

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas  
Imunossupressão no Transplante  
Hepático em Adultos

Nº 236  
Agosto/2016



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **APRESENTAÇÃO**

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 47<sup>a</sup> Reunião Ordinária, que deliberou a recomendação preliminar favorável ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável.

## **CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública foi realizada entre os dias 17/08/2016 e 05/09/2016. Foram recebidas 34 contribuições durante a consulta pública, referentes ao PCDT de Imunossupressão no Transplante de Fígado, dizem respeito à proposta de incorporar o Everolimo em casos com rejeições refratárias e/ou eventos adversos graves no período pós-transplante. Nesta condição, foi lembrado que a estimativa se relaciona com 30% dos casos de Transplante de Fígado e com possibilidade de regressão com o tempo e retirada (levando-se em consideração a dinâmica de mudanças entre os tipos de imunossupressores observada nas coortes analisadas no Parecer Técnico Científico original inicial, que foi submetido para esta proposta de incorporação, o



Relatório nº 178 – Everolimo, para imunossupressão em transplante de fígado, publicado pela CONITEC em 2015).

Das 34 contribuições, duas contribuições foram registradas como provenientes de pessoas jurídicas, 01 empresa fabricante da tecnologia avaliada e 01 Sociedade médica. Dentre as 32 de pessoas físicas, incluíam-se 31 contribuições de profissionais de saúde e Sociedades Médicas (97%) e 01 de pessoa interessada no tema (3%).

Entre as 34 contribuições, 59% das contribuições foram de participantes da região Sudeste (n=20), 26% da região Sul (n=9), 9% da região Nordeste (n=3) e 6% da região Centro-oeste (n=2). Estas contribuições foram registradas igualmente por pessoas do sexo feminino, n=16 (50%) e Masculino, n=16 (50%), sendo que mais da metade se declarou pertencer à faixa etária de 40 a 59 anos, n=17 (53%), de 25 a 39 anos, n=13 (41%) e houve 6% que declararam pertencer à faixa etária de 60 ou mais (n=2).

Entre estes participantes, houve relatos que a Associação/Entidade de classe lhes comunicou que a Consulta Pública estava disponível para colaborações (n=12, 35%), mais 35% relataram que amigos, colegas ou profissionais de trabalho lhes haviam feito saber desta Consulta Pública n=12, enquanto 04 (20%) receberam informação pelas Redes sociais, 02 por correio eletrônico (6%), 02 (6%) por outros meios e os 02 (20%) demais declararam estar cientes desta Consulta Pública mediante acompanhamento das notícias no Web site da CONITEC.

A avaliação geral do Relatório da CONITEC em que consta o PCDT de Imunossupressão no Transplante de Fígado por 62% (n=21) dos participantes foi qualificada como “Muito bom” e 38% (n=13) o consideraram “Bom”.

Entre as 02 pessoas jurídicas, a empresa fabricante da tecnologia avaliada considerou o PCDT de Imunossupressão no Transplante de Fígado, como “Muito bom”, anexando ao formulário da Consulta Pública uma série de artigos de periódicos que já haviam sido considerados no texto do PCDT.

A Sociedade médica, participante como a outra pessoa jurídica, qualificou positivamente o Relatório da CONITEC em que consta o PCDT de Imunossupressão no Transplante de Fígado, como “Muito bom”. Entretanto, enfatizou que mais procedimentos deveriam estar contemplados, tal como o tratamento minimamente invasivos realizados, para manejo de complicações advindas do pós transplante nas anastomoses venosas e arteriais além das anastomoses bileo-digestivas entre doadores e receptores, citando extensa lista de citações



bibliográficas correlatas. Em discussões na plenária da CONITEC, citou-se que o manejo pós-transplante das complicações advindas no período pós-transplante estão considerados no procedimento de TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO [0506020096, que possui 14 possibilidades de inserção de procedimentos correlatos no campo do Auditor], já adotado pelo SUS, não cabendo, portanto, sua reinserção no PCDT específico de Imunossupressão.

Entre os profissionais de saúde - contribuintes à Consulta Pública nº 18 de 2016, houve 06 testemunhos de que esse protocolo deveria inserir a consulta odontológica antes e após transplante, suporte odontológico de profissional de cirurgião dentista no pré e pós transplante, pois cirurgiões dentistas são parte fundamental no processo de cuidados em pacientes em estágio de pré e pós-transplante. (– Condições bucais desfavoráveis podem retardar o transplante. – Medicamentos suplementares podem causar alterações severas na mucosa oral, debilitando o paciente e trazendo consequências severas ao quadro de saúde. – Está relatado na proposta a presença de alterações bucais como hiperplasia gengival e infecções gengivais relacionados tanto à ciclosporina quanto ao micofenolato mofetil. – Estas alterações podem comprometer a saúde geral dos pacientes transplantados e até comprometer o sucesso do transplante por risco de infecções secundárias. – Nos critérios de inclusão podem ser incluídos a avaliação odontológica e o preparo bucal destes pacientes antes do transplante para reduzir as possibilidades de infecção durante e pós-imediato ao transplante. – Este grupo de pacientes historicamente tem condições bucais precárias, portanto necessitam do suporte odontológico.) Com estas sugestões justificam a solicitação de incluir no grupo de cuidados no pós-transplante o acompanhamento odontológico, ressaltando a importância ter um acompanhamento odontológico no pré e pós transplante. Em discussões na plenária da CONITEC, reconhece-se esta importância e se notifica aos 06 participantes que a avaliação odontológica e o preparo bucal destes pacientes antes do transplante, bem como o suporte odontológico durante o acompanhamento já se encontram previstos no Regulamento vigente para todos Transplantes [0506010023 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE POS-TRANSPLANTE DE RIM FIGADO CORACAO PULMAO CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS], não apenas para este de Fígado, não cabendo, portanto, sua reinserção no PCDT específico de Imunossupressão. O manejo pós-transplante dos eventos adversos provenientes do uso dos imunossupressores, no entanto, estão considerados no procedimento de TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO [0506020096], igualmente já adotado pelo SUS.



Outro profissional de saúde – dentre os 31 contribuintes à Consulta Pública, CP – CONITEC nº 18 de 2016, sugeriu que os dados citados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) na seção INTRODUÇÃO fossem substituídos pelos dados oficiais do Ministério da Saúde [– “De acordo com a Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde, o transplante hepático apresenta um crescimento anual desde 2008 e, em 2014, teve um aumento de 1,9%, sendo 1,1% com doador falecido e de 10,3% com doador vivo, totalizando em 1.769 transplantes, 1.615 com doadores falecidos e 154 com doadores vivos. A sobrevida dos receptores de transplante hepático é >69% em 5 anos e tem melhorado devido ao surgimento de novos imunossuppressores, aprimoramento de técnicas cirúrgicas e logística de alocação dos órgãos ofertados.” conforme publicados pela Coordenação do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET), da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, para área de transplantes.] Em discussões na plenária da CONITEC, reconhece-se a importância destes dados, no entanto, eles se acumulam na medida em que há notificação pretérita para faturamento durante o semestre, refletindo de maneira confiável apenas o ano anterior. Desta forma, a Coordenação do DAET-SAS/MS, presente nesta plenária, testemunha que encoraja a parceria com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) com vistas à necessária criação do estudo longitudinal, Registro, pelos especialistas interessados em refletir publicamente sua casuística e dela desenvolver e produzir conhecimentos científicos conjuntos sobre a realidade destes transplantes, necessários para subsidiar a evolução da disciplina e prestar contas à sociedade em geral.

Entre outros aspectos solicitados de serem incluídos, houve a menção por um profissional de saúde que a logística de inclusão de novos pacientes no programa de dispensa de medicação fosse revista, pois no Estado houve atrasos no recebimento, com a sugestão de que o Ministério da Saúde ofereça um estoque regulatório para os Estados. Entretanto, a logística de dispensação dos medicamentos não cabe neste PCDT específico de Manejo Clínico da Imunossupressão. Aspectos da logística de implementação cabem à Comissão Tripartite, e portanto, a Coordenação do DAET-SAS/MS tomou ciência da solicitação para sua discussão sobre o programa no âmbito apropriado.

Outro participante profissional de saúde sugeriu que fosse incorporada a forma farmacêutica do tacrolimo de liberação retardada em dose única diária. A sugestão foi discutida na plenária da CONITEC, onde citou-se haver necessidade de nova avaliação econômica em um





novo Parecer Técnico Científico, e que este poderia, quando disponível, demandar atualização do presente PCDT que incorpora o tacrolimo simples em duas doses diárias.

Por fim, a inclusão do everolimo no armamentário da imunossupressão dos transplantes hepáticos foi elogiada por 21 profissionais de saúde, com ênfases que foram agregados conforme salientados a seguir: – É essencial que esteja disponível na rede pública de saúde; – Em muito corroborará para preservação da saúde dos pacientes transplantados e até poderá proporcionar economia de recursos do sistema de saúde por minimizar complicações e procedimentos complexos no pós-transplante hepático; – Precisa-se desta droga para o manejo de grupos específicos de pacientes transplantados de fígado; – A inclusão do Everolimo é muito importante, principalmente para reduzir as doses do inibidor de calcineurina e consequente redução da nefrotoxicidade; – Existe vantagem muito expressiva do Everolimo dentre os fármacos empregados com a finalidade de proteção da função renal; – A associação do everolimo com baixas doses de inibidores de calcineurina podem evitar a necessidade de diálise e até de transplante renal pós-fígado; – A menor ocorrência de intolerância com necessidade de redução de doses e mesmo suspensão da medicação é citada como uma vantagem do everolimo em comparação aos pré-fármacos do ácido micofenólico; – Particularmente em pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular minimiza a recidiva tumoral.

Dentre estes comentários acima agregados, vale destacar que também foram mencionadas duas oportunidades e necessidades de desenvolvimento de maiores conhecimentos comparativos segundo os regimes de imunossupressão: (i) para a população que apresenta elevada soroprevalência para CMV, bem como (ii) segundo a Diretriz de Avaliação de Desempenho, avaliar a probabilidade de complicações infecciosas, notadamente virais, e o efeito da proteção da função renal em mais longo prazo, especialmente após os primeiros três meses após o transplante de fígado, segundo os regimes de imunossupressão em coortes de pacientes brasileiros.

## **DELIBERAÇÃO FINAL**

A CONITEC, na presença dos membros, deliberou por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 217/2016.



## DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 27 DE JUNHO DE 2017

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a imunossupressão pós-transplante hepático em adultos no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos sob imunossupressão;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 217/2016 e o Relatório de Recomendação nº 236 - Agosto/2016, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da imunossupressão no transplante hepático em adultos, 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, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro, ressarcimento de procedimentos e dispensação de medicamentos nele previstos.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para a imunossupressão no transplante hepático em adultos.



