



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

HIOLANDA LÊDO DA SILVA

**RELAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA E DOSE ADMINISTRADA DE
TACROLIMO:IDENTIFICAÇÃO DOS TIPOS DE METABOLIZADORES ENTRE
TRANSPLANTADOS RENAI**

BRASÍLIA, 2023

HIOLANDA LÊDO DA SILVA

**RELAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA E DOSE ADMINISTRADA DE
TACROLIMO: IDENTIFICAÇÃO DOS TIPOS DE METABOLIZADORES ENTRE
TRANSPLANTADOS RENAIOS**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

ORIENTADOR: PROF(A). DRA. DAYANI GALATO

BRASÍLIA, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Dr

Da Silva, Hiolanda Lêdo
RELAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA E DOSE ADMINISTRADA
DE TACROLIMO: IDENTIFICAÇÃO DOS TIPOS DE METABOLIZADORES
ENTRE TRANSPLANTADOS RENais / Hiolanda Lêdo Da Silva;
orientador Dayani Galato. -- Brasília, 2023.
40 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2023.

1. Tacrolimo. 2. Transplante Renal. 3. Farmacocinética.
I. Galato, Dayani, orient. II. Título.

HIOLANDA LÊDO DA SILVA

**RELAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA E DOSE ADMINISTRADA DE
TACROLIMO: IDENTIFICAÇÃO DOS TIPOS DE METABOLIZADORES ENTRE
TRANSPLANTADOS RENAIOS**

Orientador(a): Prof(a). Dra. Dayani Galato

(Faculdade de Ceilândia- FCE/Universidade de Brasília)

Lucas Magedanz

Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal
Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde - UnB

Isabela Diniz Gusmão de Oliveira

Consultoria técnica em Monitoramento das Políticas de Assistência
Farmacêutica do Ministério da Saúde

BRASÍLIA, 2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me permitir chegar onde estou, com saúde, força e determinação.

Aos meus pais, Eulina e Élio, por todo apoio, dedicação e amor que me fizeram ter forças para nunca desistir e sempre continuar em frente, e que por muitas vezes, entenderam a minha ausência.

Às minhas irmãs, Giovanna e Joanne, que sempre estiveram comigo em todos os momentos de dificuldade, me dando suporte e alegria, além de me fazerem reconhecer a minha capacidade.

Ao meu sobrinho, Cristian, que ainda tão pequeno já me mostrou uma pureza e um amor genuíno.

Ao meu namorado, Lucas, por todo apoio, alegria e força que me deu para eu conseguir chegar até aqui.

À minha querida professora, Dayani Galato, pela orientação e oportunidade de realizar o presente trabalho, além de ser uma inspiração como profissional.

Aos membros da banca, Lucas e Isabela, que prontamente aceitaram a proposta de avaliar o trabalho.

Por fim, agradeço à Universidade de Brasília por me proporcionar várias experiências e aprendizados, que foram fundamentais para a minha formação como futura farmacêutica.

RESUMO

Introdução: O tacrolimo (tac) é um imunossupressor muito utilizado por pacientes transplantados renais, entretanto, este medicamento possui grande variabilidade inter e intraindividual e janela terapêutica estreita. Portanto, os níveis sanguíneos de tacrolimo precisam ser monitorados constantemente para evitar o aparecimento de efeitos adversos importantes, como a nefrotoxicidade ou rejeição do enxerto. Uma alternativa para este acompanhamento farmacoterapêutico é a utilização da razão entre a concentração sanguínea e dose administrada de tac, em que é possível ter noção da farmacocinética do medicamento. **Objetivo:** Identificar o tipo de metabolismo de pacientes transplantados renais por meio da razão entre a concentração sanguínea de tacrolimo e dose administrada do medicamento.

Métodos: Trata-se de um estudo epidemiológico de desenho transversal. Foi feita uma análise documental de prontuários de pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília (n=161), do qual foi extraído dados sobre concentração sanguínea e dose administrada de tacrolimo, para o cálculo da razão entre a concentração e dose (C/D) e posterior classificação do tipo de metabolizador. Além disso, foram obtidas informações demográficas e clínicas para verificar associação com a farmacocinética do tacrolimo. **Resultados:** Os resultados dos valores definidos da razão C/D de tac para a classificação do tipo de metabolizadores foram: até 1,06 para metabolizadores rápidos (n=54); entre 1,07 e 1,97 para metabolizadores intermediários (n=54); acima de 1,97 para metabolizadores lentos (n=53). Ademais, não foram observadas associações entre as variáveis clínicas e demográficas, com exceção da idade, que mostrou influenciar na farmacocinética do tacrolimo ($p=0,002$), neste sentido pacientes com até 49 anos são metabolizadores mais rápidos. Cabe destacar que foi observada uma tendência de associação entre ser metabolizador lento e ter melhor taxa de filtração glomerular ($p=0,097$).

Conclusão: a razão C/D de tac pode ser utilizada monitorização da farmacocinética do tacrolimo, além de ser uma ferramenta viável para a realidade do HUB, por ser simples e barata. Além disso, foi observado que em pacientes mais novos há predominância de metabolizadores mais rápidos.

Palavras-chaves: Tacrolimo. Transplante Renal. Farmacocinética.

ABSTRACT

Introduction: Tacrolimus (tac) is an immunosuppressant drug widely used by kidney transplant recipients, however, this drug has great inter and intra-individual variability and a narrow therapeutic window. Therefore, blood levels of tacrolimus need to be constantly monitored to avoid the onset of major adverse effects such as nephrotoxicity or graft rejection. An alternative for this pharmacotherapeutic follow-up is the use of the ratio between the blood concentration and the administered dose of Tac, in which it is possible to have an idea of the drug's pharmacokinetics. **Objective:** To identify the type of metabolism of kidney transplant patients through the ratio between the blood concentration of tacrolimus and the administered dose of the drug. **Methods:** This is an epidemiological cross-sectional study. A documental analysis of medical records of kidney transplant recipients at the University Hospital of Brasília (n=161) was carried out, from which data on serum concentration and administered dose of tacrolimus were extracted, in order to calculate the ratio between concentration and dose (C/D) and subsequent classification of the type of metabolizer. In addition, demographic and clinical information was obtained to verify association with tacrolimus pharmacokinetics. **Results:** The results of defined tac C/D ratio values for metabolizer type classification were: up to 1.06 for fast metabolizers (n=54); between 1.07 and 1.97 for intermediate metabolizers (n=54); above 1.97 for slow metabolizers (n=53). Furthermore, no associations were observed between clinical and demographic variables, with the exception of age, which was shown to influence the pharmacokinetics of tacrolimus ($p=0.002$), in this sense, patients aged up to 49 years are fast metabolizers. It should be noted that there was a trend towards an association between being a slow metabolizer and having a better glomerular filtration rate ($p=0.097$). **Conclusion:** the tac C/D ratio can be used to monitor the pharmacokinetics of tacrolimus, in addition to being a viable tool for the reality of the HUB, as it is simple and inexpensive. Furthermore, it was observed that in younger patients there is a predominance of fast metabolizers.

