

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas para Imunossupressão de
transplante hepático em pediatria

Outubro/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 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

<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. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – 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 materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação 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, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

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 competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de



Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

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: 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, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão de transplante hepático em pediatria foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 71ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. A Diretriz 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 71ª reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de outubro de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



PROCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA IMUNOSSUPRESSÃO DO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

1. INTRODUÇÃO

O transplante de órgão de fígado é a terapia definitiva para os pacientes em insuficiência hepática, sejam adultos ou crianças⁽¹⁻³⁾. Inúmeros avanços nas diversas fases do transplante de fígado têm possibilitado excelentes resultados em crianças com doença hepática aguda ou crônica, bem como a ampliação do rol de indicações com a inclusão dos tumores hepáticos e dos erros inatos do metabolismo com ou sem envolvimento hepático^(1,3). Dados publicados recentemente mostram sobrevida do paciente pediátrico de 94% em 1 ano, 91% em 5 anos e 88% em 10 anos após o transplante de fígado^(3,4).

No Brasil, houve aumento do número de transplante de fígado em pacientes adultos nos últimos anos. O número de equipes transplantadoras de fígado aumentou de 48 em 2008 para 61 em 2015. Atualmente, o Brasil é o segundo país em número absoluto de transplante de fígado⁽⁵⁾. Contudo, o número de transplantes de fígado pediátricos nos últimos anos tem se mantido inferior a 200 transplantes por ano⁽⁵⁾. Sobrevida superior a 90% ao final do primeiro ano de transplante de fígado em crianças tem sido alcançada por alguns grupos transplantadores brasileiros^(6,7).

Parte da melhora na sobrevida após transplante foi resultante do aprimoramento no uso dos imunossupressores e de melhor equilíbrio entre rejeição e infecção⁽³⁾. Contudo, até dois terços dos óbitos tardios podem ser atribuídos a complicações da imunossupressão como infecções e neoplasias^(1,3,8,9).

Quando um órgão ou tecido de um indivíduo é transplantado em um receptor geneticamente não idêntico, uma série de eventos celulares e moleculares é iniciada como resposta imunológica e de rejeição ao enxerto⁽¹⁰⁾. A terapia imunossupressora, por meio da administração de diferentes agentes farmacológicos, tem por objetivo controlar essa resposta imunológica, evitando a rejeição e a perda do órgão transplantado.



A imunossupressão pode ser dividida em 3 fases: indução, manutenção e tratamento de rejeição. Na fase de indução da imunossupressão básica, agentes imunossupressores são administrados para inibir o reconhecimento imune ou bloquear linfócitos imunoativos. A fase de manutenção da imunossupressão básica visa prevenir a estimulação do sistema imunológico por meio do bloqueio de receptores moleculares específicos^(11,12). Em relação à fase de rejeição, esta pode ocorrer em 15 a 30% dos receptores de fígado adultos, mesmo sob imunossupressão⁽¹³⁾. Em crianças, a porcentagem se eleva até 60% e ocorrem comumente nos primeiros seis meses do transplante^(3,14). Para o tratamento da rejeição, agentes imunossupressores são utilizados para bloquear a resposta imunológica contra o enxerto^(11,12).

O manejo da imunossupressão na criança é geralmente mais complexo e desafiador quando comparado com o uso de medicamentos imunossupressores pelos pacientes adultos transplantados de fígado.

A população pediátrica usualmente requer doses de imunossupressores proporcionalmente maiores que as dos adultos para que os níveis sanguíneos adequados sejam atingidos^(3,12).

As particularidades fisiológicas da criança alteram a farmacocinética dos imunossupressores, afetando sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção das medicações^(1,3). A capacidade de deglutição de cápsulas e comprimidos é variável de criança para criança, e a impossibilidade de administração às lactentes e crianças pequenas exige formulação em solução ou manipulação para a forma líquida, com risco de variação na concentração do medicamento a cada preparação. Eventualmente, as soluções orais podem ser pouco palatáveis, exigindo a utilização de sonda gástrica ou enteral para a sua administração.

As concentrações sanguíneas dos medicamentos podem variar conforme a formulação utilizada, exigindo a atenção quando da modificação da apresentação administrada. A interação com a dieta, suplementos e outros medicamentos pode variar significativamente de uma apresentação para outra.

As crianças são dependentes de seus cuidadores para receberem a medicação e todos os indivíduos envolvidos no cuidado devem ser orientados sobre o uso dos imunossupressores. Instabilidade na relação intrafamiliar pode trazer risco de erros de administração de medicamentos⁽³⁾.



As crianças transplantadas de fígado têm expectativa de uso de imunossupressores por longos períodos, com impacto no crescimento e desenvolvimento, no risco de infecções virais, bacterianas e fúngicas, no risco de neoplasias e, conseqüentemente, na adesão ao tratamento⁽³⁾.

Nas últimas décadas, novos agentes imunossupressores foram desenvolvidos oferecendo alternativas e possibilidades de combinações para a prevenção e o tratamento da rejeição ao enxerto e dos efeitos adversos destes medicamentos. Entretanto, há poucos estudos clínicos com dados robustos para o uso racional desses novos agentes na faixa etária pediátrica, exigindo adaptação dos resultados observados em adultos e provocando a utilização off-label (sem indicação em bula) desses medicamentos^(1,10).

2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão considerados elegíveis para esse Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) os pacientes pediátricos de até 18 anos, submetidos ao transplante de fígado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

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

- Z94.4 Transplante hepático
- T86.4 Falência ou rejeição de transplante de fígado

4. METODOLOGIA

A metodologia utilizada na elaboração do presente PCDT foi a metodologia GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation)⁽¹⁵⁾. Uma reunião presencial para a definição do escopo do PCDT foi realizada com a participação do Grupo Elaborador (GE) do PCDT, composto de especialistas e metodologistas, e um membro da CONITEC, integrante do Comitê Gestor do PCDT. Para cada incerteza clínica ou tecnologia não



incorporada no SUS, uma questão de pesquisa estruturada, de acordo com o acrônimo PICO, foi elencada para nortear a busca pelas evidências científicas.