Art. 3º Os gestores estaduais, distrital 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 adultos submetidos a transplante hepático em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO**

Secretário de Atenção à Saúde

**MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN**

Secretário de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos



**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES  
TERAPÊUTICAS PARA  
IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE  
HEPÁTICO EM ADULTOS**



## SUMÁRIO

1.	1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA .....	1
2.	2. INTRODUÇÃO .....	2
3.	3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10).....	3
4.	4. DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO.....	3
5.	5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	5
6.	6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	6
7.	7. TRATAMENTO.....	6
	a. <b><u>7.1. Fármacos .....</u></b>	<b><u>6</u></b>
	i. 7.1.1 Inibidores de calcineurina .....	7
	ii. 7.1.2 Inibidores de <i>mTOR</i> .....	9
	iii. 7.1.3 Corticosteróides.....	10
	iv. 7.1.4. Agentes antimetabólicos.....	11
	v. 7.1.5 Anticorpos anti-células T .....	12
	7.1.5.1 Imunoglobulina anti-linfócitos T .....	13
	7.1.5.2 Anticorpos antirreceptores de IL-2.....	13
	b. <b><u>7.2. Esquemas de Administração .....</u></b>	<b><u>13</u></b>
	vi. 7.2.1. Esquema de indução .....	13
	vii. 7.2.2. Esquema de manutenção .....	15
	7.2.2.1. Imunossupressão Basal .....	17
	7.2.2.2. Imunossupressão na Insuficiência Renal.....	18
	7.2.2.3. Imunossupressão em casos de Diabetes mellitus .....	19
	7.2.2.4. Imunossupressão em Doenças Autoimunes.....	19
	7.2.2.5. Imunossupressão na Infecção Grave/Sepsis.....	19
	7.2.2.6. Imunossupressão em Casos de Carcinoma Hepatocelular (CHC).....	19
	7.2.2.7. Imunossupressão na Gestação .....	20
	viii. 7.2.3. Imunossupressão no Tratamento de Rejeição Aguda .....	20
	ix. 7.2.4. Imunossupressão no Tratamento de Rejeição Crônica.....	20
	c. <b><u>7.3 Tempo de Tratamento.....</u></b>	<b><u>21</u></b>



d. <u>7.4 Benefícios Esperados</u> .....	<u>21</u>
8. <b>8. MONITORIZAÇÃO</b> .....	<b>21</b>
9. <b>9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO</b> .....	<b>23</b>
10. <b>10. ....REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR</b> .....	<b>23</b>
11. <b>11. .... TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)</b> .....	<b>23</b>
12. <b>12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>24</b>
13. <b>TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE</b> .....	<b>20</b>
14. <b>FICHA FARMACOTERAPÊUTICA</b> .....	<b>25</b>
15. <b>GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE</b> .....	<b>30</b>
16. <b>FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO</b> .....	<b>34</b>
17. <b>TRATAMENTO DE REJEIÇÃO PARA O PACIENTE COM TRANSPLANTE HEPÁTICO</b> .....	<b>36</b>
18. <b>IMUNOSSUPRESSÃO DE MANUTENÇÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM SUBGRUPOS - CASOS ESPECIAIS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>37</b>
19. <b>FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE DE FÍGADO</b> .....	<b>39</b>



# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM ADULTOS

## 1. Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foi realizada uma busca na base de dados PubMed/Medline utilizando os termos ((*Immunosuppression OR Immunosuppressions OR Therapy, Anti-Rejection OR Anti-Rejection Therapy OR Anti Rejection Therapy OR Anti-Rejection Therapies OR Therapy, Antirejection OR Antirejection Therapies OR Antirejection Therapy*) AND (*Liver Transplantation OR Transplantation, Liver OR Liver Transplantations OR Transplantations, Liver OR Transplantation, Hepatic OR Grafting, Liver OR Graftings, Liver OR Liver Grafting OR Liver Graftings OR Hepatic Transplantation OR Hepatic Transplantations OR Transplantations, Hepatic*)) restringindo-se para estudos em humanos e adultos (maiores de 18 anos). Foram encontrados 8.123 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos '*liver transplantation*'/exp AND '*drug therapy*'/exp e restringindo-se para estudos em humanos, com os filtros ([*cochrane review*]/lim OR [*meta analysis*]/lim OR [*randomized controlled trial*]/lim OR [*systematic review*]/lim), foram encontrados 411 estudos. Destes, 70 estavam relacionados ao uso de imunossupressores no transplante hepático em adulto.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo "*liver transplantation*", foi localizada 1 revisão sistemática sobre o uso de imunossupressores no transplante hepático em adulto.

Dentre eles, com os filtros "*Metanalysis*" e "*Randomized Controlled Trial*", após remoção das duplicatas e até 20 de setembro de 2015, houve 127 revisões sistemáticas, 31 meta-análises e 208 estudos clínicos randomizados controlados que estavam relacionados ao uso de imunossupressores no transplante hepático em adulto.

Além disso, foram incluídos a revisão das referências das publicações citadas, outros artigos e livros-texto de Gastroenterologia, Hepatologia e Transplante Hepático.



## 2. Introdução

O transplante hepático é o único tratamento definitivo para pacientes com doença hepática cujo tratamento farmacológico não é eficiente. O transplante de fígado é indicado para o tratamento da insuficiência hepática aguda, da insuficiência hepática crônica, da cirrose hepática, de distúrbios metabólicos que possam ser corrigidos com o transplante hepático<sup>[1]</sup> e de carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>[2]</sup>.

De acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o transplante hepático apresenta um crescimento anual desde 2008 e, em 2014, teve um aumento de 1,9%, sendo 1,1% com doador falecido e de 10,3% com doador vivo, totalizando em 1.755 transplantes, 1.605 com doadores falecidos e 150 com doadores vivos. A sobrevivência dos receptores de transplante hepático é 69% em 5 anos<sup>[3]</sup> e tem melhorado devido ao surgimento de novos imunossuppressores, aprimoramento de técnicas cirúrgicas e logística de alocação dos órgãos ofertados.

O desenvolvimento de novos agentes imunossuppressores e mudanças dos regimes pós-transplante são os principais motivos para o aumento do número de transplantes bem sucedidos. Entretanto, enquanto a terapia de imunossupressão diminui os episódios de rejeição nos pacientes transplantados de fígado, também aumenta as chances dos pacientes apresentarem infecções e efeitos adversos específicos devido ao uso contínuo desses agentes, por isso, o acompanhamento terapêutico constante dos pacientes é de extrema importância.

Anterior ao advento da ciclosporina, o primeiro imunossupressor inibidor da calcineurina (ICN), a taxa de rejeição aguda de 5 a 7 dias pós-transplante de fígado era aproximadamente de 80%<sup>[4]</sup>.

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

O tacrolimo (TAC), pertencente também à classe de ICN. O TAC foi introduzido como agente imunossupressor no início da década de 90, 10 anos depois da ciclosporina e foi inicialmente





desenvolvido para o transplante de fígado<sup>[5]</sup>. A eficácia do TAC via oral é maior do que a da ciclosporina, o que tornou o TAC o ICN mais utilizado nos protocolos de imunossupressão, geralmente em combinação com corticoide<sup>[6]</sup>. Acompanhando a evolução desses protocolos de imunossupressão, a razão da rejeição aguda caiu progressivamente e atualmente a maioria dos casos de rejeição aguda é controlada com aumento da dose de TAC ou administração de *bolus* de corticosteróide<sup>[7]</sup>.

Como o carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das principais indicações para o transplante de fígado<sup>[8]</sup>, o efeito anti-proliferativo dos agentes imunossupressores nestes casos é esperado. O risco de recidiva de CHC pós-transplante é estimada em mais de 20% dos casos e ocorre mais frequentemente nos dois primeiros anos<sup>[9]</sup>.

Novos agentes imunossupressores de classes diferentes foram desenvolvidos depois dos inibidores de calcineurina, como: inibidores de receptor da rapamicina (*mammalian target of rapamycin*) - *mTORs*, agentes antimetabólicos e os imunoglobulinas anti-linfócitos T. Existem diversos protocolos de imunossupressão utilizados pelos centros transplantadores mundiais e a maioria deles faz a associação de um inibidor de calcineurina com corticóide e com um agente antimetabólico ou inibidores da proteína *mTOR* como terapia de imunossupressão de manutenção<sup>[10]</sup>.

### 3. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

Z94.4 - Fígado transplantado

T86.4 - Falência ou rejeição de transplante de fígado

### 4. Diagnóstico de Rejeição

A rejeição é definida clinicamente pela piora aguda da função do enxerto e seu diagnóstico é se dá através das alterações histológicas observadas na biópsia do enxerto e por observações na alteração das enzimas hepáticas na prática clínica.



A rejeição hiperaguda é um tipo de rejeição humoral que se desenvolve em um paciente no qual já existem anticorpos anti-doador. Um exemplo é o que pode ocorrer em casos de enxertos ABO incompatíveis<sup>[11]</sup> no momento da reperfusão, levando em uma lesão grave imediata e, conseqüentemente, falência do enxerto dentro de 24 horas<sup>[12]</sup>.

A rejeição aguda mediada por linfócitos T é a mais comum, ocorrendo frequentemente nos primeiros 6 meses após o transplante. No entanto, pode se manifestar meses depois do transplante e até anos mais tarde, em geral quando há mudanças na imunossupressão.

A rejeição do enxerto envolve uma grande variedade de células: leucócitos T citotóxicas (CD8+), células T auxiliares (CD4+), macrófagos e plasmócitos. Na maioria dos episódios de rejeição, as células T são as principais envolvidas. Forma-se uma cascata de eventos que culmina na expansão do clone de células efetoras e de anticorpos que causam a destruição dos enxertos se a reação não for controlada adequadamente pelos imunossupressores.

O processo completo que conduz à ativação do linfócito T requer sinais externos em receptores localizados na membrana das células. Ao iniciar a resposta imune, os antígenos presentes no enxerto são captados e processados pelas células que 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 coestimulação de moléculas com seus “encaixes”/receptores. A coordenação dos sinais intracelulares que ocorrem após a exposição aos antígenos e a união com as moléculas coestimuladoras ainda não está completamente elucidadas. Sabe-se que é necessária a ativação produzida por proteínas regulatórias (as citocinas) do tipo interleucina 2 (IL-2).

Os linfócitos T são estimulados pela IL-1 e por sinais coestimuladores a produzir IL-2. Sob influência da IL-2, as células T CD4+e CD8+ expandem-se clonalmente e se diferenciam em células efetoras, as quais induzem a resposta enxerto contra hospedeiro<sup>[13]</sup>.

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) levando à expansão de clones 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/ativação para o núcleo das células. Estes sinais ativam sistemas enzimáticos importantes ao se encaixarem nos receptores da rapamicina, mTOR (mammalian target of rapamycin).



O conhecimento da cascata de ativação, com a destruição celular cíclica que ela determina, e do sítio de ação dos medicamentos imunossupressores é fundamental para a correta terapia da rejeição.

Em qualquer período após o transplante, o diagnóstico de rejeição é estabelecido pela análise histológica do fígado. Biópsia hepática é o que define o diagnóstico e permite graduar sua intensidade. Suas bases foram estabelecidas 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 discreto infiltrado inflamatório com alterações limitadas a poucos espaços-porta; nos casos de rejeição moderada, as alterações se estendem para a maioria dos espaços-porta; nos casos de rejeição grave, observam-se também inflamação perivenular que se estende ao parênquima e necrose de hepatócitos.

Rejeição aguda mediada por anticorpos é de difícil diagnóstico em transplante hepático, clinicamente as apresentações podem ser ambíguas e difíceis de discernir de outras possíveis razões para a disfunção do enxerto<sup>[12]</sup>. De acordo com a classificação internacional de Banff, rejeição aguda mediada por anticorpos caracteriza-se pela imuno-histoquímica com alterações histológicas sugestivas no tecido e pela presença de C4d e anticorpos específicos anti-HLA (Donor Specific Antibodies)<sup>[14]</sup>. O fígado é reconhecido por ser relativamente resistente a rejeição mediada por anticorpos já que somente em 38% dos casos ocorre rejeição mediada por anticorpos quando um enxerto ABO incompatível é utilizado<sup>[15]</sup>.

Rejeição crônica de enxertos, também conhecida como ductopênica, é caracterizada pela perda progressiva dos ductos biliares e por vasculopatia obliterativa, normalmente resultado de episódios de rejeições agudas recorrentes. É a principal causa de perda de enxerto pós-transplante de fígado bem sucedido e maior indicação para retransplante hepático<sup>[16]</sup>.

## 5. Critérios de Inclusão

Serão incluídos neste protocolo de imunossupressão todos os pacientes maiores de 18 anos submetidos a transplante de fígado, conforme o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes, tanto para o estabelecimento do estado de imunossupressão quanto para o tratamento de indução ou de manutenção.



## 6. Critérios de Exclusão

Casos de transplante hepático auxiliar quando é suspensa a imunossupressão, bem como os pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação aos medicamentos propostos.