Keywords: Tacrolimus. Kidney Transplant. Pharmacokinetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Seleção dos pacientes transplantados renais cadastrados no banco de dados da Farmácia Clínica do Hospital Universitário de Brasília. 26

Tabela 1: Classificação do tipo de metabolizador de acordo com a razão Concentração/Dose de tacrolimo, segundo dados coletados no Hospital Universitário de Brasília. 26

Tabela 2: Relação entre o tipo de metabolizador e o perfil demográfico e clínico de pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília. 27

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
C/D - Concentração/Dose
CNCDO- Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
DR- Doença Renal
DRC- Doença Renal Crônica
HLA - *Human Leukocyte Antigens*
HUB- Hospital Universitário de Brasília
IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
mTOR- *Mammalian Target of Rapamycin*
NFAT- Fator Nuclear de Células T
PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
SBN- Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS- Sistema Único de Saúde
Tac- Tacrolimo
TFG- Taxa de Filtração Glomerular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1	Transplante Renal	12
2.2	Imunossupressão no transplante renal	14
2.3	Inibidores da Calcineurina	15
2.4	Tacrolimo	16
2.5	Farmacogenética/Farmacogenômica	17
2.6	Relação entre concentração sanguínea e dose administrada de tacrolimo	19
2.7	Intervenção no cuidado	20
3	JUSTIFICATIVA	21
4	OBJETIVOS	22
4.1	Objetivo geral	22
4.2	Objetivo específico	22
5	MÉTODOS	23
5.1	Tipo de estudo	23
5.2	População	23
5.3	Coleta de dados	23
5.4	Organização e análise dos dados	24
5.5	Considerações éticas	24
6	RESULTADOS	26
7	DISCUSSÃO	29
8	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34
	ANEXOS	38
	Anexo 1. Comprovante de aprovação do projeto por Comitê de Ética em Pesquisa	38

1 INTRODUÇÃO

O transplante é um procedimento cirúrgico que consiste na transferência de um órgão, tecido ou células de um doador para o receptor. É um tratamento importante e vantajoso para pacientes com doenças que inviabilizam os órgãos, pois permite que o paciente volte a realizar atividades diárias, melhorando a qualidade de vida, além de aumentar a sobrevida (ABTO, 2017).

No Brasil, foram realizados aproximadamente 99.800 transplantes de órgãos sólidos, sendo o renal mais frequente (SOARES et al, 2019). O transplante de rim é uma opção terapêutica para pacientes com doença renal crônica, sendo a principal indicação para pacientes em fase terminal e irreversível (ABTO, 2017).

Após o transplante, é fundamental o uso de terapia imunossupressora, uma vez que essa está diretamente relacionada com a diminuição de rejeição do órgão, melhorando, portanto, o quadro clínico do paciente e preservação do enxerto. A terapia é dividida em duas etapas: indução e manutenção. A primeira ocorre geralmente no período perioperatório. Já a de manutenção, com início antes ou em até 24 horas após a cirurgia, ocorre a longo prazo, ou seja, enquanto o órgão manter a sua viabilidade, isso pode representar até períodos superiores a duas décadas. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Imunossupressão em Transplante Renal preconiza a associação de um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), com um fármaco antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato) ou um corticosteroide (metilprednisolona ou prednisona) durante a terapia de manutenção. Outrossim, outras combinações são possíveis a depender do perfil do paciente (BRASIL, 2021; ABTO, 2017).

Em relação aos inibidores da calcineurina, o tacrolimo (tac) é o medicamento mais utilizado na clínica, devido a um menor número de rejeição do órgão e por um aumento na adesão ao tratamento, já que os efeitos adversos são menos agressivos ao paciente. Entretanto, este medicamento possui grande variabilidade inter/intraindividual e janela terapêutica estreita, o que faz necessário a monitorização sanguínea de forma regular, uma vez que a alta concentração pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade e baixa concentração pode causar rejeição dos rins (ABTO, 2021; THOLKING et al, 2016).

O tacrolimo é metabolizado principalmente no fígado, onde estão presentes enzimas do citocromo P450, incluindo a família CYP3A. Alterações nas enzimas CYP3A mostram-se capazes de interferir no metabolismo do tac e, consequentemente, na concentração sanguínea deste medicamento. Devido à alta variabilidade farmacocinética do tac e com base no polimorfismo genético, é possível definir o tipo de metabolizador ao qual o paciente pertence: metabolizadores lentos, intermediários e rápidos. Os metabolizadores lentos são aqueles que provavelmente possuem mutação no sítio de reconhecimento ou diminuição de enzimas CYP3A, o que faz aja uma maior concentração sanguínea de tac. Outrossim, os metabolizadores intermediários possuem o funcionamento normal da enzima e, por fim, os metabolizadores rápidos carregam uma ou mais cópias do gene ativo, ou seja, o metabolismo de tac é mais expressivo e, portanto, faz com que a concentração do medicamento no sangue seja menor (OLIVEIRA, 2022; SMIDT, 2018; THOLKING et al, 2016).

Ademais, a caracterização dos tipos de metabolizadores de tac melhora o serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa, visto que a dose pode ser ajustada conforme a necessidade do paciente, pois metabolizadores rápidos estão mais suscetíveis a superdosagem (maior risco de nefotoxicidade) e metabolizadores lentos, a subdosagem (favorece rejeição do órgão). Uma alternativa prática e economicamente viável, já que no Brasil cerca de 90% dos transplantes são pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para a definição do perfil metabólico é fazer uma razão da concentração no sangue com a dose diária (C/D) do tacrolimo. Essa relação consiste em dividir o valor da concentração sanguínea pela dose administrada do medicamento. Sendo assim, a utilização de C/D na prática clínica é uma ferramenta rápida e acessível que auxilia no monitoramento da farmacoterapêutico do tac, garantindo, portanto, a eficácia do tratamento e segurança do paciente transplantado. (SMIDT, 2018; NUTGEN, 2018; THOLKING et al., 2016).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Transplante Renal

A Doença Renal (DR) é a condição na qual os rins perdem a capacidade de executar suas funções básicas, necessárias para a homeostasia do organismo. A DR pode ser tanto aguda, quando ocorre a súbita e rápida perda da função renal, quanto crônica (DRC), em que esta perda é lenta, progressiva e irreversível (BRASIL, [s.d.]).

Como a maioria das pessoas apresentam sintomas graves apenas na fase avançada da doença, é comum a DRC evolua até uma doença renal crônica terminal, em que a perda da função é maior que 85%, sendo necessário iniciar um tratamento que substitua a função dos rins (BRASIL, [s.d.]).

A terapia renal substitutiva pode ser feita por meio de diálise e transplante do órgão. Geralmente, a diálise é uma terapia de longo prazo, mas muitos pacientes a fazem como medida temporária até surgir a possibilidade de um transplante renal, visto que neste último, há uma melhora significativa na qualidade de vida e na sobrevida do paciente (MDS, 2020; WANG, SKEANS, ISRANI, 2016).

Neste sentido, o transplante renal é um procedimento cirúrgico em que o paciente recebe um rim saudável de um doador com a intenção de que esse órgão passe a suprir a função perdida. No Brasil, a Lei N° 9.434, de 4 de Fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano, traz que é permitido transplantes com três tipos de doadores: doador falecido, doador vivos relacionados (com grau de parentesco) e vivos não relacionados (pessoas sem vínculo familiar). Ademais, a doação intervivos entre indivíduos geneticamente não relacionados é regulamentada pela Portaria N° 2.600, de 21 de outubro de 2009, que determina a submissão prévia à autorização judicial, à aprovação da Comissão de Ética do estabelecimento de saúde transplantador e da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), bem como a comunicação ao Ministério Público (SBN, 2022; FRANCO, 2015; BRASIL, 2009; BRASIL, 1997).

Em caso de doadores falecidos os rins são retirados após constatação de morte encefálica e permissão da família. Após a certificação que o órgão está saudável e apto para doação, ocorre a seleção do paciente receptor, em que é priorizado aquele com maior compatibilidade sanguínea ABO e do sistema HLA (*Human Leukocyte*

Antigens - principal complexo de histocompatibilidade), que está a mais tempo na fila de espera. Outrossim, no caso de doador vivo, relacionado ou não, é necessária uma autorização judicial, além de exames para verificar o estado de saúde e funcionalidade dos rins do doador. Também é preciso analisar compatibilidade sanguínea ABO e do sistema HLA (SBN, 2022; HERMANN, 2013; BRASIL, 1997).