Por meio de um processo sistemático, os dados dos estudos identificados para cada questão de pesquisa foram extraídos e avaliados em relação à qualidade da evidência. A qualidade da evidência dos estudos incluídos no corpo da evidência pode ser avaliada como alta, moderada, baixa ou muito baixa (Tabela 1).

Tabela 1 – Graduação da qualidade da evidência. Fonte: Schünemann et al.⁽¹⁵⁾.

Qualidade da evidência			
Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa
Há uma maior confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito.	A confiança na estimativa do efeito é moderada: o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.	A confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.	Há muita pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Com base na graduação da qualidade da evidência e nos demais critérios considerados pela metodologia GRADE para julgar a direção e a força das recomendações, as recomendações baseadas em evidência foram obtidas por consenso pelo grupo (painel de especialistas).

Para formular as recomendações considera-se a direção (a favor ou contra) e a graduação da força (forte ou condicional) da recomendação⁽¹⁵⁾ (Tabela 2).



Tabela 2 – Força da recomendação. Fonte: Schünemann et al.⁽¹⁵⁾.

Força da Recomendação	
Forte	Condicional
<ul style="list-style-type: none">• O Grupo Elaborador está confiante de que os efeitos desejáveis de uma intervenção superam seus efeitos indesejáveis ou que os efeitos indesejáveis de uma intervenção superam seus efeitos desejáveis.• Implica que a maioria ou todos os indivíduos serão mais bem atendidos pelo curso de ação recomendado.	<ul style="list-style-type: none">• Os efeitos desejáveis provavelmente superam os efeitos indesejáveis. No entanto, existe uma incerteza considerável.• Implica que nem todos os indivíduos serão mais bem atendidos pelo curso de ação recomendado;• Há uma necessidade de considerar, com mais cuidado do que o habitual, as circunstâncias, preferências e valores individuais do paciente.• Os cuidadores precisam alocar mais tempo para a tomada de decisão compartilhada, certificando-se de que eles expliquem de forma clara e abrangente os possíveis benefícios e danos para o paciente.

A descrição detalhada de toda a metodologia utilizada na elaboração do PCDT (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas) e as tabulações dos dados de cada um dos estudos incluídos, para cada questão de pesquisa, referentes às características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável, encontram-se no Anexo 1 do PCDT.



5. INDICAÇÕES DA IMUNOSSUPRESSÃO

5.1. Diagnóstico de rejeição no transplante de fígado

Define-se a rejeição pela piora aguda da função do enxerto, sendo mais comum nos primeiros 6 meses após o procedimento. No entanto, pode se manifestar após 6 meses do transplante e até anos mais tarde, em geral quando há mudanças na imunossupressão⁽¹⁶⁾.

A rejeição aguda pode ser classificada em:

Rejeição hiperaguda (humoral) – mediada por anticorpo, se desenvolve em pacientes com anticorpos anti-doador. Em geral as manifestações de falência do enxerto ocorrem nos 2 primeiros dias pós transplante e em 0.3-2% dos transplantes em pacientes altamente sensibilizados.

Rejeição aguda celular (RAC) – mediada pelas células T, envolve leucócitos T citotóxicos (CD8+), células T auxiliares (CD4+), macrófagos e plasmócitos. A probabilidade de um episódio de rejeição celular aguda ocorrer dentro de 5 anos após o transplante de fígado está em torno de 60%⁽¹⁷⁾.

O diagnóstico das rejeições agudas é composto pelas etapas clínicas, laboratoriais e histológica:

Diagnóstico clínico: pode ser realizado em qualquer época de vida do enxerto. As manifestações clínicas podem variar desde ausentes até presença de icterícia, febre, dor abdominal intensa e aumento da ascite;

Diagnóstico laboratorial: elevação das enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) e bilirrubina direta compõem as alterações laboratoriais observadas nas rejeições agudas. O hemograma pode se alterar com leucocitose e eosinofilia. Pode ocorrer alteração na coagulação (Razão Internacional Normalizado ou International Normalized Ratio - INR prolongado). Em pacientes muito sensibilizados (por ex. transfusões excessivas pré transplante), pode haver a presença de anticorpos doador específico (Donor Specific Antibodies - DSA). Títulos maiores de 15.000 pela técnica de intensidade média de fluorescência (MFI) sugere positividade de DSA.

Diagnóstico histológico: O diagnóstico confirmatório é essencialmente histológico. Recomenda-se fazer biópsia hepática na suspeita clínica e laboratorial de RAC. Atualmente,



utilizam-se os critérios de Banff⁽¹⁸⁾ para graduar a gravidade da rejeição mediada pelas células T em leve, moderada e grave. Os critérios globais incluem:

- a) Leve: infiltrado linfocitário discreto nas áreas do espaço porta ou perivenulares;
- b) Moderada: infiltrado linfocitário moderado, acometendo a maioria dos espaços porta e/ou áreas perivenulares com necrose confluyente /presença de apoptose;
- c) Grave: infiltrado linfocitário intenso, com derramamento (spillover) para áreas periportais e/ou moderada a grave inflamação perivenular que se estende ao parênquima hepático.

A graduação (por pontuação) quantitativa é necessária e é chamada índice de atividade de rejeição (Rejection Activity Index - RAI). Quanto maior a pontuação, mais grave é a rejeição aguda (Tabela 3).

Tabela 3 – Índice de atividade de rejeição: critérios utilizados para classificar biópsias de aloenxerto hepático com rejeição aguda. Adaptado de acordo com os critérios de Banff⁽¹⁸⁾.