## 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 (corticosteróides – prednisona, prednisolona e metilprednisolona); 2) os que inibem a síntese de IL-2 (inibidores da calcineurina – ciclosporina e tacrolimo); 3) os que interferem na síntese de ácidos nucleicos (inibidores da síntese de purinas – azatioprina e micofenolato); e 4) os que inibem o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas - inibidores mammalian target of rapamycin – *mTOR* (everolimo)<sup>[7, 17]</sup>

Além das evidências científicas, a escolha do esquema imunossupressor a ser utilizado também deve levar em consideração os aspectos clínicos específicos do receptor (comorbidades, doença hepática que levou ao transplante, idade e condições associadas). A maioria dos esquemas combina agentes com diferentes sítios de ação na cascata da resposta imunológica, permitindo ajuste nas doses e reduzindo, assim, efeitos adversos e toxicidade dos medicamentos. Como há efeito sinérgico entre alguns dos 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.

A expressão terapia de indução ou inicial refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período transoperatório e durante os 3 primeiros meses pós-transplante, período em que o risco de rejeição do enxerto é maior. Já 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.

### 7.1. Fármacos

Formas farmacêuticas



- Azatioprina: comprimido de 50 mg
- Basiliximabe: frasco-ampola de 20 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL (frascos de 50 mL)
- Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg
- Imunoglobulina antitimócito: frasco ampola de 25 mg injetável
- Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg
- Micofenolato de mofetila: comprimido de 500 mg
- Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Prednisolona: solução oral de 3 mg/mL
- Tacrolimo: cápsulas de 0,5, 1 e 5mg

### 7.1.1 Inibidores de calcineurina

São os principais medicamentos utilizados na terapia de manutenção do transplante hepático, incluem a ciclosporina e o tacrolimo.

#### ***Ciclosporina***

A ciclosporina é um potente agente imunossupressor utilizada em transplantes de órgãos sólidos desde a década de 70, sendo seu uso consolidado na década de 80. A ação imunossupressora depende da formação de um complexo com seu receptor citoplasmático, a ciclofilina que se liga e inibe a atividade da fosfatase da calcineurina, resultando na inibição da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T citotóxico. Estas proteínas nucleares são a região promotora de genes interleucina-2 (IL2), interleucina-4 (IL4) e interferon- $\gamma$ .<sup>[17]</sup>

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



### **Tacrolimo**

Tacrolimo (FK 506) possui o mecanismo de ação similar ao da ciclosporina apesar da diferença na estrutura molecular, e seu efeito *in vitro* é de 10 a 100 vezes maior que a ciclosporina. O nível sérico terapêutico equivalente do tacrolimo, portanto, é aproximadamente 20 vezes menor que o nível sérico da ciclosporina<sup>[18]</sup>. Inibe a atividade da calcineurina após se ligar a uma diferente imunofilina, a *fk-binding protein isoenzyme 120* (FKBP-12), interferindo nessa via de transdução no sinal de imunoativação das células T<sup>[19]</sup>.

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% do fármaco 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 pela urina.

Alguns medicamentos aumentam os níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina, tais como macrolídeos (claritromicina, eritromicina, azitromicina), antifúngicos (fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, clotrimazol), bloqueadores do canal de cálcio (verapamil, diltiazem, nifedipino), e outros (cisaprida, metoclopramida, amiodarona, cimetidina, inibidores de protease). Outros medicamentos reduzem os níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina, tais como antibióticos (rifambutina, rifampicina) e anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

Os inibidores da calcineurina possuem uma série de efeitos tóxicos, muitos deles dependentes de dose. Nefrotoxicidade é um importante efeito adverso destes agentes, tendo sido documentada insuficiência renal crônica em cerca de 20% dos transplantados de fígado em 5 anos. Nestes casos, pode se reduzir doses ou até mesmo necessitar suspender o medicamento.

Neurotoxicidade é outra complicação frequente, podendo variar desde cefaleia e tremores até agitação, confusão, alucinações ou psicose. Hipertensão arterial, dislipidemia, hiperpotassemia, acidose metabólica e diabetes melito também são efeitos adversos bastante comuns. Diabetes melito é mais frequente com tacrolimo enquanto hipertensão e dislipidemia são mais comuns com ciclosporina. Há também a possibilidade de a ciclosporina causar hiperpotassemia.

Outro importante aspecto que deve ser ressaltado com relação aos inibidores da calcineurina é sua interação com o fator- $\beta$  transformador de crescimento (TGF- $\beta$ ), uma citocina que estimula o desenvolvimento de fibrose e de crescimento tumoral. A transcrição do TGF- $\beta$  é aumentada com o



uso de inibidores da calcineurina, tornando maior a possibilidade de recorrência de carcinoma hepatocelular e o surgimento de doença linfoproliferativa pós-transplante.

### 7.1.2 Inibidores de *mTOR*

#### **Everolimo**

Everolimo (EVR), inibidor da enzima *mTOR* (*mammalian target of rapamicin*), embora amplamente usado no transplante renal, só recentemente recebeu a aprovação do FDA (*Food and Drug Administration* dos EUA), da *European Medicines Agency* (da Europa) e da ANVISA para a profilaxia da rejeição no transplante hepático.

O everolimo é um derivado hidroxietil do sirolimo, com mecanismo de ação via inibição do m-TOR, com efeitos antiproliferativos e imunossupressores. Como inibidor do alvo da rapamicina (*target rapamycin*), a *mTOR*, o EVR bloqueia a transdução do sinal associado a fatores de crescimento celular. A atividade imunossupressora está parcialmente relacionada com o bloqueio da indução da proliferação de células T e B via inibição de *mTOR* e, conseqüentemente, da quinase p70S6 que regula o crescimento celular por meio da ligação à proteína FK506<sup>[20]</sup>. Esse mecanismo resulta na interrupção do ciclo celular entre as fases G0 e G1<sup>[21]</sup>. Uma vez que os inibidores de *mTOR* atuam depois do receptor de interleucina-2 na cadeia de sinais, os inibidores da *mTOR* não inibem a produção de interleucina que advém da ativação do linfócito T induzida pelo antígeno, como o fazem os inibidores de calcineurina. Além disto, os inibidores de *mTOR* agem de maneira sinérgica com os inibidores de calcineurina, levando à hipótese de que uma dose reduzida de inibidor de calcineurina pode ser utilizada para se obter um efeito imunossupressor semelhante. Enquanto os ICNs atuam em uma fase mais precoce da ativação celular, o EVR age numa fase tardia; essa ação complementar possibilita um sinergismo farmacológico<sup>[22]</sup>. Desta maneira, o EVR permite a redução da dose do ICN, portanto da nefrotoxicidade decorrente deste, sem a perda da eficácia para prevenir a rejeição aguda ao enxerto, possibilitando a preservação da função renal do paciente transplantado.

Além disso, os inibidores de *mTOR* reduzem a expressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) e da sua via de sinalização, bem como inibem a produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)<sup>[23]</sup>, o que confere a esses agentes propriedades antineoplásicas.

O EVR é rapidamente absorvido por via oral atingindo um pico de concentração entre 1-2 horas, podendo ter retardada sua absorção por refeições com elevada quantidade de gorduras. Sua



eliminação ocorre em cerca de 80% na bile e 5% na urina e seu clearance é cerca de 20% maior em pacientes negros. A meia-vida do everolimo é de aproximadamente 30-40 horas, tendo um tempo de estabilização sanguínea de 4 dias. O everolimo é metabolizado no fígado pelo sistema microsomal citocromo P450-3A4. Fármacos que inibem ou competem na atividade do sistema citocromo P450 podem reduzir significativamente a depuração do everolimo, ocasionando aumento significativo dos níveis sanguíneos desse fármaco. Como exemplo de medicamentos de uso frequente na clínica diária que podem elevar os níveis sanguíneos dos *mTOR* pode-se citar o fluconazol, azitromicina e os inibidores de protease.

Os efeitos adversos do uso de everolimo são dose-dependentes. Estes incluem dislipidemia, trombocitopenia, anemia e leucopenia. Não ocasionam neurotoxicidade, nefrotoxicidade ou diabetes. O efeito colateral mais comum é dislipidemia (hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia), afetando 23-31% dos pacientes. Este efeito parece ser menos frequente com o uso concomitante de tacrolimo em relação à ciclosporina e pode ser controlado com o uso de estatinas. Distúrbios hematológicos como trombocitopenia e leucopenia podem ocorrer. Outros efeitos adversos atribuídos a este fármaco incluem retardo na cicatrização da ferida operatória, hérnias incisionais, úlceras orais, rash cutâneo, proteinúria, edema de membros inferiores, dores articulares, diarreia, náuseas, infecções do trato urinário e pneumonia.

Por outro lado, 04 estudos clínicos sugerem que a imunossupressão com inibidores de *mTOR* podem reduzir a recidiva do CHC pós-transplante<sup>[24-27]</sup>, porém em outro estudo clínico randomizado duplo-cego de fase III (EVOLVE I) não foi observada a melhora da sobrevida dos pacientes com CHC avançado que fizeram uso de everolimus<sup>[28]</sup>.

Apesar de vários centros transplantadores já estarem utilizando em seus protocolos de imunossupressão os inibidores de *mTOR* em receptores com CHC<sup>[10]</sup>, ainda faltam resultados conclusivos de mais estudos clínicos prospectivos controlados e randomizados para a comprovação de efetividade neste subgrupo de pacientes.

### 7.1.3 Corticosteróides

Os corticosteróides possuem uma variedade de efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, ligam-se aos receptores de glucocorticóides e esse complexo influencia na





transcrição gênica e produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma diminuição da resposta inflamatória pela redução da produção de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  [17].

Corticosteróides são considerados um componente importante na maioria dos regimes de imunossupressão comumente administrados no período intraoperatório como terapia de indução. Para o tratamento de rejeição aguda do enxerto, são administrados em altas doses de *bolus*. Os corticosteróides mais utilizados são metilprednisolona, prednisolona e prednisona [4].

Corticosteróides apresentam uma série de efeitos secundários indesejáveis, tais como hipertensão arterial, retenção de sódio e líquidos, diabetes melito, dislipidemia, retardo do crescimento, osteoporose, acne, alterações comportamentais (instabilidade do humor, quadros psicóticos), catarata ou glaucoma. Isto faz com que a maioria dos esquemas imunossupressores que os utilizam no transplante hepático sejam limitados aos primeiros meses pós-transplante

#### 7.1.4. Agentes antimetabólicos

##### ***Azatioprina***

Azatioprina foi descoberta na década de 1950 e incorporada nos esquemas de imunossupressão na década de 1960, sendo, atualmente, um dos agentes imunossupressores mais antigos utilizado no esquema de imunossupressão de transplantes [29]. Azatioprina é derivado imidazol da 6-mercaptopurina, um análogo da purina, e ao ser incorporado na replicação do DNA, bloqueia a rota sintética de purinas. Isso afeta diretamente no ciclo de celular dos linfócitos por não possuírem uma via de salvamento de purinas [30].

É bem absorvida pelo trato gastrointestinal após a administração oral. Tem uma meia-vida reduzida (cerca de 3 horas), mas seus metabólitos permanecem ativos por longo tempo, permitindo que o medicamento seja administrado a cada 12-24 horas. Entre os principais fármacos que interagem com azatioprina, incluem-se alopurinol (que, inibindo a xantina oxidase, aumenta o risco de mielotoxicidade) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA).

A mielossupressão, dose-dependente, permanece o efeito tóxico mais grave. Podem ocorrer colestase, pancreatite, doença hepática venoclusiva, queda de cabelo e fragilidade das camadas dérmicas. Há possibilidade de hepatotoxicidade com este medicamento. Em virtude dos efeitos adversos do medicamento (mielossupressão - leucopenia, anemia, trombocitopenia), seu uso vem sendo, gradativamente, substituído pelos derivados do ácido micofenólico (micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio).