O transplante renal representa no mundo o tipo de transplante de órgãos sólidos com maior demanda. Em março de 2022, aproximadamente 28 mil pessoas estavam na fila de espera para receber um rim (ABTO, 2022). Entre 2013 e 2017, foram realizados 19.823 transplantes renais no Brasil, sendo que 79,9% dos rins vieram de doadores falecidos. Além disso, enquanto a maior parte dos procedimentos aconteceram na região sudeste (53,0%), a região norte apresentou pequena atividade de transplante (1,9%). Essa disparidade está relacionada à densidade populacional, ao produto interno bruto e ao número de profissionais com treinamentos em transplante (SOARES et al., 2020; DE SOUZA JÚNIOR et al., 2019; MEDINA-PESTANA et al., 2011).

Apesar do tamanho da fila de espera, o Brasil destaca-se mundialmente em número de transplantes renais, sendo atualmente o quarto maior país transplantador do mundo, além de possuir o maior programa público com esta finalidade. Isso é, conta com o SUS (Sistema Único de Saúde), que oferece acesso gratuito aos serviços de saúde, incluindo todo o processo do transplante renal, que vai desde exames pré-operatórios, tanto do receptor quanto do doador (em caso de doador vivo), até o fornecimento de medicamentos (BRASIL, 2021; SOARES et al., 2020; DE SOUZA JÚNIOR et al., 2019).

Estudos trazem os benefícios do transplante renal em comparação a diálise, primeiramente, pela melhora significativa da qualidade do paciente (WANG, SKEANS, ISRANI, 2016), mas, também, pela redução de custos para o Estado. Apesar dos elevados custos iniciais com todos os procedimentos de transplante renal, foi analisado que os gastos com pacientes transplantados são menores, após o primeiro ano de cirurgia, comparando-se a anos subsequentes de diálise. Estima-se que os gastos com pacientes em hemodiálise são até dez vezes maior do que o tratamento de pacientes transplantados, além disso, a terapia imunossupressora é mais barata do que os medicamentos utilizados nas diálises (DE SOUZA JÚNIOR et al., 2019;

GARCIA, HARDEN, CHAPMAN, 2012).

2.2 Imunossupressão no transplante renal

Quando o transplante renal é realizado, é necessário iniciar terapias com imunossupressores para evitar a rejeição aguda e crônica do enxerto. A imunossupressão é utilizada para inibir o reconhecimento imunológico e a ativação da resposta alogênica celular e humoral (BRASIL, 2021; BRAHM, 2012).

A imunossupressão é dividida em duas etapas: fase de indução e de fase manutenção. A fase de indução objetiva aumentar a eficácia da imunossupressão por meio da inibição da atividade dos linfócitos T, além de otimizar o esquema terapêutico da próxima fase. Utiliza-se medicamentos que reduzem a atividade do sistema imunitário, como a metilprednisolona, basiliximabe e imunoglobulina antitimócito. Essa fase se inicia ainda no procedimento e pode se estender até uma semana pós transplante (OLIVEIRA, 2022; BRASIL, 2021).

Já a terapia de manutenção, iniciada antes ou em até 24 horas após a cirurgia, tem como objetivo preservar a função renal e minimizar os efeitos adversos, prevenindo a rejeição do órgão. No Brasil, é preconizado a associação de um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com um fármaco anti-proliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico) ou com um inibidor da mammalian target of rapamycin (mTOR) (sirolimo e everolimo) e corticosteróides (BRASIL, 2021).

O tratamento com medicamentos imunossupressores se estende enquanto o paciente transplantado estiver vivo e com o órgão funcionante. Sendo assim, visitas regulares ao médico são necessárias para o monitoramento dos medicamentos na corrente sanguínea, visto que quantidades de imunossupressor fora da faixa pretendida pode expor o paciente a problemas de efetividade e segurança (BRASIL, 2021; SMIDT, 2018; BLONDET, HEALEY, HSU, 2017).

Uma das classes de imunossupressores mais utilizadas são os inibidores da calcineurina, que mesmo possuem janela terapêutica estreita, mostram-se capazes de reduzir significativamente a rejeição do enxerto. Apesar de apresentarem mecanismo de ação iguais, o tac se destaca em relação a ciclosporina, por apresentar melhores resultados clínicos (OLIVEIRA, 2022; THOLKING *et al*, 2016).

O PCDT (BRASIL, 2021) preconiza que o esquema imunossupressor de manutenção seja individualizado a depender do risco imunológico de cada paciente. Contudo, traz a combinação de alguns medicamentos com a concentração plasmática de tac recomendada:

Tacrolimo + micofenolatos: Associação recomendada para paciente com alto risco imunológico e uma alternativa para pacientes com baixo risco. A concentração sanguínea do tacrolimo deve ficar entre 4 a 11 ng/mL durante o período de transplante. Para pacientes com baixo risco imunológico o intervalo é menor, sendo de 3 a 7 ng/mL.

Tacrolimo + azatioprina: Associação para pacientes com baixo risco imunológico, está relacionada a maior incidência de rejeição aguda, mas apresenta menor incidência de eventos adversos gastrointestinais e infecção por citomegalovírus. Nos três primeiros meses, a concentração sanguínea do tacrolimo deve ficar entre 7 a 20 ng/mL e 5 a 15 ng/mL após esse período.

Tacrolimo + mTOR: Associação tão eficaz quanto tacrolimo + micofenolato na prevenção da rejeição aguda e está relacionada com menor incidência de infecções por citomegalovírus. Entretanto, interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas podem comprometer a função renal. A concentração sanguínea de tacrolimo deve ficar entre 3 a 8 mg/dL.

2.3 Inibidores da Calcineurina

O primeiro inibidor da calcineurina desenvolvido foi a ciclosporina, sendo introduzida na clínica como imunossupressor no início da década de 80. Mesmo com os efeitos adversos, que incluem nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, essa revolucionou a história do transplante de órgãos, aumentando significativamente a expectativa de vida dos pacientes transplantados (SMIDT, 2018; GARCIA, 2004).

A calcineurina é uma proteína citoplasmática cálcio dependente presente em linfócitos T. Possui papel fundamental na regulação do cálcio intracelular necessário para a ativação da célula T. Quando uma célula apresentadora de antígeno interage com o receptor da célula T, ocorre um aumento do cálcio intracitoplasmático, que junto com a calmodulina, ativa a calcineurina, que por sua vez, desfosforila o fator nuclear

de células T (NFAT), tornando-o ativo. O NFAT se transloca para o núcleo, onde promove a ativação e expressão de genes, incluindo o gene para interleucina-2 (IL-2), regulando positivamente IL-2, que irá estimular a tanto a ativação dos ativação quanto a proliferação de linfócitos T (ABBAS, 2021; SMIDT, 2018; SILVA, 2015).

Os imunossupressores inibidores da calcineurina agem justamente na inibição desta proteína, diminuindo a ação dos linfócitos e, portanto, reduz a resposta imunológica. Apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação, os principais representantes dessa classe se ligam a diferentes proteínas, sendo que a ciclosporina se liga à ciclofilina e o Tac se liga à FKBP12. Quando os complexos ciclosporina-ciclofilina/tacrolimo-FKBP12, se liga à calcineurina, leva a inibição da via NFAT. Além disso, trazem que o tacrolimo é cerca de 100 vezes mais potente do que a ciclosporina, além de se apresentar como mais eficaz na prevenção da rejeição aguda e maior sobrevida do paciente e do enxerto (OLIVEIRA, 2022; BRASIL, 2021; AZARFAR et al., 2018; SMIDT, 2018).

2.4 Tacrolimo

O Tacrolimo é um macrolídeo que foi descoberto em meados da década de 80 no Japão, sintetizado a partir do *Streptomyces tsukubaensis*, microrganismo obtido em amostras de solo do Monte Tsukuba. Ainda na mesma década, foi demonstrado o seu efeito imunossupressor in vivo em ratos submetidos ao transplante cardíaco (SMIDT, 2018; SILVA, 2015; GARCIA et al., 2004).