Categoria	Critério	Pontuação
Inflamação Portal	Principalmente inflamação linfocítica envolvendo, mas não notavelmente em expansão, uma minoria dos espaços portais.	1
	Expansão da maioria ou de todas as áreas portais por infiltrado misto contendo linfócitos com ocasionais blastos, neutrófilos e eosinófilos. Se os eosinófilos forem conspícuos e acompanhados por edema e a hipertrofia das células endoteliais microvasculares for proeminente, a rejeição aguda mediada por anticorpos (AMR) deve ser considerada.	2
	Marcada expansão da maioria ou de todos os espaços portais com infiltrado misto contendo numerosos blastos e eosinófilos, com extravasamento inflamatório no parênquima periportal	3
Danos na Inflamação do Ducto Biliar	Uma minoria dos ductos é permeada por células inflamatórias e mostra apenas alterações reativas discretas, como aumento da relação nuclear/citoplasmática das células epiteliais	1
	A maioria ou todos os ductos são permeados por células inflamatórias. Ductos biliares, mais do que ocasionalmente,	2



Categoria	Critério	Pontuação
	mostram alterações degenerativas como pleomorfismo nuclear, alterações na polaridade e vacuolização citoplasmática em células epiteliais	
	Como citado no item 2, com a maioria ou todos os ductos biliares apresentando alterações degenerativas, além de perda da estrutura ductal	3
Inflamação endotelial venosa	Infiltração linfocítica subendotelial envolvendo algumas, mas não a maioria das vênulas portal e / ou hepática	1
	Infiltração subendotelial envolvendo a maioria ou todos os ramos da veia porta e das veias centrolobulares, com ou sem necrose / dropout conflitante de hepatócitos envolvendo uma minoria de regiões perivenulares.	2
	Assim como supracitado no item 2, com inflamação perivenular moderada ou grave que se estende para o parênquima perivenular, associada à necrose perivenular de hepatócitos, envolvendo a maioria das regiões perivenulares.	3

Mais recentemente em transplante de fígado tem sido descrita rejeição mediada por anticorpos específicos anti-HLA do doador (DSA), na grande maioria de classe II (loci DR). Normalmente o fígado transplantado não apresenta C4d no tecido hepático. Quando há presença de C4d na imuno-histoquímica (IH) – imunoperoxidase, na grande maioria das vezes, é caracterizada a rejeição mediada por anticorpos. Em geral ocorre nos primeiros 90 dias pós transplante hepático, correspondendo a um grupo com risco de perda do enxerto. Nestes casos, segundo os critérios de Banff, recomenda-se fazer imunoperoxidase para C4d e anticorpos anti-HLA (DSA) nos casos graves de RAC.



5.2. Diagnóstico de rejeição crônica

Em relação ao diagnóstico, não há um critério específico clínico ou bioquímico para diagnóstico de rejeição crônica. Clinicamente pode aparecer icterícia, prurido ou obstrução biliar com aumento de bilirrubina direta, AST, ALT, gama GT e fosfatase alcalina. A recomendação é que o diagnóstico deve ser essencialmente histopatológico. A característica histológica é a ductopenia.

A rejeição crônica, uma condição que pode levar à disfunção e fibrose do enxerto em longo prazo, pode ser precoce ou tardia. A incidência de rejeição crônica varia de 5 a 10% e é a principal causa de perda tardia do enxerto. Na fase precoce pode haver perda de menos de 50% dos ductos biliares envolvendo menos de 25% dos espaços portais, infiltrado perivenular, necrose lítica em zona 3 e fibrose perivenular. Na fase tardia há perda de mais de 50% dos ductos biliares, envolvendo mais de 50% dos espaços portais, graus de inflamação variáveis, obliteração focal, graus variados de fibrose em ponte, hiperplasia da íntima, fibrose mural, colestase⁽¹⁹⁾.

6. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

6.1. Imunossupressão básica

6.1.1. Imunossupressão básica na fase de indução

Recomenda-se como primeira linha de tratamento o uso do Tacrolimo (FK506) associado à metilprednisolona⁽²⁰⁻²²⁾. Recomenda-se a substituição do tacrolimo por ciclosporina nos casos de intolerância ou eventos adversos (exemplo: convulsões).

Para casos de maior risco de rejeição (doador não isogrupo, retransplante, insuficiência hepática aguda grave) e pacientes com insuficiência renal prévia ou atual, recomenda-se como primeira linha de tratamento o uso da associação tacrolimo e basiliximabe. As evidências são limitadas em termos de número de estudos, porém evidenciam redução significativa de RAC com o uso da associação basiliximabe + tacrolimo associado ou não ao corticosteroide⁽²³⁻²⁸⁾.

Não é possível recomendar o uso da timoglobulina na fase de indução da imunossupressão do transplante hepático em pediatria. As evidências disponíveis não



permitem concluir sobre a superioridade da timoglobulina em relação ao esquema de indução de imunossupressão recomendado como primeira linha, sendo que a maioria dos estudos não evidenciou diferenças significantes para os desfechos rejeição do enxerto, recorrência de hepatite C, sobrevida do enxerto ou global e infecção⁽²⁹⁻³⁹⁾.

6.1.2. Imunossupressão básica na fase de manutenção

Recomenda-se a associação de tacrolimo e prednisolona/prednisona como primeira opção de imunossupressão na fase de manutenção da imunossupressão básica. A prednisolona/prednisona pode ser retirada no prazo variável, geralmente de três a seis meses após o transplante. Utiliza-se no pós-operatório imediato a metilprednisolona intravenosa e transaciona-se para prednisolona ou prednisona via oral assim que for possível. Recomenda-se não suspender o corticosteroide nos casos de hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e evidência de rejeição. Recomenda-se a substituição do tacrolimo por ciclosporina nos casos de intolerância ou eventos adversos (exemplo: convulsões).