### ***Micofenolato de mofetila/de sódio***

Micofenolato de mofetila (MMF) e Micofenolato de sódio (MFS) são pró-fármacos do ácido micofenólico (*MPA*) e inibidores da iosina-50-monofosfato desidrogenase (IMPDH), enzima necessária para sintetizar a guanosina, um nucleotídeo imprescindível para ativação dos linfócitos<sup>[4]</sup> e proliferação das células T e B. O mecanismo de ação é semelhante ao da azatioprina. 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 êntero-hepático. Cerca de 90% da dose oral do medicamento é eliminada pela urina como glicuronídeo do ácido micofenólico.

*MPA* vem substituindo a azatioprina, por ser mais potente e apresentar menos efeitos adversos quando comparado com a azatioprina, como mielossupressão e carcinoma espinocelular.

Entretanto, o *MPA* apresenta efeitos teratogênicos em animais, portanto, a azatioprina é primeira escolha nos casos de mulheres grávidas<sup>[31]</sup>. Os principais efeitos adversos relatados do *MPA* são leucopenia, anemia, trombocitopenia, dor abdominal e diarreia, afetando 20% a 40% dos pacientes. Neutropenia grave (neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup>) é mais comum com doses altas de MMF, entre 31-180 dias pós-transplante. Entretanto, os efeitos adversos são frequentemente resolvidos com a diminuição da dose.

A administração concomitantemente com Ganciclovir e aciclovir pode potencializar a supressão medular. Pode haver uma redução da eficácia quando há o uso simultâneo de antiácidos que contenham magnésio e alumínio.

Sua ação farmacológica não é tão potente nem tão rápida o suficiente para sejam utilizados em tratamento de rejeição aguda. Evidências sugerem que, na maioria dos casos, não são potentes o suficiente para serem utilizados como monoterapia. Entretanto, são amplamente utilizados em combinação com INCs, na qual a imunossupressão é mantida enquanto as doses de INCs podem ser reduzidas e conseqüentemente, os efeitos nefrotóxicos dos INCs também<sup>[4]</sup>.

#### **7.1.5 Anticorpos anti-células T**

Os preparados anti-células T têm sido utilizados na tentativa de evitar eventos adversos dos INCs e corticóides no período pós-operatório imediato, como insuficiência renal e diabetes mellitus.



Além disso, o papel atribuído ao uso de elevadas doses de corticosteróides na recidiva da hepatite C e infecção por CMV, parecia endossar ainda mais a utilização dessas drogas no período pós-operatório inicial. Assim, a tentativa de postergar o uso de INCs e minimizar o uso de corticoides mostrou-se bastante atrativa.

A maioria dos centros de transplante tem utilizado o preparado policlonal de globulina antitimócitos de coelho (timoglobulina), no intuito de postergar a exposição aos INCs e prevenir, assim, a insuficiência renal induzida pela droga.

#### 7.1.5.1 Imunoglobulina anti-linfócitos T

A imunoglobulina anti-linfócitos T (timoglobulina, ATG) é um anticorpo policlonal contra linfócitos T originário de um coelho ou cavalo é efetivo para a prevenção e tratamento de rejeição. O efeito imunossupressor se dá pela depleção dos linfócitos T, por promover lise das células T pré-ativadas ou não<sup>[32, 33]</sup>. Não possui ação nefrotóxica, por isso é indicado para pacientes que também apresentam disfunção renal no momento do transplante. Geralmente é administrada no período intraoperatório como opção na terapia de indução da imunossupressão ou no tratamento de rejeição em pacientes cortico-resistentes<sup>[7, 34]</sup>.

#### 7.1.5.2 Anticorpos antirreceptores de IL-2

Basiliximabe, um anticorpo monoclonal antirreceptor de IL-2, é muito utilizado na terapia de indução para o transplante renal e diversos estudos encontrados na literatura comprovaram a sua eficácia na terapia de indução do transplante hepático. É administrado em 2 doses de 20 mg, a primeira no dia zero e a segunda no quarto dia pós-operatório e diminui o risco de rejeição dos enxertos e, conseqüentemente, as complicações dos pacientes transplantados<sup>[4, 35, 36]</sup>

## **7.2. Esquemas de Administração**

### **7.2.1. Esquema de indução**

A terapia dupla com corticosteróides 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 01 ano pós-transplante. 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 em longo prazo (nefrotoxicidade, hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, osteoporose) determinam uma elevada morbidade e são causa frequente de mortalidade<sup>[39, 40]</sup>.

A administração de 500 mg a 1 g de metilprednisolona no intraoperatório para todos os pacientes na fase anepática é o esquema de indução mais utilizado.

Uma alternativa seria a administração de timoglobulina (ATG), principalmente nos casos de insuficiência renal onde se deseja retardar o início dos INCs. ATG apresenta uma maior imunossupressão por acarretar uma depleção dos linfócitos T, portanto é recomendada para a prevenção da rejeição aguda do enxerto uma dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, durante 2 a 14 dias após o transplante hepático.

Outra alternativa é a indução com 2 doses de 20 mg de basiliximabe, a primeira no dia zero e a segunda no quarto dia pós-operatório. Um estudo clínico duplo-cego controlado realizado em 2002 demonstrou que a proporção de episódios de rejeição aguda em 6 e em 12 meses pós-transplante hepático foi reduzida no grupo que utilizou basiliximabe como terapia de indução<sup>[36]</sup>. Há evidências que a adição de basiliximabe à tripla imunossupressão de manutenção melhora a eficácia da terapia, reduzindo a incidência de episódios de rejeição aguda, sem aumentar os efeitos adversos<sup>[35]</sup>.

Uma revisão sistemática realizada por Penninga L. et al em 2014 analisou os resultados da terapia de indução com anticorpos específicos anti-células T *versus* a indução com corticosteróides. Foram incluídos 10 estudos clínicos randomizados (9 estudos com basiliximabe e 1 estudo com ATG) e diferenças significativas não foram observadas quanto a mortalidade (RR 1.01, 95% CI 0.72 to 1.43), perda do enxerto (RR 1.12, 95% CI 0.82 to 1.53), rejeição aguda (RR 0.84, 95% CI 0.70 to 1.00), infecção (RR 0.96, 95% CI 0.85 to 1.09), recidiva do vírus da hepatite C (RR 0.89, 95% CI 0.79 to 1.00), doenças malignas (RR 0.59, 95% CI 0.13 to 2.73) e distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (RR 1.00, 95% CI 0.07 to 15.38) quando as induções com anticorpos anti-células T foram comparados com induções com corticosteróide (autores relatam baixa qualidade de evidência)<sup>[41]</sup>.

Outra revisão sistemática de 19 estudos clínicos randomizados, conduzida por Penninga L et al. em 2014<sup>[42]</sup>, mostrou que o uso de terapia de indução com anticorpos anti-células T parece reduzir as taxas de rejeição celular aguda, quando comparada com nenhuma indução (RR 0,85, IC 95%: 0,75-0,96). Não houve diferença na mortalidade, perda de enxerto e eventos adversos RR (0,91, 0,92 e



0,97), IC 95% (0,64-1,28; 0,71-1,19; 0,93-1,02). Os desfechos foram observados com o emprego de qualquer tipo de indução com as terapias anticorpos anti-linfócitos analisadas separadamente ou em conjunto: anticorpos monoclonais (muromonab-CD3, anti-CD2 ou alentuzumab), anticorpos policlonais (globulina antitimócito de coelho ou de cavalo – ATG ou globulina antilinfócitos) e antagonistas do receptor de IL-2 (Daclizumabe, basiliximabe, BT 563 ou Lo-Tact-1); comparados com nenhuma indução. Não houve diferenças significantes quanto aos desfechos: infecção, infecção por CMV, recorrência de hepatite C, malignidade, PTLD, insuficiência renal dialítica, hiperlipidemia, DM e hipertensão. A análise comparativa entre os tipos de anticorpos anti células T não mostrou diferenças significantes com relação à mortalidade, perda do enxerto e RCA, bem como quanto às taxas de infecção, infecção por CMV, recorrência de hepatite C, malignidade, PTLD, insuficiência renal dialítica, hiperlipidemia, DM e hipertensão. Houve, no entanto, menor taxa de eventos adversos na comparação entre antagonistas de receptor de IL-2 quando comparados com anticorpos anti-células T policlonais (RR 0,23, IC95% 0,09-0,63). Os autores alertam para a baixa qualidade dos estudos clínicos randomizados, com elevado risco de “bias”, devido ao pequeno número de estudos disponíveis, à pobre qualidade metodológica e o número limitado de participantes.

Contudo, os INCs têm nefrotoxicidade muito elevada. Assim, a indução com antagonista de receptor de IL-2 ou anticorpos policlonais anti-linfócitos T pode ser uma alternativa mais apropriada para pacientes com insuficiência renal (IR) prévia ou alta probabilidade de desenvolver IR.

### 7.2.2. Esquema de manutenção

Os inibidores da calcineurina (ICNs), como a ciclosporina e o tacrolimo, continuam sendo os principais imunossuppressores escolhidos nos esquemas de imunossupressão devido a sua eficácia em evitar a rejeição. A principal complicação dos ICNs é a progressiva perda de função renal em função da nefrotoxicidade, para minimizar esses efeitos adversos do uso crônico do ICN sem comprometer os resultados dos pacientes a curto ou longo prazo, busca-se associar e reduzir a dose desse agente imunossupressor com outros imunossuppressores de classes diferentes<sup>[43, 44]</sup>.

A terapia padrão para a profilaxia da rejeição de órgãos pós-transplante hepático é o ICN, tipicamente o tacrolimo ou ciclosporina (em casos de contraindicação do tacrolimo), adicionado ou



não de micofenolato de mofetila (MMF) ou micofenolato de sódio (MFS), de everolimo e de corticosteróide.

O tacrolimo apresenta efeitos adversos, que são semelhantes aos da ciclosporina por serem da mesma classe de inibidores de calcineurina, como hipertensão arterial, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e diabetes<sup>[7]</sup>.

Uma meta-análise comparou 16 estudos clínicos randomizados que fizeram uso de tacrolimo ou ciclosporina como imunossupressão base em transplante hepático em adultos. Após um ano, a mortalidade (RR 0.85, 95% CI 0.73 a 0.99) e a perda do enxerto (RR 0.73, 95% CI 0.61 a 0.86) apresentaram uma redução significativa no grupo tratado com tacrolimo. Tacrolimo reduziu rejeição aguda (RR 0.81, 95% CI 0.75 a 0.88), rejeição em córtico-resistentes (RR 0.54, 95% CI 0.47 a 0.74) no primeiro ano, porém um maior número de casos de diabetes mellitus dependente de insulina foi observado no grupo tacrolimo (RR 1.38, 95% CI 1.01 a 1.86). Esse meta-análise concluiu que o tacrolimo é superior à ciclosporina em melhorar a sobrevida do paciente e do enxerto e em prevenir rejeição aguda depois do transplante de fígado, entretanto tacrolimo aumentou o risco de diabetes mellitus pós-transplante.<sup>[45]</sup>

Alguns centros transplantadores realizam os esquemas de imunossupressão livre de esteróides, utilizando uma monoterapia com tacrolimo<sup>[46]</sup>. Em uma revisão de 2014 sobre regimes de imunossupressão livre de corticosteróides concluiu-se que a substituição de corticosteróides por outros agentes imunossupressores ou monoterapia de tacrolimo após de duas semanas de corticosteróide são alternativas propostas para minimizar os efeitos adversos dos esteróides. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas nos grupos de imunossupressão livre de corticosteróides no âmbito da sobrevida do enxerto e do paciente<sup>[47]</sup>.