Administrado sob a forma farmacêutica de cápsula, as concentrações máximas de tac no sangue são atingidas em 1-3 horas. Possui baixa disponibilidade oral, sendo que a média é de 20 a 25%, mas pode variar entre 5 e 93%. Diversos fatores podem alterar a farmacocinética deste medicamento, tais como idade, jejum (aumenta taxa de absorção), integridade das funções hepática, renal e intestinal, presença de hepatite de C e uso de alguns medicamentos, como sirolimo (BRASIL, 2019; SMIDT, 2018).

Em um indivíduo hígido, este medicamento apresenta um padrão de distribuição bicompartmental, na circulação sistêmica liga-se fortemente aos eritrócitos, sendo que a concentração no sangue total é aproximadamente 20 vezes

maior que no plasma. Outrossim, no plasma, o tac apresenta alta afinidade por proteínas plasmáticas, principalmente albumina e α -1-glicoproteína ácida, sendo que menos de 1% do fármaco absorvido fica na forma livre. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 1300 L e 47,6 L, baseado nas concentrações plasmáticas ou no sangue total, respectivamente (BRASIL, 2019; VELOSO, 2011).

O tacrolimo é metabolizado na parede intestinal e, mais extensivamente, no fígado. As isoformas CYP3A4 e CYP3A5, do complexo enzimático P450, são responsáveis pela O- demetilação, hidroxilação e/ou reações metabólicas oxidativas. Os metabólitos do tac não contribuem com a sua atividade farmacológica. Para ser metabolizado por enzimas do citocromo P450, é preciso se atentar ao uso de medicamentos que inibem ou induzem o complexo (OLIVEIRA, 2022; BRASIL, 2019).

A taxa de depuração do tac é baixa, sendo que em indivíduos saudáveis, a média da depuração corporal total, estimada com base nas concentrações no sangue total, foi de 2,25 L/h. Em pacientes adultos transplantados, houve variação de acordo com o órgão recebido, os valores foram 4,1 L/h (fígado), 6,7 L/h (rim) e 3,9 L/h (coração). Também é observado variação na meia vida do tacrolimo em pacientes transplantados. Em um indivíduo saudável, a meia vida é de 43 horas, já em um paciente que foi submetido ao transplante renal, a meia vida é de 15,6 horas. Ademais, a eliminação desse medicamento se dá principalmente por via biliar e apenas uma pequena parte é excretado na urina (OLIVEIRA, 2022; BRASIL, 2019).

Por ter grande variabilidade inter e intraindividual e janela terapêutica estreita, os níveis sanguíneos de tac precisam ser monitorados constantemente. Além disso, assim como a ciclosporina, o seu uso está relacionado a nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipomagnesemia, distúrbios gastrointestinais, tremores, desenvolvimento de diabetes, infecções e malignidades (SILVA, 2015; GARCIA et al., 2004).

2.5 Farmacogenética/Farmacogenômica

O tratamento medicamentoso está sujeito a diversas variações na resposta devido a diversos fatores fisiológicos, fisiopatológicos, ambientais e genéticos. Dessa forma, surge a farmacogenética e a farmacogenômica, que estuda variabilidade

interindividual à resposta medicamentosa, sendo a farmacogenética focada em efeitos de genes isolados e a farmacogenômica avalia simultaneamente vários genes e suas interações. Essas estratégias podem otimizar os cuidados clínicos através de uma personalização terapêutica baseada nas características genéticas dos indivíduos (SMIDT, 2018; METZGER, COSTA, SANTOS, 2006).

Os genes são responsáveis pelas características herdadas geneticamente e consistem em um segmento de molécula de DNA, composta de sequências específicas de nucleotídeos. Variações nessas sequências que persistem por gerações de forma estável, são chamados de polimorfismo genético. As formas mais comuns de polimorfismo genético são deleções, mutações, substituições de base única ou variações no número de sequências repetidas. O polimorfismo genético pode ser responsável pelas alterações nas respostas terapêuticas, que podem levar à redução ou diminuição da atividade esperada pelo medicamento (SMIDT, 2018; METZGER, COSTA, SANTOS, 2006).

Polimorfismos nos genes de enzimas que participam do metabolismo podem caracterizar o perfil metabólico dos indivíduos, sendo esses classificados de acordo com fenótipos: metabolizadores lentos (diminuição, ausência ou estrutura modificada da enzima metabolizadora), metabolizadores intermediários (função normal e quantidade normal da enzima) e metabolizadores rápidos (aumento na produção da enzima metabolizadora ou múltiplas duplicações do gene que codifica tal enzima). Muitos medicamentos clinicamente utilizados são metabolizados por enzimas cujos genes apresentam polimorfismo genético, como algumas isoformas do Citocromo P450 (OLIVEIRA, 2022; SMIDT, 2018; METZGER, COSTA, SANTOS, 2006).

Quatro diferentes isoenzimas de CYP3A foram identificadas em humanos, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 e CYP3A47, sendo que as duas primeiras estão relacionadas a ação farmacológica do tacrolimo. A CYP3A4 tem um sítio de atividade amplo e flexível, podendo acomodar e metabolizar compostos lipofílicos com estruturas complexas, bem como a ciclosporina e o Tac. Além disso, essa isoenzima contribui para o metabolismo de primeira passagem para fármacos administrados oralmente. Já a expressão da CYP3A5 no fígado é polimórfica e a fração está presente entre 5 a 10% nos caucasianos e 60% ou mais nos africanos/afro-americanos. A diferença étnica é explicada pela presença de outras variantes alélicas.

Variações da CYP3A5, como a CYP3A5*3, CYP3A5*6 e CYP3A5*7 são importantes para o contexto brasileiro e podem estar associadas a funcionalidade da enzima (OLIVEIRA, 2022; METZGER, COSTA, SANTOS, 2006).

Considerando a forte influência que os polimorfismos têm sobre CYP3A5, e que essa é uma isoenzima relacionada a farmacocinética, Birdwell publicou em 2015 um documento (Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium) com as doses recomendadas de tacrolimo conforme o fenótipo do paciente. Pacientes classificados como metabolizadores rápidos a dose deve ser ajustada de 1,5 a 2 vezes em relação a dose inicial. Os metabolizadores lentos devem iniciar com a dose padrão, desde que ultrapasse 0,3 mg/kg. Em 2020, a Associação Real de Farmacêuticos da Holanda, ou *Royal Dutch Pharmacist's Association*, trouxe as recomendações de aumentar a dose inicial seguida de ajuste com base no monitoramento plasmático de tac em expressores e não expressores da CYP3A5 (OLIVEIRA, 2022; BIRDWELL et al., 2015)

Estudos brasileiros mostraram que pacientes em uso de tac que apresentaram polimorfismo nas isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5, têm alterações significativas em relação à concentração plasmática/ dose administradas em diferentes tempos pós-transplante. Sendo assim, a farmacocinética do tacrolimo, nefrotoxicidade e disfunção do enxerto podem estar relacionadas a polimorfismo das isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5 (OLIVEIRA, 2022; EVERTON, 2019; TAMASHIRO et al., 2017).

A determinação dos polimorfismos genéticos no paciente transplantados renais, apesar de ser uma estratégia interessante, não abrange todas as variáveis clínicas relacionadas ao sucesso do tratamento. E na realidade brasileira, nem todos os centros transplantadores teriam capacidade de genotipar o paciente (OLIVEIRA, 2022; SMIDT, 2018).