Nos casos de alergia grave (anafilaxia) e neoplasias, recomenda-se a suspensão total do tacrolimo. Nos casos de disfunção renal grave ou doença linfoproliferativa, sugere-se diminuir a dosagem ou suspender o tacrolimo. Nessas situações, recomenda-se a substituição do tacrolimo por sirolimo ou everolimo⁽⁴⁰⁾. Sirolimo pode ser usado em combinação com corticosteroide, micofenolato, dose baixa de inibidores da calcineurina ou como agente único. Recomenda-se cautela com o uso combinado de tacrolimo e sirolimo uma vez que, embora não reportado em população pediátrica, há evidências que demonstram um aumento na incidência de trombose da artéria hepática em população adulta com o uso dessa associação. O sirolimo pode ser utilizado em pacientes com rejeição crônica, toxicidade aos inibidores da calcineurina tais como disfunção renal, microangiopatia trombótica e doença linfoproliferativa pós transplante. Devido ao seu efeito anti-neoplásico, o sirolimo tem sido utilizado em transplante hepático associado a hepatoblastoma, angiosarcoma e outros⁽⁴⁰⁾. As evidências provenientes de literatura publicada são de baixa qualidade, sendo que a maioria é representada por séries de casos e realizada na população adulta (especialmente no caso do everolimo) e não permitem embasar a recomendação, apesar de ser a conduta já adotada na prática clínica. No entanto há estudos de efetividade⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾ e custo-efetividade (em pacientes



transplantados renais)^(46,47), conduzidos no âmbito nacional em população adulta, que embasam indiretamente a utilização desses fármacos na população pediátrica. Com base nas evidências científicas disponíveis, não é possível recomendar o sirolimo em detrimento ao everolimo e vice-versa. A decisão acerca de qual terapia administrar fica condicionada ao critério do prescritor e disponibilidade do serviço. A azatioprina pode ser utilizada nos casos de hepatite autoimune de novo ou recorrente.

6.2. Tratamento na Rejeição Aguda Celular (RAC)

O tratamento na RAC é baseado nos critérios de gravidade de Banff⁽¹⁸⁾.

Nos casos de RAC leve recomenda-se aumento das doses dos inibidores de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina) ou substituição da ciclosporina por tacrolimo.

Quando a rejeição é moderada/grave são utilizadas altas doses de corticosteroides (bolus de metilprednisolona na dose de 10 a 20 mg/kg/dose, por três dias), seguido de prednisolona/prednisona (1 mg/kg/dia, por 30 dias) via oral com redução gradual da dose.

Quando a rejeição é corticoresistente recomenda-se a utilização da preparação anti-linfocitária timoglobulina⁽⁴⁸⁻⁵⁵⁾. Pode-se também associar micofenolato de mofetila/sódico^(56,57).

(GRADE: recomendação condicional; qualidade da evidência: muito baixa)

6.3. Tratamento na rejeição crônica

As opções terapêuticas para o tratamento da rejeição crônica consistem em utilizar níveis séricos maiores de imunossuppressores (em geral tacrolimo), conversão para diferentes imunossuppressores (de ciclosporina para tacrolimo) e/ou adição de outros imunossuppressores (micofenolato)⁽⁵⁸⁻⁶³⁾. Os pacientes pediátricos respondem relativamente bem ao aumento das doses dos imunossuppressores, e/ou adição de outros imunossuppressores (micofenolato). A falta de resposta indica a necessidade de retransplante. Não foram identificados estudos para o tratamento para a rejeição crônica. A literatura apresentada para a questão (ANEXO) refere-se à prática clínica anterior, quando a ciclosporina era utilizada como primeira linha de tratamento.



7. FÁRMACOS

Na imunossupressão em transplante de fígado em pediatria poderão ser utilizados os seguintes fármacos, apresentados em ordem alfabética:

- Basiliximabe: frasco-ampola de 20 mg;
- Ciclosporina: cápsulas de 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml (frascos de 50 ml); frasco-ampola de 50 mg;
- Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg;
- Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg;
- Micofenolato de mofetila: comprimidos de 500 mg;
- Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg;
- Prednisolona: solução oral de 1 mg/ml ou 3 mg/ml; comprimidos de 5 e 20 mg;
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg;
- Sirolimo ou rapamicina: comprimidos de 1 e 2 mg;
- Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5 mg;
- Timoglobulina: frasco-ampola de 25 mg.
- Azatioprina: comprimido de 50 mg.

7.1. Esquema de administração dos tratamentos

Tacrolimo

A dose oral inicial é de 0,15 a 0,2 mg/kg/dia dividida em duas administrações de forma consistente. Realizar jejum uma hora antes e uma hora depois da administração do medicamento. Não administrar este medicamento duas horas antes ou após o uso de antiácidos. A gastroenterite aguda pode aumentar a absorção e os níveis séricos de tacrolimo. O início da administração do tacrolimo é variável, geralmente nas primeiras 24 horas, dependendo das condições clínicas do paciente (insuficiência renal ou utilização do esquema de indução) (Tabela 4)⁽⁶⁴⁾.



Tabela 4 – Níveis sanguíneos de Tacrolimo na Imunossupressão Primária (fase de manutenção) e na Rejeição.

Fases	Valores mínimos – máximos de níveis sanguíneos
IMUNOSSUPRESSÃO PRIMÁRIA	
Do 1° ao 14° dia	10 - 15 ng/mL
Do 15° ao 30° dia	5 - 10 ng/mL
Do 1° ao 3° mês	5 - 8 ng/mL
A partir do 3° mês	5 - 6 ng/mL
TRATAMENTO DE REJEIÇÃO	
Rejeição aguda	10 - 15 ng/mL
Rejeição crônica/conversão de ciclosporina para tacrolimo	10 - 15 ng/mL

O tacrolimo tem estreita janela terapêutica, recomenda-se a monitorização do seu nível sérico, cuja frequência dependerá da fase do pós-operatório e do nível sérico do medicamento. Existe acentuada diferença inter e intra-indivíduo na farmacocinética. A meia-vida do medicamento em crianças é 50% inferior à dos adultos e o clareamento é 2 a 4 vezes maior; portanto as crianças necessitam de doses maiores para alcançar níveis similares de tacrolimo⁽⁶⁴⁾.