A justificativa para a adição dos *MPA* s é permitir uma redução da exposição ao ICN, preservando, assim, a função renal<sup>[48]</sup>. De acordo com o estudo de Ojo *et al.*, 16,5% pacientes transplantados apresentaram falência renal crônica devido à exposição contínua a ICNs, que possuem a nefrotoxicidade como principal efeito adverso. Uma proporção de 28,9% destes pacientes precisaram de diálise ou transplante renal até após 3 anos de acompanhamento<sup>[43]</sup>. No entanto, o nível resultante de rejeições tem sido um motivo de preocupação<sup>[7]</sup>.

Outra revisão sistemática da literatura relatou em 2012 que a minimização de INCs melhora a função renal principalmente em pacientes que já apresentam uma disfunção renal grave. Outro cenário no qual *MPA* s é utilizado é diretamente depois do transplante (*de novo*) como parte do



regime de imunossupressão tripla, incluindo INCs e corticoide. Em pacientes *de novo*, um regime de tacrolimo em dose reduzida adicionado de MMF apresentou eficácia equivalente ao tacrolimo em monoterapia, porém um ano após o transplante, a função renal não foi significativamente melhor entre os dois grupos<sup>[49]</sup>.

Segundo as evidências de três estudos clínicos prospectivos randomizados (De Simone et al.<sup>[50]</sup>, Saliba et al.<sup>[51]</sup> e Fischer et al.<sup>[52]</sup>), o uso de EVR associado a doses reduzidas de tacrolimo acarreta em um benefício da função renal nos pacientes transplantados de fígado após o primeiro, o segundo e o terceiro ano de acompanhamento ambulatorial. A dose de 1,0 mg de EVR duas vezes ao dia é recomendada para pacientes de transplante hepático com o início da medicação aproximadamente 4 semanas após transplante<sup>[50]</sup>.

Fundamental para a eficácia do EVR é, mais que a dose ingerida pelo paciente transplantado, o nível sérico do fármaco. Assim, o monitoramento terapêutico de EVR se faz necessário. Os estudos em transplante de rim mostraram que o nível sérico do EVR, se mantido entre 3 e 8 ng/mL (quando combinado com ICN em dose reduzida) preserva a eficácia para prevenir a rejeição ao enxerto.

Segundo uma revisão sistemática sobre imunossupressão em pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular (CHC), o uso de inibidores de *mTOR* nesses pacientes diminui os riscos de recidiva do CHC devido aos efeitos anti-neoplásicos dos *mTOR*s. Além disto, devido à redução das doses de ICNs<sup>[53]</sup> os *mTOR*s podem auxiliar a diminuir a nefrotoxicidade. E, os ICNs também estão associados à proliferação, *in vitro*, das células malignas mediante o aumento da angiogênese e invasão das células cancerígenas. O risco da recidiva do CHC em pacientes transplantados demonstrou ser dose-dependente do ICNs<sup>[54-56]</sup>. Assim, o uso de inibidores de *mTOR* nesses pacientes pode diminuir os riscos de recidiva do CHC.

#### 7.2.2.1. Imunossupressão Basal

Início do regime com inibidor de calcineurina: tacrolimo (com dose inicial de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia a cada 12 horas por sonda nasogástrica), buscando um nível sérico de 5 – 15 ng/mL de tacrolimo no primeiro ano ou ciclosporina (dose 3 a 6 mg/kg 2 vezes ao dia). O esquema de administração oral do medicamento deve ser feito de acordo com avaliação no vale (C0, antes da administração do medicamento).



A dose de tacrolimo deve ser ajustada de acordo com os níveis sanguíneos e com o período pós-transplante. O Quadro 1 mostra um esquema de níveis sanguíneos sugeridos de tacrolimo, de acordo com o período pós-transplante hepático.

**Quadro 1 - Níveis Sanguíneos Sugeridos de Tacrolimo, Dosado no Vale (C0)**

Tempo pós-transplante hepático (meses)	Nível sanguíneo C0 (ng/ml)
0 – 3	8 – 12
3 – 6	7 – 10
Acima de 6	5 – 7

Corticosteróide, quando utilizado no intra-operatório, recomenda-se a retirada progressiva até a retirada completa entre 3 meses e 1 ano. Recomenda-se a dose de 20 mg/dia de prednisona, mantida até o final do primeiro mês pós-transplante hepático. Posteriormente, reduz-se a dose, gradativamente, para 10 a 15 mg/dia até o final do 3º mês.

#### 7.2.2.2. Imunossupressão na Insuficiência Renal

Para minimizar os efeitos adversos dos inibidores de calcineurina, principalmente a nefrotoxicidade (creatinina sérica  $\geq 1,3$  mg/dl), os esquemas de imunossupressão têm como objetivo reduzir as doses de ICNs e associar com outros agentes.

- Opção de indução com timoglobulina e retardar início de inibidores de calcineurina
- Opção de indução com basiliximabe e retardar início de inibidores de calcineurina
- Minimizar dose de ICN
- Opção de associar *MPA* para reduzir dose de ICN [Micofenolato de mofetila (dose inicial é de 500 mg a 1 g, por via oral, em 2 administrações diárias, com dose máxima de 2 g/dia) OU Micofenolato de sódio (dose inicial é de 360 a 720 mg, por via oral, em 2 administrações diárias, com dose máxima de 1.440 mg/dia)].
- Opção de associar o everolimo (inibidor *mTOR*) após 30 dias do transplante para reduzir dose ICN nos casos de intolerância a ICNs devido a efeitos adversos. A opção de associação do EVR a doses reduzidas de tacrolimo deve ser ajustada de acordo com os níveis sanguíneos e com o período pós-transplante:
  - Início da administração de everolimo a partir do 30º dia pós-operatório, dose inicial de 01 mg por via oral, a cada 12 horas, objetivando um nível sérico de everolimo de 3-8 ng/mL.





- Redução da dose do INC após associação com EVR, com nível sérico de 4-6 ng/mL.

#### 7.2.2.3. Imunossupressão em casos de Diabetes mellitus

Devido tacrolimo aumentar o risco de desenvolver diabetes mellitus pós-transplante, em casos de pacientes diabéticos, o inibidor de calcineurina mais indicado é a ciclosporina. O esquema de administração oral do medicamento deve ser feito de acordo com avaliação no vale (C0) ou no pico (C2, mais utilizada, concentração 2 horas após a administração).

O Quadro 2 mostra um esquema de níveis sanguíneos sugeridos de ciclosporina, de acordo com o período pós-transplante hepático.

**Quadro 2 - Níveis Sanguíneos Sugeridos de Ciclosporina, Dosada no Vale (C0) e no Pico (C2)**

Tempo pós-transplante hepático (meses)	Nível sanguíneo C0 (ng/ml)	Nível sanguíneo C2 (ng/ml)
0 – 3	200 – 300	800 – 1.200
3 – 6	150 – 200	600 – 1.000
6 – 12	120 – 150	600 – 800
Acima de 12	80 – 120	400 – 600

#### 7.2.2.4. Imunossupressão em Doenças Autoimunes

A opção recomendada é a ampliação da imunossupressão basal para a imunossupressão tripla, com doses mais altas de ICN, corticosteróide e *MPA* ou azatioprina ou EVR. A avaliação de doses e níveis séricos deve ser feita de acordo com a evolução do paciente e controle da doença autoimune. Quando utilizar-se azatioprina, a dose recomendada é entre 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia, em uma única tomada diária, por via oral.

#### 7.2.2.5. Imunossupressão na Infecção Grave/Sepsis

Início mais tardio do INC com manutenção de níveis séricos baixos.

#### 7.2.2.6. Imunossupressão em Casos de Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Imunossupressão habitual, com a opção de associação de inibidores de *mTOR* após 30 dias do transplante hepático.



#### 7.2.2.7. Imunossupressão na Gestação

Imunossupressão habitual com corticosteróide e INCs. Se houver necessidade de associar um agente antimetabólico, a azatioprina é mais indicada nesses casos, já que os *MPA* s apresentam efeitos teratogênicos.

#### **7.2.3. Imunossupressão no Tratamento de Rejeição Aguda**

A primeira medida terapêutica a ser adotada diante de um caso de rejeição aguda é otimizar o tratamento imunossupressor de base. Até se obter resposta de melhora (redução progressiva das enzimas hepáticas ou achados histológicos de rejeição aguda), são recomendadas a seguinte sequência de alternativas:

- *Bolus* de corticosteróide – 500 mg a 1g de metilprednisolona que pode ou não ser repetido.
- Aumento da dose de INCs quando possível, a fim de alcançar níveis sanguíneos no limite superior sugerido
- *MPA* ou *mTOR* como opção para manutenção pós-rejeição
- Caso paciente for resistente a corticosteróide, existe a opção de administrar timoglobulina: 1,5 mg/kg/dia, durante 3 a 14 dias

#### **7.2.4. Imunossupressão no Tratamento de Rejeição Crônica**

É difícil reverter o quadro de rejeição quando já evoluiu com ductopenia. Existem as opções de tratamento com aumento dos níveis séricos dos INCs e micofenolato.

Em casos sem melhora clínica e bioquímica (redução das enzimas hepáticas e bilirrubina sérica superior a 20 mg/dl) ou ausência de ductos biliares à biópsia hepática, deve-se indicar retransplante hepático o mais precocemente possível, para evitar a progressiva piora clínica do



paciente. Os resultados do retransplante hepático na rejeição crônica são aceitáveis em comparação a outras etiologias.

### **7.3 Tempo de Tratamento**

A terapia de imunossupressão é contínua para todos os pacientes transplantados de fígado<sup>[57]</sup>, exceto pacientes que realizaram o transplante auxiliar na fase em que se deseja eliminar o fígado transplantado, o tratamento com imunossupressores é interrompido. A intensidade da imunossupressão e os 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 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 gravidade da doença, estadiamento da neoplasia e risco de rejeição<sup>[58, 59]</sup>.

### **7.4 Benefícios Esperados**

Os benefícios esperados da terapia de imunossupressão são evitar episódios de rejeição aguda e crônica, melhorar a sobrevida do enxerto, a sobrevida do paciente, melhorando assim a qualidade de vida.

## **8. Monitorização**

O transplante hepático bem sucedido requer um esquema de atenção e cuidado envolvendo a equipe médica, pacientes e familiares e se estende por toda a vida, auxiliando na adesão ao tratamento dos pacientes transplantados, principalmente nos casos de pacientes idosos.

Os pacientes são acompanhados mensalmente no primeiro ano pós-transplante para monitorização dos níveis séricos dos imunossupressores, ajuste de dose, verificação de possíveis



efeitos adversos e exames laboratoriais para diagnosticar precoce dos eventos imunológicos, efeitos adversos ou infecciosos. O Quadro 3. Resume os eventos adversos mais comuns associados aos imunossupressores que podem influenciar nos exames clínicos e laboratoriais de monitorização.

**Quadro 3 - Efeitos Adversos dos Imunossupressores mais Utilizados no Transplante de Fígado**

<b>Imunossupressores:</b>	<b>Corticosteróides</b>	<b>CsA</b>	<b>TAC</b>	<b>MMF/MS</b>	<b>AZA</b>	<b>EVR</b>
Leucopenia				+	++	+
Anemia				+	++	+
Trombocitopenia				+	++	+
Nefrotoxicidade		++	++			
Hipertensão	+++	++	+ / ++			
Hipomagnesemia		+	+			
Hiperpotassemia		+	+			
Alteração gastrointestinal	+	+	++	+++ / ++		+
Alergia alimentar			+			
Úlcera digestiva	+					
Hepatotoxicidade		+	+		+	
Hiperlipemia	++ / +++	++	+			+++
Hiperglicemia	++	+	++			
Hiperplasia gengival		++				
Hirsutismo	+	++				
Neurotoxicidade	+	+	+			
Retardo do crescimento	+					
Diabetes melito	++ / +++	+	++			
Má cicatrização	+					+
Osteoporose	+++	++	+			
Catarata	+					
Alteração psiquiátrica	+					
Alopecia			+		+	

CsA: ciclosporina, TAC: tacrolimo, MMF: micofenolato de mofetila, MS: micofenolato sódico, AZA: azatioprina, EVR: everolimo,

+: intensidade do efeito adverso



No caso de pacientes sem complicações clínicas e laboratoriais, as visitas médicas e os exames laboratoriais devem ser gradativamente espaçados. No segundo ano pós-transplante, o acompanhamento ambulatorial passa a ser trimestral.