2.6 Relação entre concentração sanguínea e dose administrada de tacrolimo

O tratamento imunossupressor é definido com base em uma avaliação clínica do risco de rejeição ou toxicidade. O perfil metabólico dos pacientes transplantados pode ser analisado com a relação entre concentração sanguínea/dose diária (C/D) de Tac. Tholking e colaboradores (2016), definiram os tipos de metabolizadores (lentos

e rápido) de acordo com os valores de C/D obtidos, valores abaixo da média são classificados como metabolizadores rápidos e valores acima da média são classificados como metabolizadores rápidos. Para definir o valor de corte, eles utilizaram a mediana das razões C/D encontradas, portanto, pacientes com valor de razão C/D igual ou menor que a mediana foram definidos como metabolizadores rápidos e razões com valores superiores, foram classificados como metabolizadores lentos. Além disso, nesse estudo foi verificado uma associação entre metabolizadores rápidos e aumento do risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina ou nefropatia pela BK. (SMIDT, 2018; THOLKING et al., 2016).

2.7 Intervenção no cuidado

Os cuidados farmacêuticos são um conjunto de ações e serviços realizados pelo farmacêutico, em que é levado em conta as concepções do indivíduo, da família, comunidade e equipe de saúde, com finalidade de prevenir e resolver problemas de saúde. Além de promover saúde, proteção, prevenção de danos e recuperação, incluindo não só a dimensão clínica assistencial, como também a técnico-pedagógica do trabalho em saúde (OLIVEIRA, 2022; BRASIL, 2020).

Segundo o arcabouço conceitual do Conselho Federal de Farmácia (CFF), os serviços clínicos devem ser ofertados de acordo com as necessidades de saúde do paciente. Os serviços prestados devem atender a necessidade do paciente e são divididos em rastreamento em saúde, educação em saúde, manejo de problemas de saúde autolimitados, dispensação, monitorização terapêutica de medicamentos, conciliação de medicamentos, revisão da farmacoterapia, gestão da condição de saúde e acompanhamento farmacoterapêutico (CFF, 2016).

O farmacêutico clínico que acompanha pacientes transplantados, faz intervenções principalmente em fatores que irão propiciar a adesão terapêutica, sendo que quando acompanhado por um profissional, há uma melhora expressiva na adesão do tratamento pelo paciente. A monitorização terapêutica é uma alternativa indispensável para assegurar a eficácia e segurança do paciente transplantado que faz uso do tac pode ser feita com a relação Concentração/Dose do imunossupressores (OLIVEIRA, 2022; THOLKING et al., 2016; HAGA et al., 2015).

3 JUSTIFICATIVA

O paciente transplantado renal precisa de medicamentos que diminuam a resposta do sistema imunológico para prevenir a rejeição do enxerto, no entanto, ficam mais sujeitos a doenças/infecções oportunistas e outros eventos adversos. Neste sentido a dose sempre deve estar dentro do intervalo desejado, evitando problemas de efetividade e segurança, respectivamente. O tratamento com imunossupressores deve ser mantido enquanto o enxerto for viável e, por isso, exige cuidados clínicos específicos e contínuos (SBN, 2022; ABTO, 2021).

O tacrolimo é um dos medicamentos imunossupressores mais usado, e apesar de apresentar bons resultados na clínica, possui uma estreita janela terapêutica, o que favorece o aparecimento de efeitos adversos, como nefrotoxicidade. Além disso, é um medicamento com alta variabilidade farmacocinética, o que faz necessário a monitorização frequente dos níveis sanguíneos (BRASIL, 2019; SMIDT, 2018).

A farmacocinética do tac depende de isoformas do citocromo P450. Vários fatores são capazes de interferir nessa etapa, tais como idade, uso de outros fármacos, fatores genéticos e ambientais. O perfil metabólico dos pacientes é definido com base na sua concentração sanguínea, sendo que um dos fatores responsáveis por isso é o polimorfismo genético. Ademais, a farmacogénetica, apesar de ser uma promessa na resposta terapêutica para pacientes transplantados renais, é uma estratégia que não abrange outras variáveis clínicas importantes, além de apresentar custos muitas vezes proibitivos (BRASIL, 2019; EVERTON, 2019; VELOSO 2011).

Neste sentido, este estudo se propõe a conhecer o perfil de metabolismo dos pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário. Espera-se que esta análise (da concentração sanguínea/ dose de tac administrada) possa ser realizada pelos profissionais da saúde, entre eles os farmacêuticos, durante a realização de serviços clínicos oferecidos a estes pacientes. Apesar da simplicidade dessa estratégia, ela pode ser eficiente para classificar os tipos de metabolizadores, ajustar as doses dos imunossupressores e predizer o risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade ou nefropatia em outros serviços.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Identificar os tipos de metabolismo em pacientes submetidos ao transplante renal por meio da razão entre a concentração sanguínea do medicamento por dose administrada.

4.2 Objetivo específico

Determinar os intervalos de razão entre a concentração sanguínea do medicamento por dose administrada para os diferentes tipos de metabolizadores;

Caracterizar o perfil metabólico dos pacientes do Hospital Universitário de Brasília submetidos ao transplante renal;

Analizar a possível associação entre tipos de metabolizadores com as características demográficas e clínicas dos pacientes, bem como, com desfechos como a taxa de filtração glomerular.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Este projeto caracterizou-se como um estudo epidemiológico de desenho transversal.

5.2 População

Para a pesquisa foram incluídos pacientes transplantados renais atendidos no ambulatório de transplante pelo Hospital Universitário de Brasília (HUB) que estivessem em uso de tac como imunossupressor. Ademais, foram excluídos os pacientes que não realizaram a dosagem do medicamento ou não se consultaram no setor da nefrologia em 2022. Para os pacientes identificados sem consulta em 2022, não foi registrado o uso de tacrolimo.

5.3 Coleta de dados

Inicialmente, foi disponibilizado pela farmácia clínica do HUB, um banco de dados que continha informações sobre pacientes transplantados renais, entretanto, para certos pacientes algumas informações estavam ausentes (dados *missing*). A coleta de dados ocorreu por meio da análise documental de prontuários, que foram acessados pelos computadores do HUB por meio da plataforma AGHU-Ebserh, onde os últimos registros referentes à nefrologia foram localizados.

Para a seleção dos pacientes, foi analisado se havia consulta no setor da nefrologia no ano de 2022 e se estava em uso de tacrolimo. Outrossim, para os pacientes selecionados foram coletadas informações sobre as quatro últimas dosagens de tac realizadas, bem como as respectivas doses que estavam utilizadas no momento da dosagem, além de dados demográficos (sexo, idade, cor, estado civil) e clínicos (realização de diálise, tipo de doador, tempo de transplante, número de medicamentos, uso de sirolimo e taxa de filtração glomerular). Para os pacientes que possuíam menos de quatro dosagens e doses de Tac, foram consideradas a quantidade presente no prontuário.

5.4 Organização e análise dos dados

A análise dos dados se deu por meio dos resultados de medidas de tendência central e de dispersão (mediana e intervalo intertercil) para a dosagem de tac e de mediana e amplitude para as demais variáveis numéricas e resultados de frequência para as variáveis categóricas.

Para análise descritiva, inicialmente foi criado uma planilha no software Excel para a organização dos dados dos pacientes. O valor da dosagem de tac no sangue foi dividido pela respectiva dose administrada do medicamento, obtendo-se, portanto, a razão entre a concentração sanguínea de e dose administrada de tacrolimo (ng/mL/mg). Para isso, foi considerada que a concentração sanguínea de tac era equivalente a dose de tac utilizada na consulta precedente.

Devido aos valores assimétricos das razões (distribuição não normal), foi calculada a mediana das razões C/D para cada paciente, sendo que para aqueles que possuíam quatro razões foi descartada a com maior discrepância em relação às outras, sendo essa discrepância para mais ou para menos. A classificação do tipo de metabolismo foi baseada no estudo de Tholking et al. (2016) em que classificaram os metabolizadores classificados como rápidos e lentos por meio da análise dos valores das medianas, entretanto, no presente trabalho essa classificação se deu por meio da organização dos valores das medianas em tercis em que o primeiro tercil foi definido como rápido; o segundo tercil como intermediário; e o terceiro tercil como lento.