Ciclosporina

A solução oral, pouco palatável, deve ser diluída, de preferência, com suco de maçã, laranja ou outras bebidas. Quando houver associação com sirolimo, a ciclosporina deve ser administrada 4 horas antes.

A taxa de metabolização da ciclosporina é maior em crianças, sendo a sua biodisponibilidade menor em pacientes mais jovens e correlaciona-se com a idade⁽⁴⁰⁾. A presença de anastomose em Y-Roux altera a farmacocinética da ciclosporina de modo significativo em comparação aos adultos, nos quais a anastomose biliar ducto-ducto é a preferida.



Preconiza-se a dose inicial de 5 a 15 mg/kg/dia dividido em 2 doses após o transplante. A ciclosporina sob forma de microemulsão tem biodisponibilidade maior do que a formulação original.

Níveis sanguíneos de Ciclosporina

Os níveis sanguíneos não são bons preditores de rejeição ou de evolução dos enxertos. Portanto, deve ser utilizada a dosagem do nível de concentração da droga 2 horas após a dose de ciclosporina (Tabela 5).

Tabela 5 – Níveis sanguíneos de ciclosporina:

Tempo pós transplante (meses)	Nível vale (ng/ml)	Nível 2h após a dose (ng/ml)
1 - 3 Meses	250 - 300	800 - 1200
4 - 8 Meses	200 - 250	600 - 1000
9 – 18 Meses	150 - 200	400 - 800
>18 Meses	50 - 150	200 - 600

Corticosteroides

O esquema do uso dos corticosteroides varia entre os diferentes programas de transplante. Um dos fatores a considerar é a indicação dos transplantes. Nos casos de infecções virais em atividade (por exemplo, hepatite C) há interesse em rapidamente diminuir a dose. Nos casos de doença autoimune, não há urgência na redução das doses. De uma maneira geral, inicia-se por ocasião da cirurgia com uma formulação intravenosa (geralmente metilprednisolona) que, tão logo seja possível, deve ser substituída por prednisona ou prednisolona, por via oral. A maioria dos centros de transplante pediátrico adota o esquema apresentado na Tabela 6.



Tabela 6 – Esquema de corticosteroides em transoperatória e manutenção do transplante de fígado.

Fases	Esquema de tratamento	
	Medicamento	Dosagem
Intraoperatório após a revascularização do enxerto	Metilprednisolona em infusão por via intravenosa	10 mg/kg
Pós-operatório*	Prednisona ou prednisolona por via oral	1º dia: 10 mg/kg/dia
		2º dia: 8 mg/kg/dia
		3º dia: 6 mg/kg/dia
		4º dia: 4 mg/kg/dia
		5º dia: 2 mg/kg/dia
		6º dia até 10º dia: 1 mg/kg/dia
		11º dia até o terceiro mês: manter 0,5 mg/kg/dia

*Dependendo da evolução, suspender o corticoide após o terceiro mês, com exceção dos casos de doença autoimune ou evidência de rejeição.

Basiliximabe

O esquema do uso do Basiliximabe de acordo com peso encontra-se na Tabela 7.

Tabela 7 – Esquema de uso do Basiliximabe.

Peso (Kg)	Dose inicial	Segunda dose
< 35 kg	10 mg IV 2x	10 mg - PO4
> 35 kg	20 mg IV 2x	20 mg - PO4

IV: intravenosa; PO: pós-operatório.



Timoglobulina

A timoglobulina (globulina anti-timócito de coelhos) é utilizada no tratamento de rejeição aguda refratária ao tratamento com corticosteroides.

Dose: 1,5 mg/kg/dia administrada por via endovenosa por 7 a 14 dias. Pré-medicação com corticosteróides, acetaminofeno e/ou anti-histamínicos pode reduzir as reações adversas relacionadas à infusão.

Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio

São utilizados como agentes poupadores de inibidores da calcineurina em pacientes com rejeição crônica ou toxicidade acentuada aos inibidores da calcineurina. Os efeitos adversos gastrintestinais do micofenolato de mofetila podem melhorar com a conversão para micofenolato de sódio. O uso de ciclosporina aumenta a dose necessária de micofenolato de mofetila comparado às crianças que recebem tacrolimo.

Micofenolato de mofetila: dose inicial de 10 a 20 mg/kg/dia ou 600 mg/m² por dose (máximo 1g por dose) em duas administrações por via oral de 12/12 horas.

Micofenolato de sódio: dose inicial de 7,5 a 15 mg/kg/dia ou 400 mg/m² por dose (máximo de 1440 mg/dia), por via oral, de 12/12 horas.

O ganciclovir e aciclovir devem ser administrados com cautela pois podem aumentar a concentração plasmática de ácido micofenólico e potencializar a supressão medular. Cuidados devem também ser tomados com o uso concomitante de outras substâncias, como os antiácidos que contenham magnésio e alumínio, colestiramina, ferro, metronidazol, norfloxacin e rifampicina, pois poderá haver redução dos níveis de ácido micofenólico.

Apesar de não ser prática clínica no Brasil, as evidências disponíveis demonstram benefícios com a monitorização de ácido micofenólico, para manutenção de níveis terapêuticos adequados⁽⁶⁵⁻⁷¹⁾.



Sirolimo

A dose de ataque de sirolimo é 3 mg/m² no primeiro dia e de manutenção 1mg/m²/dia, em uma ou duas administrações, por via oral. O nível sérico deve ser mantido entre 5 a 10 ng/ml.

