILA, MICOFENOLATO DE SÓDIO E TACROLIMO indicado(s) para a imunossupressão do TRANSPLANTE HEPÁTICO EM ADULTOS.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas 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 SEGUINTE MELHORIAS:

- 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 respeito das seguintes CONTRA-INDICAÇÕES, POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS E RISCOS:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato de mofetila ou sódio e tacrolimo na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- os efeitos adversos mais comumente relatados para os medicamentos são:

- PARA AZATIOPRINA: 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.

- PARA CICLOSPORINA: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicérides, 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 a temperatura e aumento das mamas;

- PARA METILPREDNISOLONA: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação, e manifestação de diabetes melito.

- PARA MICOFENOLATO DE MOFETILA/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 pêlos 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, hipercalemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse.

- PARA TACROLIMO: tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea 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 pêlos 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/hipercalemia, 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.

- medicamentos estão contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- o 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 ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

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

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

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

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

NOTA1 - Para a indicação preconizada neste Protocolo, a metilprednisolona está disponível no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e no AIH/SIH-SUS [procedimento 0603010016 - METILPREDNISOLONA 500 MG INJETAVEL (POR AMPOLA)].

NOTA 2 - A ciclosporina injetável está disponível no AIH - modalidades hospitalar e de hospital-dia/SIH-SUS [procedimento 0603020054 - CICLOSPORINA 50 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA)].