Além disso, foi adotado o teste de qui-quadrado (χ^2), considerando $p<0,05$ como valor significativo, para descrever a influência das características demográficas e clínicas na farmacocinética do tacrolimo pelos pacientes. Também se avaliou a possível associação entre o tipo de metabolismo e a taxa de filtração glomerular. Para isso, foi utilizado o software estatístico Jamovi ®.

Para o cálculo da Taxa de filtração glomerular, adotou-se a calculadora Medcalc (CKD-EPI-Creatinine- <https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>), sendo inserido o último valor de creatinina, a idade e sexo do paciente.

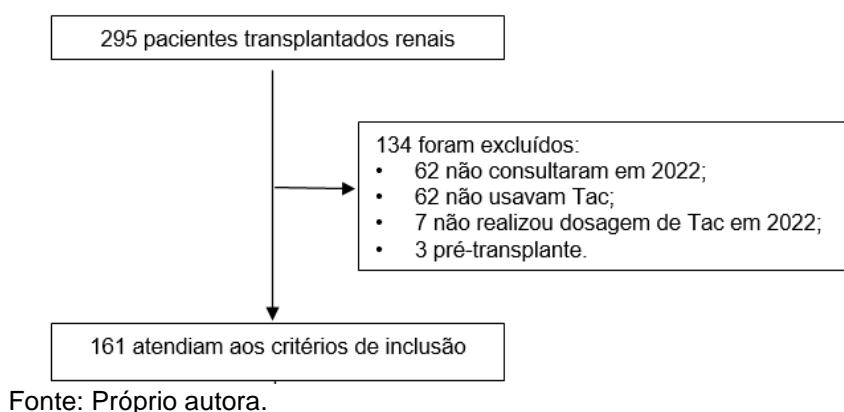
5.5 Considerações éticas

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa a um projeto já aprovado sob o código 3.718.219. Como forma de devolução de dados aos pacientes, as informações coletadas foram alocadas em uma planilha central da farmácia clínica do HUB e posteriormente serão apresentadas ao grupo de profissionais da saúde do transplante.

6 RESULTADOS

Dos 295 pacientes transplantados renais identificados inicialmente, 161 pacientes atenderam os critérios para a inclusão nesta pesquisa e compõem o presente trabalho. A seleção dos pacientes está descrita na Figura 1.

Figura 1: Seleção dos pacientes transplantados renais cadastrados no banco de dados da Farmácia Clínica do Hospital Universitário de Brasília.



Fonte: Próprio autora.

Ademais, os resultados dos valores definidos da razão C/D de tac para a classificação do tipo de metabolizadores, bem como a porcentagem de pacientes em cada tercil, podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação do tipo de metabolizador de acordo com a razão Concentração/Dose de tacrolimo, segundo dados coletados no Hospital Universitário de Brasília.

Tercil	Razão C/D tacrolimo	Classificação do metabolizador
Primeiro (n= 54; 33,5%)	≤ 1,06	Rápido
Segundo (n= 54; 33,5%)	1,07 – 1,97	Intermediário
Terceiro (n=53; 33,0%)	> 1,97	Lento

Razão Concentração/Dose de tac (ng/mL/mg).

Fonte: Próprio autor

O banco de dados dos pacientes transplantados renais apesar de conter muitas informações, não estava completo. Portanto, a média de idade dos pacientes que tinham informações sobre idade (n=132) foi de $48,5 \pm 13,8$ anos (variação de 19 a 78 anos, mediana= 49 anos). Outrossim, o tempo de transplante variou de 1 a 20 anos (mediana= 8 anos). Na Tabela 2 são apresentados os resultados das variáveis do perfil demográfico e clínico dos pacientes, distribuídos entre metabolizadores rápidos,

intermediários e lentos.

Tabela 2: Relação entre o tipo de metabolizador e o perfil demográfico e clínico de pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília.

Variável de exposição	Classificação de metabolizador			Total	p Valor
	Rápidos	Intermediário	Lento		
Sexo (n=132)					0,701
Feminino	20	15	20	55	
Masculino	24	26	27	77	
Idade 1 (n= 132)					0,002
≤ 49 anos	28	21	13	62	
> 49 anos	16	20	34	70	
Cor (n=132)					0,205
Branco	6	2	8	16	
Não Branco*	38	39	39	116	
Estado Civil (n=116)					0,114
Com companheiro	22	24	22	68	
Sem companheiro	15	10	23	48	
Realizou diálise (n=78)					0,238
Sim	28	20	26	74	
Não	1	0	3	4	
Tipo de doador (n=129)					0,113
Falecido	32	33	41	106	
Vivo	12	6	5	23	
Tempo de Transplante (n=129)					0,291
≤ 8 anos	34	25	27	86	
> 8 anos	11	15	17	43	
Número de medicamentos(n=131)					0,114
≤ 8	29	26	22	77	
> 8	15	14	25	54	
Uso de sirolimo (n=161)					0,860
Sim	23	23	25	71	
Não	31	31	28	90	
TFG (n= 129)					0,097
< 60 ml/min/1,73m ²	28	27	20	75	
≥ 60 ml/min/1,73m ²	17	13	24	54	

* Incluídos pacientes pretos e pardos. TFG= taxa de filtração glomerular. Teste de qui-quadrado. Valor de p <0,05 foi considerado como significativo.

Fonte: Próprio autor.

A única variável demográfica que mostrou associação com os tipos de metabolizadores, foi idade 1, que estava dividida em dois grupos, sendo um com

pacientes com idade igual ou menor que 49 anos e o outro com pacientes acima de 49 anos ($p= 0,002$). O grupo mais jovem apresentou uma taxa de metabolismo do tac mais rápida. Em relação às características clínicas dos pacientes, nenhuma das variáveis analisadas mostrou-se interferir na farmacocinética do tacrolimo. Entretanto, foi possível observar uma tendência de metabolizadores rápidos terem a taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 ml/min/1,73m², ou seja, apresentam uma tendência a danos renais ($p=0,097$).

7 DISCUSSÃO

A presente pesquisa definiu o intervalo das razões entre a concentração sanguínea e dose administrada de tacrolimo para a classificação dos tipos de metabolizadores dos pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília. Além disso, foi verificada a associação entre as características demográficas e clínicas dos pacientes e a categoria de metabolizador a qual pertenciam. Observou-se que, além da relação significativa entre o tipo de metabolizador e a variável idade, há uma tendência de que a farmacocinética do tac esteja associada à função renal.

Os dados obtidos neste estudo mostram que muitas das características demográficas observadas não tiveram influência significativa na variabilidade da farmacocinética do tac. Em relação ao sexo, resultados semelhantes foram mostrados por Nowicka et al. (2019), em que ao analisar e classificar 101 pacientes quanto ao tipo de metabolismo de tac utilizando a razão C/D, não foi observado relação significativa com esta variável. Outrossim, outro estudo verificou o polimorfismo genético do CYP3A5 com a farmacocinética do tacrolimo e não encontrou influência do sexo sobre os genótipos (expressores ou não do alelo funcional) (CUSINATO, 2012). Entretanto, já foi mostrado que o sexo masculino tende a ser classificado como metabolizador lento (NUTGEN et al., 2018; THOLKING et al., 2016).