Everolimo

Iniciar com pelo menos 30 dias pós transplante. Dose inicial 1 mg 2x ao dia; manter a dose por um intervalo de 4-5 dias baseado na concentração, tolerabilidade e resposta. Manter nível sérico vale entre 3 e 8 ng/mL. Se o nível for <3 ng/mL, dobrar a dose total; se for >8 ng/mL em duas medidas consecutivas, diminuir a dose para 0,25 mg 2x ao dia. Pode ser administrado com tacrolimo (menor dose) e corticosteroides. A variabilidade na farmacocinética e a estreita janela terapêutica tornam a monitorização terapêutica essencial.

Azatioprina

Dose inicial de 1 a 2mg/kg/dia em dose única diária.

7.2. Tempo de tratamento e critérios de interrupção

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

8. EFEITOS ADVERSOS

Os eventos adversos mais comumente relatados, de acordo com a medicação administrada e frequência, encontram-se resumidos na Tabela 8.



Tabela 8 – Eventos adversos comumente relatados com o tratamento para imunossupressão do transplante hepático em população pediátrica.

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

CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo; MMF/MS: micofenolato de mofetila/ micofenolato de sódio; AZA: azatioprina; EVR: everolimo. +: intensidade do efeito adverso.



Os eventos adversos do sirolimo podem ser descritos de acordo com a seguinte classificação:

Eventos adversos muito comuns: linfocele; edema periférico, dor abdominal; hipertensão arterial; diarreia; constipação; anemia; trombocitopenia; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; hipofosfatemia; hiperglicemia; hipocalcemia.

Eventos adversos comuns: cicatrização anormal; tromboembolismo, edema; febre; infecções fúngicas, virais e bacterianas.

Em relação ao basiliximabe, os eventos adversos mais comumente relatados são: obstipação, diarreia, infecção do trato urinário, dor, náuseas, edema periférico, hipertensão, anemia, cefaleia e hiperpotassemia, hipercalemia, hipercolesterolemia, aumento da creatinina no sangue, hipofosfatemia, aumento de peso e complicações de ferimentos pós-operatórios.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As principais interações medicamentosas relatadas com o uso do tacrolimo e ciclosporina podem ser resumidos no Quadro 1:

Quadro 1 – Principais interações medicamentosas com tacrolimo e ciclosporina.

Fármacos que elevam o nível do TAC e CsA	Fármacos que diminuem o nível do TAC e CsA
Claritromicina	
Eritromicina	
Azitromicina	Anfotericina/caspofungina
Fluconazol/itraconazol/voriconazol	Sulfadiazina/trimetropina i.v.
Antiretrovirais (lopinavir/nelfinavir/ritonavir)	Isoniazida/rifampicina
Nifedipina/ Verapamil/ Diltiazem	Carbamazepina/fenobarbital/fenitoína/
Alopurinol	primidona
Omeprazol/lanzoprazol	Octreotida
Metoclopramida	
Metilprednisolona	

CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo; i.v.: infusão venosa.



10.MONITORAMENTO

A monitorização dos efeitos esperados dos imunossupressores é realizada periodicamente por meio de exames bioquímicos e, eventualmente, da avaliação histológica do fígado. Os inibidores de calcineurina devem ter seu nível sanguíneo avaliado para ajuste da dose à janela terapêutica. As recomendações sobre monitoramento das concentrações dos fármacos estão descritas na seção de esquemas de administração.

11.REGULAÇÃO/CONTROLE/ AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

12.TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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



ANEXO METODOLÓGICO:

A) METODOLOGIA:

Com a presença de cinco membros do Grupo Elaborador, sendo 3 especialistas e 2 metodologistas, e dois representantes do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida considerando a Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009⁽⁷²⁾ como roteiro para elaboração dos PCDTs, e as seções do documento foram definidas.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de discutir as condutas clínicas e identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema do presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

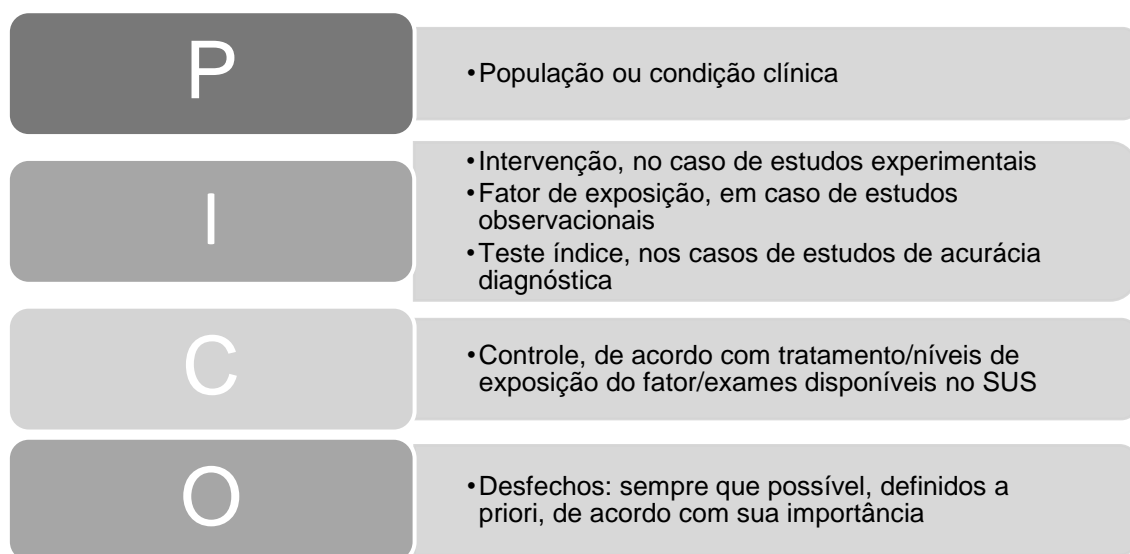


Figura 1– Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Ao final dessa dinâmica, 11 questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (Quadro 1).