## 9. Acompanhamento pós-tratamento

Por ser tratamento crônico, os pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente para a retirada de novos pedidos médicos dos imunossupressores. Cada prescrição deve ser acompanhada do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, TER. A avaliação dos níveis séricos dos imunossupressores e eventuais ajustes de doses, acompanhamento de exames laboratoriais de sangue e urina para analisar a função renal, glicemia e colesterolemia devem ser mantidos sob vigilância e documentados no prontuário do paciente. A análise das proteínas em uma amostra de urina também pode auxiliar o médico na avaliação da função renal. Todos os eventos adversos ocorridos, ou não, devem ser devidamente documentados na Ficha Farmacoterapêutica.

## 10. Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

---

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. A documentação completa deve incluir os resultados dos exames de vigilância, as justificativas consistentes de mudanças em condutas e os eventos adversos ocorridos, ou não, e devem estar devidamente documentados no prontuário do paciente e na Ficha Farmacoterapêutica, respectivamente.

## 11. Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER)

---

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



## 12. Referências Bibliográficas

- 1 Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis* 2009; **29**(1): 3-18 [PMID: 19235656 DOI: 10.1055/s-0029-1192052]
- 2 Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; **7**(10): 1347-1354 [PMID: 26052380 PMCID: PMC4450198 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1347]
- 3 ABTO. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. Registro Brasileiro de Transplantes. Brazil, 2014
- 4 Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol* 2015; **62**(1 Suppl): S170-185 [PMID: 25920086 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.042]
- 5 Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; **2**(8670): 1000-1004 [PMID: 2478846 PMCID: PMC2966318]
- 6 O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, Group UaRoILTS. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**(9340): 1119-1125 [PMID: 12387959]
- 7 Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 2009; **58**(3): 452-463 [PMID: 19052024 DOI: 10.1136/gut.2008.163527]
- 8 Rahimi RS, Trotter JF. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann Gastroenterol* 2015; **28**(3): 323-330 [PMID: 26130250 PMCID: PMC4480168]
- 9 Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V, Vetrone G, Del Gaudio M, Vivarelli M, D'Errico-Grigioni A, Dazzi A, Di Gioia P, Lauro A, Pinna AD. Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma. *J Transplant* 2010;



- 2010 [PMID: 20862199 PMCID: PMC2938428 DOI: 10.1155/2010/904152]
- 10 Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol* 2015; **7**(10): 1355-1368 [PMID: 26052381 PMCID: PMC4450199 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1355]
- 11 Hübscher SG. Antibody-mediated rejection in the liver allograft. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; **17**(3): 280-286 [PMID: 22569512 DOI: 10.1097/MOT.0b013e328353584c]
- 12 Burghuber CK, Roberts TK, Knechtle SJ. The clinical relevance of alloantibody in liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2015; **29**(1): 16-22 [PMID: 25510576 DOI: 10.1016/j.trre.2014.06.001]
- 13 Jiang X, Morita M, Sugioka A, Harada M, Kojo S, Wakao H, Watarai H, Ohkohchi N, Taniguchi M, Seino K. The importance of CD25+ CD4+ regulatory T cells in mouse hepatic allograft tolerance. *Liver Transpl* 2006; **12**(7): 1112-1118 [PMID: 16724335 DOI: 10.1002/lt.20787]
- 14 Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, Castro MC, David DS, David-Neto E, Bagnasco SM, Cendales LC, Cornell LD, Demetris AJ, Drachenberg CB, Farver CF, Farris AB, Gibson IW, Kraus E, Liapis H, Loupy A, Nickleleit V, Randhawa P, Rodriguez ER, Rush D, Smith RN, Tan CD, Wallace WD, Mengel M, committee Bmrw. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; **14**(2): 272-283 [PMID: 24472190 DOI: 10.1111/ajt.12590]
- 15 Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990; **336**(8714): 519-523 [PMID: 1975036]
- 16 Kitchens WH, Yeh H, Markmann JF. Hepatic retransplant: what have we learned? *Clin Liver Dis* 2014; **18**(3): 731-751 [PMID: 25017086 DOI: 10.1016/j.cld.2014.05.010]
- 17 Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; **56**(1): 23-46 [PMID: 16039869 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.012]
- 18 Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. *Clin Biochem* 2001; **34**(1): 9-16 [PMID: 11239509]
- 19 Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; **17**(6): 584-591 [PMID: 8588225]
- 20 Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007; **67**(3): 369-391 [PMID: 17335296]
- 21 Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Häberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, Zenke G, Zerwes HG, Schreier MH. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997; **64**(1): 36-42 [PMID: 9233698]
- 22 Kovarik JM, Sabia HD, Figueiredo J, Zimmermann H, Reynolds C, Dilzer SC, Lasseker K, Rordorf C. Influence of hepatic impairment on everolimus pharmacokinetics: implications for dose adjustment. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **70**(5): 425-430 [PMID: 11719728]
- 23 Bianco R, Garofalo S, Rosa R, Damiano V, Gelardi T, Daniele G, Marciano R, Ciardiello F, Tortora G. Inhibition of mTOR pathway by everolimus cooperates with EGFR inhibitors in human tumours sensitive and resistant to anti-EGFR drugs. *Br J Cancer* 2008; **98**(5): 923-930 [PMID: 18319715 PMCID: PMC2266842 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604269]
- 24 Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; **51**(4): 1237-1243 [PMID: 20187107 DOI: 10.1002/hep.23437]
- 25 Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, Kam I. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008; **14**(5): 633-638 [PMID: 18324656 DOI: 10.1002/lt.21420]
- 26 Gomez-Camarero J, Salcedo M, Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, Hernando A, Sanz C, Clemente G, Bañares R. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. *Transplantation* 2007; **84**(6): 786-791 [PMID: 17893613 DOI: 10.1097/01.tp.0000280549.93403.dd]
- 27 Bilbao I, Sapisochin G, Dopazo C, Lazaro JL, Pou L, Castells L, Caralt M, Blanco L, Gantxegi A, Margarit C, Charco R.



- Indications and management of everolimus after liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; **41**(6): 2172-2176 [PMID: 19715864 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.087]
- 28 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattan S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **312**(1): 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]
- 29 Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; **43**(4): 329-339 [PMID: 1451710]
- 30 Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest* 2003; **111**(8): 1122-1124 [PMID: 12697731 PMCID: PMC152947 DOI: 10.1172/JCI18384]
- 31 Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. Pregnancy following liver transplantation: review of outcomes and recommendations for management. *Can J Gastroenterol* 2012; **26**(9): 621-626 [PMID: 22993734 PMCID: PMC3441170]
- 32 Genestier L, Fournel S, Flacher M, Assossou O, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood* 1998; **91**(7): 2360-2368 [PMID: 9516135]
- 33 Prévêlle X, Flacher M, LeMauff B, Beauchard S, Davelu P, Tiollier J, Revillard JP. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation* 2001; **71**(3): 460-468 [PMID: 11233911]
- 34 Takeishi K, Ikegami T, Yoshizumi T, Itoh S, Harimoto N, Harada N, Tsujita E, Kimura Y, Yamashita Y, Saeki K, Oki E, Shirabe K, Maehara Y. Thymoglobulin for steroid-resistant immune-mediated graft dysfunction during simeprevir-based antiviral treatment for post-transplantation hepatitis C: case report. *Transplant Proc* 2015; **47**(3): 794-795 [PMID: 25891734 DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.11.056]
- 35 Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I, Jaurieta EJ, Klar E, Pageaux GP, Scudamore CH, Cuervas-Mons V, Metselaar HJ, Prestele H, Girault D. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002; **8**(2): 123-131 [PMID: 11862588 DOI: 10.1053/jlts.2002.30882]
- 36 Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, Ortmann E, Chodoff L, Hall M, Korn A, Nashan B, Group CILS. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002; **8**(2): 132-142 [PMID: 11862589 DOI: 10.1053/jlts.2002.30302]
- 37 Schumann A, Fiedler M, Beckebaum S, Ciccinati VR, Herzer K, Lenz V, Witzke O, Paul A, Roggendorf M, Horn PA, Lindemann M. Donor- and recipient-derived immunity in ABO incompatible living-related liver transplantation. *Hum Immunol* 2015 [PMID: 26394233 DOI: 10.1016/j.humimm.2015.09.008]
- 38 Tydén G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, Nilsson T, Genberg H, Pisarski P, Tufveson G. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007; **83**(9): 1153-1155 [PMID: 17496528 DOI: 10.1097/01.tp.0000262570.18117.55]
- 39 Boillot O, Baulieux J, Wolf P, Messner M, Cherqui D, Gugenheim J, Pageaux G, Belghiti J, Calmus Y, Le Treut Y, Neau-Cransac M, Samuel D. Low rejection rates with tacrolimus -based dual and triple regimens following liver transplantation. *Clin Transplant* 2001; **15**(3): 159-166 [PMID: 11389705]
- 40 González MG, Madrazo CP, Rodríguez AB, Gutiérrez MG, Herrero JI, Pallardó JM, Ortiz de Urbina J, Paricio PP. 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**(5): 515-524 [PMID: 15838889 DOI: 10.1002/lt.20382]
- 41 Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Steinbrüchel DA, Gluud C. Antibody induction versus corticosteroid induction for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **5**: CD010252 [PMID: 24880007 DOI: 10.1002/14651858.CD010252.pub2]





- 42 Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Steinbrüchel DA, Gluud C. Antibody induction versus placebo, no induction, or another type of antibody induction for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **6**: CD010253 [PMID: 24901467 DOI: 10.1002/14651858.CD010253.pub2]
- 43 Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; **349**(10): 931-940 [PMID: 12954741 DOI: 10.1056/NEJMoa021744]
- 44 O'Riordan A, Wong V, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**(9): 2630-2636 [PMID: 16735393 DOI: 10.1093/ndt/gfl247]
- 45 Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD005161 [PMID: 17054241 DOI: 10.1002/14651858.CD005161.pub2]
- 46 Lerut J, Mathys J, Verbaandert C, Talpe S, Ciccarelli O, Lemaire J, Bonaccorsi-Riani E, Vanthuyne V, Hetsch N, Roggen F, Reyck CD, Goffette P, Latinne D, Orlando G, Rahier J, Sempoux C, Wallemacq P, Laterre PF, Gianello P. Tacrolimus monotherapy in liver transplantation: one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2008; **248**(6): 956-967 [PMID: 19092340 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819009c9]
- 47 Sgourakis G, Dedemadi G. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: an evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2014; **20**(31): 10703-10714 [PMID: 25152574 PMCID: PMC4138451 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10703]
- 48 Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, Dumortier J, Duvoux C, Calmus Y, Lorho R, Deray G, Launay-Vacher V, Pageaux GP. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl* 2009; **15**(9): 1083-1091 [PMID: 19718632 DOI: 10.1002/lt.21803]
- 49 Goralczyk AD, Bari N, Abu-Ajaj W, Lorf T, Ramadori G, Friede T, Obied A. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Transplant* 2012; **12**(10): 2601-2607 [PMID: 22813081 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04157.x]
- 50 De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, Jonas S, Sudan D, Fung J, Fischer L, Duvoux C, Chavin KD, Koneru B, Huang MA, Chapman WC, Foltys D, Witte S, Jiang H, Hexham JM, Junge G, Group HS. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012; **12**(11): 3008-3020 [PMID: 22882750 PMCID: PMC3533764 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x]
- 51 Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Jonas S, Sudan D, Fischer L, Duvoux C, Chavin KD, Koneru B, Huang MA, Chapman WC, Foltys D, Dong G, Lopez PM, Fung J, Junge G, Group HS. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013; **13**(7): 1734-1745 [PMID: 23714399 DOI: 10.1111/ajt.12280]
- 52 Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, Duvoux C, Nevens F, Fung JJ, Dong G, Rauer B, Junge G, Group HS. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus : Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation* 2015; **99**(7): 1455-1462 [PMID: 26151607 DOI: 10.1097/TP.0000000000000555]
- 53 Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2014; **27**(10): 1039-1049 [PMID: 24943720 DOI: 10.1111/tri.12372]
- 54 Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, Shimbo T, Suthanthiran M. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; **397**(6719): 530-534 [PMID: 10028970 DOI: 10.1038/17401]
- 55 Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, Poyato-González A, Ferrín-Sánchez G, Montero-Álvarez JL, Patch D, Thorburn D,