No que concerne à cor, não foi vista diferença entre o metabolismo do tac de pacientes brancos ou não brancos. Contudo, sabe-se que o Brasil é país muito heterogêneo e a simples classificação entre “brancos” e “não brancos” podem interferir nos resultados, visto que o sistema de classificação étnica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística traz cinco categorias para os brasileiros se autodeclararem (branco, preto, pardo, amarelo (orientais) e indígena). Além disso, sabe-se que existe variabilidade na biotransformação desse medicamento quando se compara diferentes grupos étnicos, devido a diferenças raciais nas variantes intestinais do CYP3A (NUTGEN et al., 2018). Estudos recentes mostram diferentes resultados sobre a frequência alélica do CYP3A5 entre brasileiros, enquanto um aponta uma maior frequência de indivíduos metabolizadores rápidos (expressor extensivo), o outro traz um número maior de indivíduos metabolizadores lentos, neste último caso não expressor (OLIVEIRA et al, 2022; GENVIGER et al., 2020; NUTGEN, 2019). Tendo

isso em vista, pode-se pensar que os resultados dos estudos nacionais estão sujeitos a essa variação devido a diversidade genômica dos brasileiros. Além disso, o presente estudo fez uma análise clínica do perfil dos pacientes, sendo que para avaliar a associação da cor com o tipo de metabolizador o ideal seria realizar análises genéticas.

Ademais, foi notório a influência da idade quanto ao tipo de metabolizador, mesmo com apenas uma das duas variáveis de idade apresentando diferença significativa, ambas mostraram que pacientes mais jovens tendem a serem metabolizados mais rápidos. Tal relação também foi encontrada por outros autores, corroborando com os resultados encontrados neste estudo (NUTGEN et al, 2018; THOLKING et al., 2016; STRATTA et al, 2012; JACOBSON et al., 2012). Tendo isso em vista, alguns motivos que podem explicar a diminuição da farmacocinética do Tac pelos pacientes mais velhos, são: alterações gastrointestinais (esvaziamento gástrico retardado, variação na motilidade e pH), dificuldade de metabolizar substratos que requerem enzimas do citocromo P450, possível redução da enzima CYP3A hepática ou intestinal, presença de comorbidades e consequente uso de terapias medicamentosa, que aumentam a chance de interações (JACOBSON et al, 2012).

No que se refere às características clínicas, não foi visto associação significativa entre os tipos de metabolizadores com as variáveis analisadas. Todavia, o uso de muitos medicamentos pode interferir na farmacocinética do Tac, visto que assim como o tacrolimo, vários outros medicamentos são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450. Sabe-se que o uso de sirolimo aumenta a biodisponibilidade de Tac, mas neste estudo o uso simultâneo desses medicamentos não alterou na classificação do tipo de metabolizador (TACROLIMO, 2019).

Apesar de não ter apresentado diferença significativa, foi visto que existe uma tendência de metabolizadores rápidos apresentarem uma menor taxa de filtração glomerular, o que pode sinalizar um comprometimento renal. Esses resultados foram congruentes com o que foi apresentado por Tholking et al. (2016), em que pacientes transplantados classificados como metabolizadores rápidos (razão C/D <1,09) foram associados a um maior dano renal após um período de 36 meses. Outrossim, Genvigir et al. (2016) mostraram, por meio do estudo do polimorfismo genético da CYP3A5 3 CYP3A4, que os pacientes transplantados renais que eram expressores dos alelos

responsáveis por um metabolismo de tac mais rápido, apresentaram declínio na taxa de filtração glomerular três meses após o transplante. O declínio da função renal observada em metabolizadores rápidos pode estar relacionado com um pico de concentração de tacrolimo elevado nas primeiras horas após a administração do medicamento, ocasionando em maior nefrotoxicidade (THOLKING et al., 2016).

Genvigir e colaboradores mostraram em seu estudo que pacientes transplantados renais que eram expressores da CYP3A5 (metabolizadores rápidos ou intermediários) apresentavam menor razão entre C/D de tac do que aqueles indivíduos que não eram expressores da CYP3A5 (metabolizadores lentos) (GENVIGIR et al, 2020). Tendo isso em vista, foi possível observar que a razão C/D de tac é um instrumento de monitorização terapêutica viável, simples e barata para ser utilizada como uma ferramenta na prática clínica do HUB, como forma de tentar garantir maior segurança ao paciente, uma vez que a equipe clínica do hospital pode ter uma maior vigilância da função renal de pacientes metabolizadores rápidos. Além disso, pacientes com rápida farmacocinética de tacrolimo podem estar associados a um maior risco de rejeição do enxerto, pois a concentração sanguínea do medicamento diminui mais rápido do que esperado. Portanto, metabolizadores mais rápidos podem precisar de uma dose maior de tac para atingir o sucesso da imunossupressão.

Esta pesquisa apresentou limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, cabe ressaltar que muitos pacientes transplantados renais do HUB não foram incluídos neste estudo devido aos critérios de exclusão, portanto, as conclusões só se aplicam aos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Em segundo lugar, os dados foram coletados prospectivamente o que pode ter diminuído a acurácia das informações. Além disso, não é possível garantir que houve adesão ao tratamento, ou seja, se os pacientes usaram o tacrolimo da forma e quantidade que foram prescritos, visto que se trata de um medicamento que apresenta interação com outros medicamentos, bem como alimentos. Portanto, estudos prospectivos controlados são necessários para estabelecer a confiabilidade da razão entre a concentração sanguínea e a dose administrada de tac para a identificação do tipo de metabolizador dos pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília.

8 CONCLUSÃO

Verificar a relação entre a concentração sanguínea e dose administrada de tacrolimo é uma maneira simples de acompanhar a farmacocinética do medicamento entre pacientes transplantados renais. Esse monitoramento é fundamental, uma vez que traz informações sobre a adesão do paciente ao tratamento e sobre o perfil de segurança do tacrolimo.

Uma maneira de realizar a monitorização de tacrolimo nos pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília foi com a identificação do tipo de metabolizador por meio da razão C/D tac. Para isso, foram determinados os intervalos das razões C/D para os metabolizadores rápidos, intermediários e lentos e os pacientes tiveram seu perfil metabólico caracterizados, conforme a categoria que melhor se adequaram.

Além disso, ao analisar a associação de variáveis clínicas e demográficas, não foram encontradas influências dessas sobre a farmacocinética deste medicamento, com exceção da idade. Foi observado que pacientes mais novos são metabolizadores mais rápidos. Outrossim, foi visto que existe uma tendência de que metabolizadores mais rápidos tenham uma taxa de filtração glomerular reduzida, o que pode estar relacionado com o efeito nefrotóxico do tacrolimo.

Além disso, foi possível concluir que a razão C/D de tacrolimo pode ser útil na prática clínica do HUB para monitoramento da farmacoterapia, visto que é uma ferramenta barata e simples, que pode ajudar a equipe médica a aumentar a vigilância da função renal em pacientes metabolizadores rápidos.

Por fim, estudos posteriores são necessários para garantir a aplicabilidade desse parâmetro para a classificação do tipo de metabolizador que os pacientes são. Uma alternativa seria a utilização da farmacogenética para identificar o polimorfismo genético.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILAI, Shiv. **Imunologia Básica - Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595158672. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158672/>. Acesso em: 09 set. 2022.

ABTO. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS *et al.* **Manual de transplante renal**. Porto Alegre: ABTO, 2017.

ABTO. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro-março – 2022. **Registro Brasileiro de Transplante**. v. 28, n.1, p. 1-23, 2022.

AZARFAR, Anoush *et al.* Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and metaanalysis. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 1376, 2018.

BRAHM, Marise Marcia These. **Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais**. 2012. 102 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.

BRASIL. **Portaria Conjunta SAES/SCTIE Nº 1**, de 05 de janeiro de 2021 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210113_PCDT_Imunossupressao_TransplanteRenal.pdf. Acesso em: 01 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doação de órgãos, transplante, lista de espera e como ser um doador**. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos>. Acesso em: 01 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Saúde. **Insuficiência Renal Crônica**. [s.d.]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/insuficiencia-renal-cronica/>. Acesso em: 28 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria n. 2.600 de 21 de outubro de 2009**. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União. 30 out. 2009.