Quadro 2 – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.

Número	Descrição	Seção
1	Qual a eficácia da formulação xarope de tacrolimo na imunossupressão (básica, na rejeição aguda e crônica)?	Tratamento Farmacológico
2	Quais as indicações, eficácia e segurança do basiliximabe na fase de indução da imunossupressão básica?	Tratamento Farmacológico
3	Quais as indicações, eficácia e segurança da timoglobulina na fase de indução da imunossupressão básica?	Tratamento Farmacológico
4	Qual a eficácia da apresentação tacrolimo de	Tratamento



Número	Descrição	Seção
	liberação prolongada na fase de manutenção da imunossupressão básica?	Farmacológico
5	Qual a eficácia e segurança do sirolimo na fase de manutenção da imunossupressão em crianças com transplante hepático e com tumor?	Tratamento Farmacológico
6	Qual a eficácia e segurança do everolimo na fase de manutenção da imunossupressão em crianças com transplante hepático, com tumor ou com alergia?	Tratamento Farmacológico
7	Qual a eficácia e segurança da timoglobulina ou basiliximabe nos casos de resistência à primeira opção de tratamento na rejeição aguda?	Tratamento Farmacológico
8	Qual a eficácia e a segurança dos inibidores de mTOR sirolimo e everolimo no tratamento de rejeição aguda resistente a terapia com esteroides em crianças que realizaram transplante hepático?	Tratamento Farmacológico
9	Quais são as opções de tratamento farmacológico na rejeição crônica?	Tratamento Farmacológico
10	Quais são as interações medicamentosas entre os imunossupressores objetos desse PCDT e anticonvulsivantes; inibidores da bomba de próton; antibióticos; antifúngicos; e anti-inflamatórios?	Interações Medicamentosas
11	Qual a importância/necessidade de dosagem sérica de micofenolato?	Tratamento Farmacológico

PCDT: protocolo clínico e diretriz terapêutica.

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa



(recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE, via Pubmed, e Embase, para cada questão de pesquisa definida no PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas, quer por conta de limitações na estratégia de busca da revisão, quer por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados, prospectivos e depois os retrospectivos, e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando,



durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão sobre a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias, em formato pdf, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados do PCDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo do Anexo.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se a extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)⁽⁷³⁾, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane⁽⁷⁴⁾, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa⁽⁷⁵⁾ e os estudos de acurácia diagnóstica pelo Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)⁽⁷⁶⁾. Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas, a priori, como alto risco de viés.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas, de modo a auxiliar a interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo do Anexo.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations)⁽⁷⁷⁾, de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os



metodologistas mediarão as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação.

B) Questões de Pesquisa

Questão de Pesquisa 1: Qual a eficácia da formulação xarope de tacrolimo (TAC) na imunossupressão (básica, na rejeição aguda e crônica)?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Tacrolimus"[Mesh] OR tacrolimus OR tacrolimo)) AND ("Suspensions"[Mesh]) OR "Emulsions"[Mesh] OR syrup OR sirup))

Total: 94 referências

Data de acesso: 30/07/2017

EMBASE:

'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus' AND ('syrup'/exp OR 'syrup') AND [embase]/lim

Total: 24 referências

Data de acesso: 03/08/2017

2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 118 referências (94 no MEDLINE e 24 no EMBASE). Destas, quatro estavam duplicadas. Cento e quatorze referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Quatro publicações tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destas, três foram excluídas por avaliaram apenas a estabilidade física da suspensão durante a armazenagem, sem apresentar desfechos clínicos de interesse.



Ao final, apenas um estudo⁽⁷⁸⁾ foi considerado elegível para responder à questão de pesquisa.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária do estudo encontra-se na Tabela 1. A Tabela 2 apresenta as características dos participantes nos estudos. A Tabela 3 apresenta os desfechos relacionados à imunossupressão reportados nos estudos.



Tabela 9 – Descrição dos estudos avaliando a eficácia da formulação xarope de tacrolimo na imunossupressão pós transplante hepático em pacientes pediátricos.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivodo estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
						Alto
Reding et al. 2002 ⁽⁷⁸⁾	Estudo experimental prospectivo com controle histórico	Avaliar a eficácia e farmacocinética e do tacrolimo em suspensão oral vs. cápsulas em pacientes pediátricos pós transplante hepático	Tacrolimo suspensão oral manipulada com 0,5mg/mL de Ora-Plus (Paddock Laboratories, Minneapolis, MN, USA) e xarope comum, administrada 0,1mL/kg, 2x/dia, com ajuste diário até atingir níveis séricos de 10–15 ng/mL na segunda semana pós transplante e 6–10 ng/mL a partir da segunda semana. Apenas corticóides foram permitidos como co-intervenção	Dados históricos de farmacocinética da formulação em cápsula (pacientes oriundos do mesmo centro)	Mediana 223 dias	Estudo de intervenção não randomizado; outros vieses: em 13/15 pacientes a formulação suspensão oral foi trocada para cápsulas em uma mediana de 44 dias (entre 14-341 dias) pós-transplante devido a razões práticas como: data de validade curta (n=10) ou níveis séricos não apropriados (n=3)



Tabela 10– Características dos pacientes incluídos nos estudos avaliando a eficácia da formulação xarope de tacrolimo na imunossupressão pós transplante hepático em pacientes pediátricos.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, mediana (Mínimo- Máximo) intervenção	Idade, mediana (Mínimo- Máximo) controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tipo de transplante intervenção	Tipo de transplante controle	Perda de seguimento intervenção	Perda de seguimento controle
Reding et al. 2002 ⁽⁷⁸⁾	15	16	1,4 anos (0,4– 10,6)	NR, mas sem diferença estatística	NR	NR	Doador vivo (n=8), doador cadáver (n=7)	NR, mas sem diferença estatística	NR	NR

N: número de pacientes no grupo; NR: não reportado.