- Briceño J, De la Mata M, Burroughs AK. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; **59**(6): 1193-1199 [PMID: 23867318 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.012]
- 56 Duvoux C, Toso C. *mTOR* inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant Rev (Orlando)* 2015; **29**(3): 168-174 [PMID: 26071984 DOI: 10.1016/j.tre.2015.02.003]
- 57 Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; **2**(5): 614-636 [PMID: 6749635 PMCID: PMC2972731]
- 58 Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, Eghtesad B, Marsh W, Cacciarelli T, Fontes P, Abu-Elmagd K, Sindhi R, Demetris J, Fung J. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg* 2002; **236**(4): 429-436; discussion 436-427 [PMID: 12368671 PMCID: PMC1422597 DOI: 10.1097/01.SLA.0000033429.89424.F8]
- 59 Marino D, Burra P, Boccagni P, Calabrese F, Canova F, Trentin C, Boso C, Soldà C, Angeli P, Aversa SM. Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver transplanted patients: a single-centre experience. *Anticancer Res* 2010; **30**(6): 2383-2391 [PMID: 20651397]



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade

### **Azatioprina, Basiliximabe, Ciclosporina, Corticosteróide, Everolimo, Micofenolato (de mofetila ou de sódio), e Tacrolimo**

Eu,..... (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de medicamentos imunossupressores para o tratamento preventivo ou terapêutico da rejeição do transplante. Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico (nome do médico). Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios: - diminuição das chances de rejeição aguda do transplante; - diminuição das chances de rejeição crônica do transplante; - aumento da sobrevida do órgão transplantado. Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos do uso destes medicamentos:

**Categoria B: *Basiliximabe*** - Não há estudos adequados em mulheres (em experimentos animais não foram demonstrados riscos).

**Categoria C: *ciclosporina, everolimo, metilprednisolona, prednisona, tacrolimo*** - pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos.

**Categoria D:** Há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos. ***Micofenolato (de mofetila ou de sódio) e azatioprina. Micofenolato é associado ao aumento do risco de malformações congênitas e perda do feto no primeiro trimestre de gravidez quando utilizado durante a gestação.***



**Azatioprina** - comprometimento dos sistemas hematológico e gastrointestinal, podendo também ocorrer anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, pancreatite, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa, reações de hipersensibilidade, predisposição para câncer de pele e de outros órgãos;

**Basiliximabe** - constipação; náusea; diarreia; dor abdominal; vômito; má-digestão, aumento da glicose no sangue; aumento do ácido úrico no sangue; diminuição do fosfato no sangue; aumento do colesterol no sangue, dor de cabeça; tremor; dor; febre; insônia, infecção do trato-urinário, inchaço; aumento da pressão arterial; anemia, dificuldade para respirar; infecção do trato respiratório, complicações no corte cirúrgico; acne.

**Ciclosporina** - disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos, podendo também ocorrer formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolíticourêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura, reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia;

**Corticosteróides** – retenção de líquidos, ganho de peso, diabetes mellitus, aumento da pressão arterial, alterações nos níveis de lipídios no sangue, síndrome de Cushing, problemas relacionados ao coração, fraqueza nos músculos, irritação no estômago, pancreatite (inflamação no pâncreas), euforia, insônia, oscilações de humor, cataratas, miopatia (fraqueza dos músculos) aguda generalizada, osteoporose (diminuição da massa óssea).

**Everolimo** - leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, fúngicas e bacterianas, sepse, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica, pressão alta, linfocele, tromboembolia venosa, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, acne, complicações de



ferimentos cirúrgicos, edema, artralgias. Não se sabe se o medicamento é excretado pelo leite materno. Não há experiência suficiente para recomendar seu uso em crianças e adolescentes. A experiência clínica em indivíduos com mais de 65 anos de idade é limitada. Pacientes em uso de everolimo são mais suscetíveis a desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente de pele. Em pacientes com insuficiência hepática, a concentração sanguínea mínima deve ser monitorizada com cautela. Os pacientes devem ser acompanhados quanto ao risco de rabdomiólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do medicamento. Métodos contraceptivos devem ser utilizados por pacientes de ambos os sexos sob o regime imunossupressor até que informações mais conclusivas estejam disponíveis;

**Micofenolato (de mofetila ou de sódio)** - diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos, podendo também ocorrer dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, hipertrofia gengival, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabetes mellitus, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hiperpotassemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse;

**Tacrolimo** - tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas e disfunção renal, podendo também ocorrer 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, queda de cabelo, aumento da quantidade de pelos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue,



desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hiperpotassemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes melito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais;

**Timoglobulina:** Reações relacionadas à infusão (reações associadas à perfusão (RAP). As manifestações clínicas de RAPs incluem alguns dos seguintes sinais e sintomas: febre, calafrios /rigidez, dispneia, náuseas /vômitos, diarreia, hipotensão ou hipertensão, mal-estar, erupção cutânea, urticária, diminuição da saturação de oxigênio, e /ou dor de cabeça.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso não queira e não possa utilizá-los ou se o tratamento for interrompido. E de que, se o tratamento for suspenso sem orientação médica, corro o risco de perder o transplante. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar os medicamentos. Estou da mesma forma ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como de medicamento imunossupressor ao longo do meu tratamento.

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

Sim  Não

Meu tratamento imunossupressor constará de uma combinação dos seguintes medicamentos:

Azatioprina  Basiliximabe  Ciclosporina  Corticosteróides  Everolimo

Micofenolato de mofetila  Micofenolato de sódio  Tacrolimo  Timoglobulina

Local: ..... Data:...../...../.....



Nome do Paciente: .....

Cartão Nacional de Saúde N : .....

Nome do responsável legal: .....

Documento de Identificação do responsável legal: .....

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável: ..... CRM:..... UF:.....

..... Data:...../...../.....

Assinatura e carimbo do médico

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

**Nota 1:** Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

**Nota 2:** Os seguintes medicamentos integram procedimentos hospitalares da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.08.001-4 – Basiliximabe 20 mg injetável (por frasco ampola), 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola), 06.03.02.007-0 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml), 06.03.02.008-9 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 06.03.02.009-7 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 06.03.08.003-0 Ciclosporina 100 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.004-9 Ciclosporina 25 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.005-7 Ciclosporina 50 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.012-0 Metilprednisolona 500 mg injetável p/ transplante (por frasco ampola), 06.03.08.013-8 Micofenolato de mofetila 500mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.014-6 Micofenolato de sódio 360mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.022-7 Micofenolato de sódio 180mg p/transplante (por comprimido), 06.03.08.019-7 Tacrolimo 0,5 mg p/ transplante (frasco-ampola), 06.03.08.020- 0 - Tacrolimo 1 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.021-9 - Tacrolimo 5 mg p/ transplante (por cápsula),



06.03.08.024-3 - Everolimo 0,5 mg para transplante (por comprimido), 06.03.08.025-1 - Everolimo 1 mg para transplante (por comprimido) e 06.03.08.026-0 - Everolimo 0,75 mg para transplante (por comprimido).

## Ficha Farmacoterapêutica

### IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM ADULTOS

#### 1 DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_ CNS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

Sexo: F  M

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

Médico assistente: \_\_\_\_\_

CRM: \_\_\_\_\_ Telefones: \_\_\_\_\_

Nome do cuidador: \_\_\_\_\_

Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

#### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a data do transplante? \_\_\_\_\_

2.2 Medicamentos utilizados na imunossupressão:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_





---

---

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?  Sim

Quais? \_\_\_\_\_

---

---

2.4 Faz uso de outros medicamentos?  Sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?  Sim

Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_



### 3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

<b>Para Azatioprina</b>	<b>Inicial</b>	<b>1ºmês</b>	<b>2ºmês</b>	<b>3ºmês</b>	<b>4ºmês</b>	<b>5ºmês</b>	<b>6ºmês</b>
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
AST							
ALT							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							

#### Para Ciclosporina ou Tacrolimo

	<b>Inicial</b>	<b>1ºmês</b>	<b>2ºmês</b>	<b>3ºmês</b>	<b>4ºmês</b>	<b>5ºmês</b>	<b>6ºmês</b>
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Glicemia de jejum							
Creatinina							
Colesterol total							
Triglicerídeos							
Eletrólitos (Na, K)							
AST							
ALT							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
Nível sérico do fármaco							

#### Para Micofenolato de Mofetila/Sódio

	<b>Inicial</b>	<b>1ºmês</b>	<b>2ºmês</b>	<b>3ºmês</b>	<b>4ºmês</b>	<b>5ºmês</b>	<b>6ºmês</b>
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Leucócitos							



Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							

	7° mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista						
Data realizada						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						

### Para Everolimo

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data prevista							
Data realizada							
Glicemia de jejum							
Creatinina							
Colesterol total							
Triglicerídeos							
Eletrólitos (Na, K)							

	7° mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista						
Data realizada						
Glicemia de jejum						
Creatinina						
Colesterol total						
Triglicerídeos						
Eletrólitos (Na, K)						

### 3.1 Para azatioprina: leucócitos totais abaixo de 3.000/mm<sup>3</sup>?

Não → Dispensar

Sim → Dispensar e encaminhar o paciente para o médico assistente. Aconselha-se a suspender o medicamento.

### 3.2 Apresentou alteração significativa de algum exame laboratorial?

Não → Dispensar

Sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose, suspensão ou troca do medicamento



**3.3** Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?

Não → Dispensar

Sim →

**3.3.1** Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

Não → Dispensar

Sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

**3.4** Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?

Não

Sim



# Guia de Orientação ao Paciente

## IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE HEPÁTICO EM ADULTOS

### 1. DOENÇA

Quando um transplante de órgão (como o fígado) é realizado pode ocorrer a rejeição deste órgão pelo organismo. Por isso, é fundamental a utilização de medicamentos que diminuam o risco desta rejeição, prevenindo lesão ou perda do órgão transplantado. Os medicamentos utilizados para esta finalidade são os “imunossupressores”.

### 2. MEDICAMENTO

Estes medicamentos previnem ou reduzem os episódios de rejeição do órgão transplantado permitindo seu adequado funcionamento.

### 3. GUARDA DO MEDICAMENTO

Guarde os medicamentos protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento embalagem original.

### 4. ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos, drágeas ou cápsulas sem mastigar ou abrir com ajuda de um líquido.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- Azatioprina, prednisona e prednisolona: tome durante ou após as refeições.
- Micofenolato de mofetila/sódio: tome de estômago vazio (antes das refeições ou 2 horas após).
- Tacrolimo e Everolimo: tome sempre da mesma forma, com ou sem alimentos, de modo a reduzir a sua variabilidade de absorção.
- Ciclosporina: controle a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser



diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.

## **5. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS**

Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, entre outros.

Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.

Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou seu responsável legal e pelo médico.

## **6. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS**

Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.



## 7. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite exposição prolongada ao sol durante o uso do medicamento.
- Faça revisões periódicas com o dentista e oftalmologista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso dos medicamentos.
- Estes medicamentos podem causar problemas ao feto. Por isso, se engravidar comunique imediatamente ao médico.
- Não é recomendada a amamentação durante o uso dos imunossupressores, pois eles passam para o leite. Converse com o médico a respeito.