BRASIL. **Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997**. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplantes e tratamento e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Presidência da República. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9434.htm

BIRDWELL, Kelly A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 98, n. 1, p. 19-24, 2015.

BLONDET, Niviann M.; HEALEY, Patrick J.; HSU, Evelyn. Imunossupressão no receptor de transplante pediátrico. In: **Seminários em Cirurgia Pediátrica**. WB Saunders, 2017. p. 193-198.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

CUSINATO, Diego Alberto Ciscato. **Associação dos polimorfismos do CYP3A5 e da PGP com a farmacocinética do tacrolimus, nefrotoxicidade aguda e rejeição do enxerto após transplante renal**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

DE SOUZA JÚNIOR, Edison Vitório et al. Transplante renal: epidemiologia e gastos públicos hospitalares. **Revista de Enfermagem UFPE online**, v. 13, n. 4, p. 1046-1051, 2019.

DE OLIVEIRA, Isabela Diniz Gusmão et al. Integração da farmacogenética do tacrolimo ao gerenciamento da terapia medicamentosa em pacientes com transplante de rim. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e52101018589-e52101018589, 2021.

EVERTON, Janaína Brito Freire. **Avaliação da influência de polimorfismos nos genes CYP3A5, PPARA e PORNA farmacocinética de tacrolimus, nefrotoxicidade e disfunção do enxerto em pacientes transplantados renais**. 2019. 63 f. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, 2019.

FRANCO, Telma Noleto Rosa. **Análise bioética do processo de autorização de doação intervivos não relacionados no Brasil**. 2015. 227 f. Tese (Doutorado em Bioética) - Universidade de Brasília, 2015.

GARCIA, Solange Cristina et al. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, p. 393-401, 2004.

GARCIA, Guillermo Garcia; HARDEN, Paul; CHAPMAN, Jeremy. The Global Role of Kidney Transplantation. **Kidney And Blood Pressure Research**, [S.L.], v. 35, n. 5, p. 299-304, 2012.

GENVIGIR, Fabiana DV et al. Influence of the CYP3A4/5 genetic score and ABCB1 polymorphisms on tacrolimus exposure and renal function in Brazilian kidney transplant patients. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 26, n. 10, p. 462-472, 2016.

GENVIGIR, Fabiana Dalla Vecchia et al. CYP3A5* 3 and CYP2C8* 3 variants influence exposure and clinical outcomes of tacrolimus-based therapy. **Pharmacogenomics**, v. 21, n. 1, p. 7-21, 2020.

HAGA, Susanne B. et al. Challenges to integrating pharmacogenetic testing into medication therapy management. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 21, n. 4, p. 346- 352, 2015.

HECHANOVA, Lisa Aimee. Diálise. **Manual MDS**, 2020. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/resourcespages/about-the-manuals/>. Acesso em: 28 ago. 2022.

HERMANN, Karla Cusinato. **Resultados da distribuição de rins por compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto proveniente de doador falecido**. 2013. Dissertação de Mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

JACOBSON, Pamala A. et al. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. **American Journal of Transplantation**, v. 12, n. 12, p. 3326-3336, 2012.

MEDINA-PESTANA, José O. et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, p. 472-484, 2011.

METZGER, Ingrid F.; SOUZA-COSTA, Débora C.; TANUS-SANTOS, José Eduardo. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 4, p. 515-521, 2006.

NOWICKA, Maja et al. Tacrolimus: Influence of the posttransplant concentration/dose ratio on kidney graft function in a two-year follow-up. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 44, n. 5, p. 1075-1088, 2019.

OLIVEIRA, Isabela Diniz Gusmão. **Integração da farmacogenética do tacrolimo ao gerenciamento da terapia medicamentosa em transplantados renais**. 2022. 174 f. Tese (Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, 2022.

SCHUTTE-NUTGEN, Katharina et al. Tacrolimus-pharmacokinetic considerations for clinicians. **Current drug metabolism**, v. 19, n. 4, p. 342-350, 2018.

SCHÜTTE-NÜTGEN, Katharina et al. Fast tac metabolizers at risk—it is time for a C/D ratio calculation. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 5, p. 587, 2019.

SILVA, Hortelinda Amélia Rodrigues da. **O paciente transplantado e a imunossupressão**. 2015. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2015.

SOARES, Letícia Santana da Silva et al. Trasplantes de órganos sólidos en Brasil: estudio descriptivo sobre desigualdades en la distribución y acceso en el territorio brasileño, 2001-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

SMIDT, Camila Ribas. **Utilização concentração/dose de tacrolimo como estratégia de monitorização terapêutica do tacrolimo após transplante hepático infantil.** 2018. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2018.

SNB. Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Transplante renal.** 2022. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/tratamentos/transplante-renal/>. Acesso em: 28 ago. 2022.

STRATTA, P. et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. **European journal of clinical pharmacology**, v. 68, n. 5, p. 671-680, 2012.

TACROLIMO. 2019. **Bula do medicamento.** 2019. Disponível em: https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/07/Tacrolimo_Bula_Profissional.pdf. Acesso em 02 dez. 2022.

TAMASHIRO, Erika Y. et al. Influence of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus and sirolimus exposure in stable kidney transplant recipients. **Drug Metabolism and Personalized Therapy**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 89-95, 2017.

THOLKING, Gerold et al. A razão concentração/dose de tacrolimo está associada à função renal após transplante hepático. **Annals of transplante**, v. 21, p. 167-179, 2016.

VELOSO, Luiz Fernando. **Determinantes clínicos e laboratoriais da concentração sanguínea do tacrolimus nos quatro primeiros dias após o transplante de fígado: Contribuição para individualização da dose inicial.** 2011. 154 f. Tese (Doutorado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2011.

WANG, Jeffrey H.; SKEANS, Melissa A.; ISRANI, Ajay K. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. **Advances in chronic kidney disease**, v. 23, n. 5, p. 281-286, 2016.

ANEXOS

Anexo 1. Comprovante de aprovação do projeto por Comitê de Ética em Pesquisa

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Serviços farmacêuticos em pacientes com doenças renais atendidos na unidade de transplante de um hospital universitário do Distrito Federal

Pesquisador: Dayani Galato

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02637918.0.0000.8093

Instituição Proponente: Faculdade de Ceilândia - FUNDACAO UNIVERSIDADE DE BRASILIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Segue o relatório parcial da pesquisa.

Data do Envio: 11/11/2019

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.718.219

Apresentação da Notificação:

Trata a presente notificação do envio de Relatório Parcial de Pesquisa.

Objetivo da Notificação:

Envio do relatório parcial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O relatório apresenta dados coletados e uma análise descritiva dos participantes e procedimentos aplicados obtidos na primeira etapa da pesquisa.

Não houve alteração na equipe de pesquisa.

A segunda etapa da pesquisa foi iniciada em outubro/2019 e corre dentro dos prazos

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.718.219

estabelecidos pelo cronograma inicialmente proposto.

Houve uma devolução dos dados da primeira etapa à equipe multidisciplinar e os resultados parciais foram apresentados em eventos científicos da área. A realização da "primeira etapa incentivou mudanças de conduta e subsidiou a abordagem direta ao paciente que ocorre na segunda etapa, ainda em curso. Nesta segunda etapa está prevista conversas periódicas e apresentação dos dados do piloto junto a equipe clínica. Também está sendo previsto um evento com pacientes para o próximo ano com vista a informar dos achados do estudo, além de medidas de autocuidado".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentado adequadamente.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Relatório parcial aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Relatório parcial aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	relatorio_parcial_nov_2019.doc	11/11/2019 15:22:41	Dayani Galato	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66

Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA)

CEP: 72.220-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-8434

E-mail: cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.718.219

BRASILIA, 21 de Novembro de 2019

Assinado por:
Danielle Kaiser de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

Página 03 de 03