Estes medicamentos diminuem as defesas do organismo, por isso, evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

- Ciclosporina, prednisona e prednisolona: verifique sua pressão arterial regularmente, antes do início do tratamento e durante o tratamento. Em caso de alteração persistente nas medidas da pressão arterial, converse com seu médico.

## 8. RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

## 9. EM CASO DE DÚVIDAS

Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

## 10. OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

---

---

---



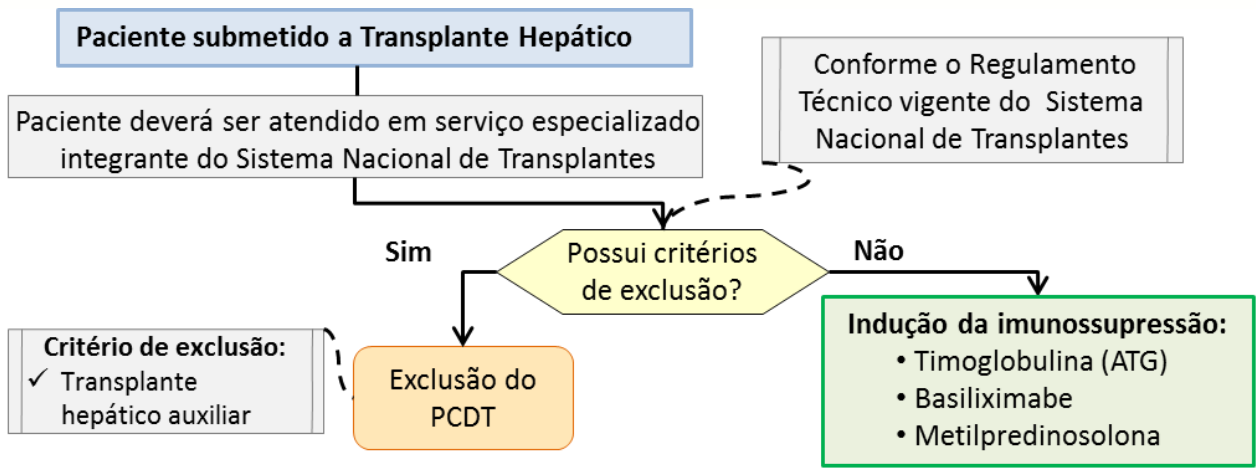




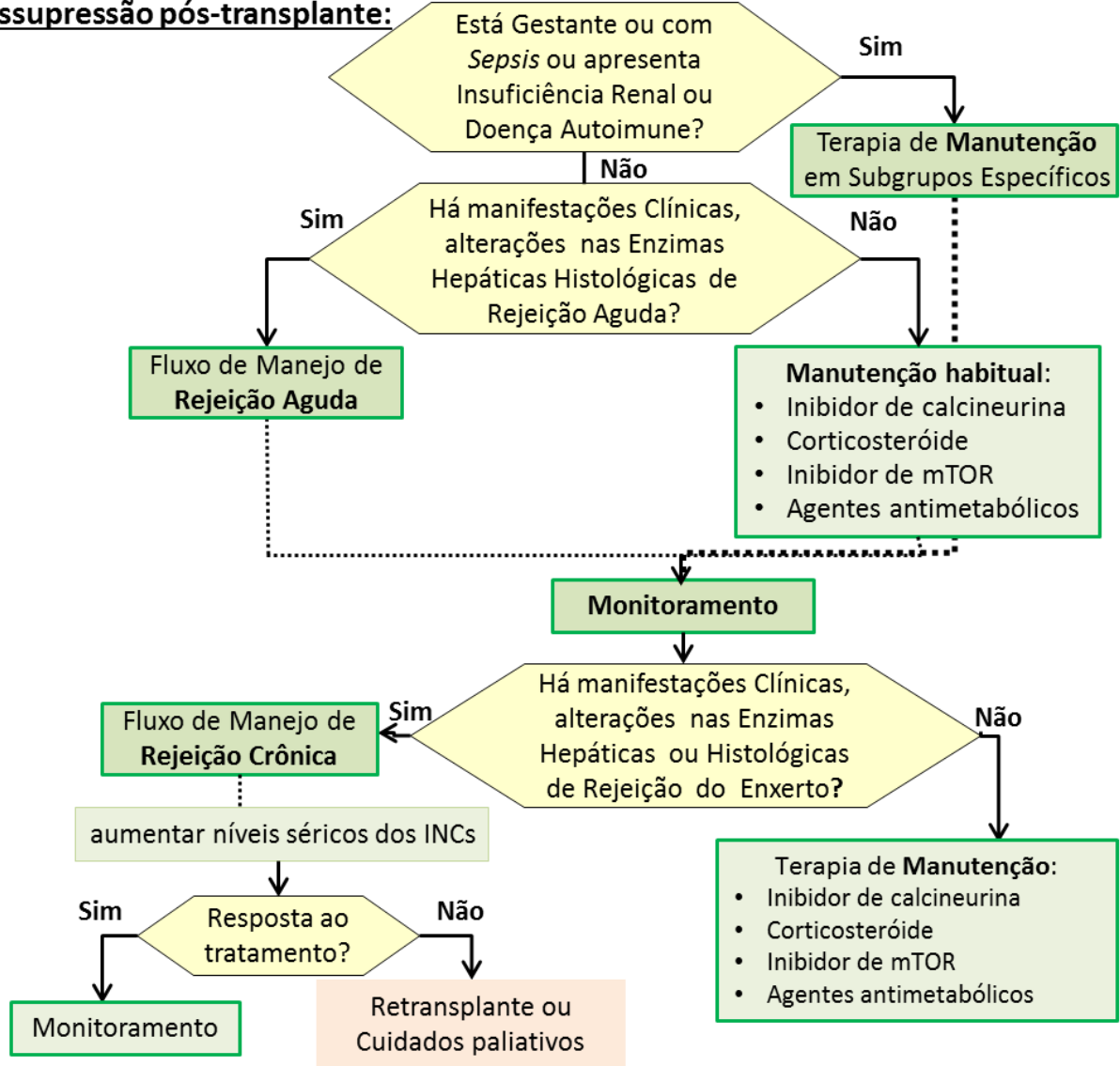
## **FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

---

Fluxo Pré-operatório, Intra-operatório, Pós-operatório



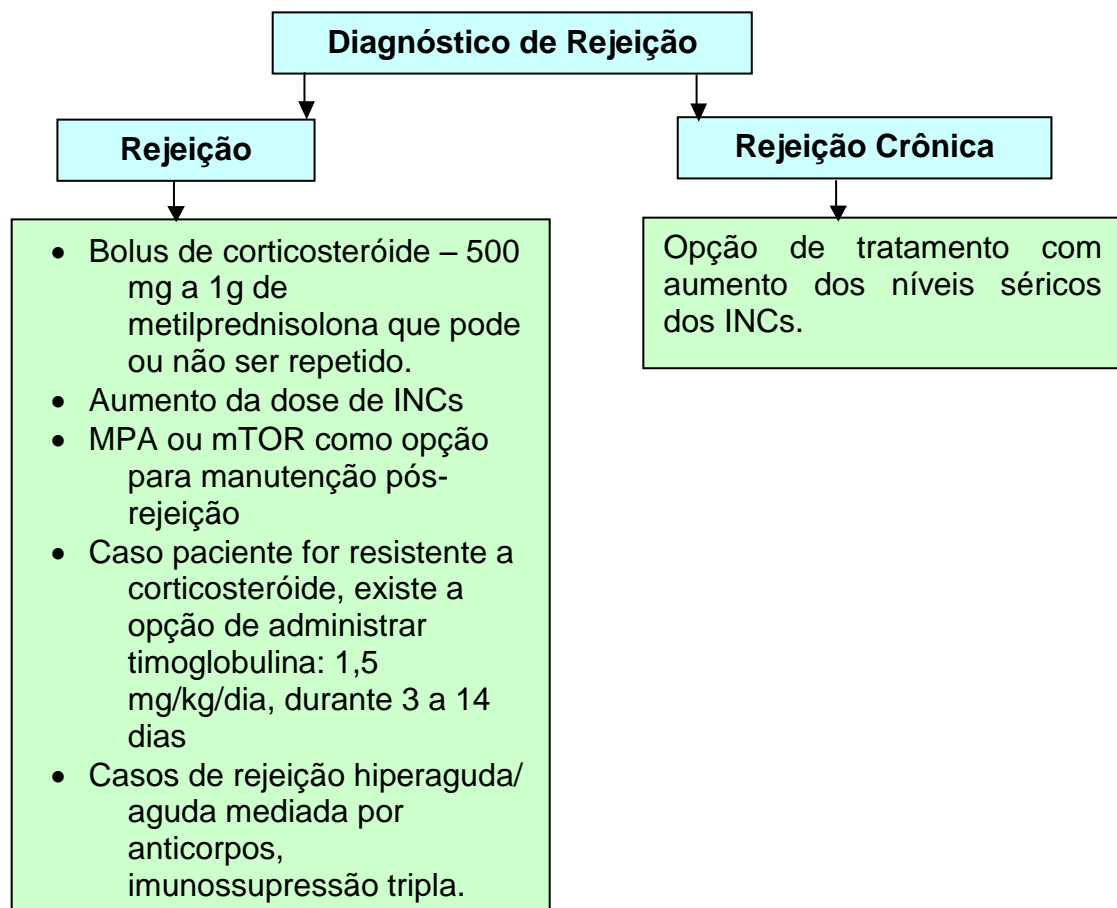
**Imunossupressão pós-transplante:**





## TRATAMENTO DE REJEIÇÃO PARA O PACIENTE COM TRANSPLANTE HEPÁTICO

---





## IMUNOSSUPRESSÃO DE MANUTENÇÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM SUBGRUPOS - CASOS ESPECIAIS ESPECÍFICOS

---

### Casos com Insuficiência Renal

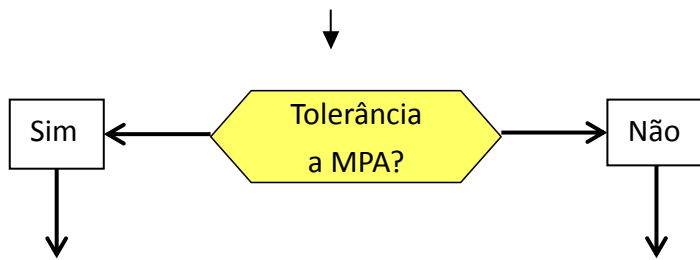


- Indução com timoglobulina e retardar início de ICN
- Indução com basiliximabe e retardar início de ICN
- Minimizar dose de ICN
- Opção de associar MPA para reduzir dose de ICN
- Opção de associar o everolimo (inibidor mTOR) após 30 dia

### Imunossupressão na Diabetes Mellitus



Preferência por ciclosporina.



Preferência por dose reduzida de ICN associada a MPA

Opção de associar o everolimo (inibidor mTOR) após 30 dias do transplante para reduzir dose ICN.

#### Imunossupressão em CHC

Imunossupressão habitual, com a opção de associação de inibidores de mTOR após 30 dias do transplante hepático.

#### Imunossupressão em Sepsis

Início mais tardio do INC com manutenção de níveis séricos baixos.

#### Imunossupressão em Doença Autoimune

Ampliação da imunossupressão basal para a imunossupressão tripla, com doses mais altas de ICN, corticosteroide, MPA ou azatioprina ou EVR.

#### Imunossupressão em Gestação

Imunossupressão habitual com corticosteroide e INCs. Se houver necessidade de associar um agente antimetabólico, a azatioprina é mais indicada nesses casos, já que os MPAs apresentam efeitos teratogênicos.



## FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE DE FÍGADO

NOTA: É obrigatório preencher a Ficha Farmacoterapêutica