Tabela 11 – Desfechos de eficácia da formulação xarope de tacrolimo na imunossupressão pós transplante hepático em pacientes pediátricos

Autor, ano	Desfechos intervenção	Desfechos controle	p para comparação
Reding et al. 2002 ⁽⁷⁸⁾	Sobrevida: 15/15 (100) Rejeição aguda comprovada por biópsia: 9/15 (60) Rejeição aguda corticoide-resistente: 3/15 (20) Rejeição crônica: 0 Doença linfoproliferativa (nódulos intrahepáticos com sorologia positiva para vírus Epstein-Barr e PCR positiva): 1/15 (6,6)	Não foram reportados desfechos clínicos no grupo controle	NA

NA: não se aplica. Dados foram apresentados como n/N (%).

Por não haver evidências, essa apresentação de TAC em xarope não pode ser considerada para embasar uma recomendação do GE no texto principal do PCDT.

Questão de Pesquisa 2: Quais as indicações, eficácia e segurança do basiliximabe na fase de indução da imunossupressão básica?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Liver Transplantation"[Mesh] OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting*) AND ("basiliximab" [Supplementary Concept] OR basiliximab)) AND ("Immunosuppression"[Mesh] OR Immunosuppression* OR Anti-Rejection Therap* OR Antirejection Therap*))("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh] OR children OR teenager* OR youth* OR pediatric*))))))

Total: 31

Data de acesso: 15/08/2017

**EMBASE:**

'liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation' AND ('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') AND ('basiliximab'/exp OR 'basiliximab') AND [embase]/lim

Total: 99

Data de acesso: 16/08/2017

2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 130 referências (31 no MEDLINE e 99 no EMBASE). Destas, quatro estavam duplicadas. Cento e vinte e seis referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Dezesesseis publicações tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destas, 10 foram excluídas. Uma revisão sistemática apresentou uma meta-análise considerando na mesma estimativa dados de estudos que utilizaram daclizumabe ou diferentes esquemas de imunossupressão, o que não foi considerado adequado (os estudos elegíveis foram recuperados na busca e apresentados individualmente). Três estudos (um ensaio clínico e dois comparativos não randomizados) foram conduzidos em população adulta. Seis estudos foram excluídos por serem séries de casos ou descritivos.

Ao final, seis publicações referentes a três estudos foram consideradas elegíveis, sendo um ensaio clínico randomizado e dois estudos comparativos não randomizados⁽²³⁻²⁸⁾.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela 4. A Tabela 5 apresenta as características dos participantes nos estudos. A Tabela 6 apresenta os desfechos relacionados à imunossupressão reportados nos estudos.



Tabela 12 – Descrição dos estudos avaliando a eficácia e segurança do basiliximabe na fase de indução da imunossupressão.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
Spada et al. 2006 ⁽²³⁾	ECR	Avaliar imunossupressão com tacrolimo + basiliximabe vs tacrolimo + esteróides em pacientes pediátricos (<18 anos) pós tx hepático primário e isolado	Duas doses de BAS (Simulect®; Novartis, Basel, Switzerland) 10mg (ou 20mg em pacientes >35kg) IV (infusão 10min): primeira dose em até 6h pós-tx e segunda dose no PO4. Terceira dose foi administrada no PO8-10 se drenagem abdominal >70mL/kg de peso corporal. Manutenção com TAC (Prograf®; Fujisawa, Munich, Germany) 0,04mg/kg VO em até 12h de PO para atingir concentração plasmática de 10–15ng/mL nas semanas 1–4; 8–10ng/mL nos meses 2–3; 6–8ng/mL nos meses 4–6; e 5–7ng/mL nos meses subsequentes. Todos os pacientes receberam metilprednisolona 10mg/kg IV durante a reperfusão do enxerto	TAC no mesmo regime descrito no grupo experimental. Metilprednisolona 2mg/kg/dia IV (dose máxima 40mg) entre dias 1–6. Metilprednisolona VO 1mg/kg/dia a partir do dia 7 (dose máxima 40mg) reduzida até retirada entre meses 3–6 (exceto se clinicamente indicado sua manutenção). Todos os pacientes receberam metilprednisolona 10mg/kg IV durante a reperfusão do enxerto	1 ano	Alto Não descrito processo de randomização, sigilo da alocação, sem esquema de cegamento



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
Ganschow et al. 2005 ⁽²⁴⁻²⁶⁾	Estudo observacional comparativo (controle histórico pareado)	Avaliar desfechos em longo prazo em pacientes pediátricos pós tx hepático que receberam indução com basiliximabe	Duas doses de BAS de 10mg em pacientes <30kg e 20mg em pacientes >30kg nos dias PO1 e PO4 + Ciclosporina (NeoralTM, Novartis Pharma, Basel, Switzerland) dose inicial para 150–200 lg/L, até dose de manutenção após 1 anos para 80–100l g/L. Prednisolona (dose inicial 60mg/m2), com redução para 30 mg/m2 após 1 semana seguida de redução semanal de 5 mg/m2 e retirada 12 meses após tx	Controle histórico pareado por idade, sexo e diagnóstico pré tx, que receberam tx hepático nos 3 anos precedentes ao grupo experimental. O grupo controle recebeu terapia dupla com ciclosporina e prednisolona	28-52 meses	Moderado-alto: apesar do pareamento, o controle foi histórico, não recebendo cuidados "contemporâneos", análises não ajustadas
Gras et al. 2008 ^(27,28)	Estudo observacional comparativo (grupo intervenção prospectivo comparado com série histórica)	Avaliar desfechos em longo prazo (3 anos) da imunossupressão com TAC e BAS vs esteroides +TAC em pacientes pediátricos pós tx hepático	TAC VO (Prograf, Fujisawa GmbH) 0,1 mg/kg e ajustada 2x dia para níveis de 8-12 ng/mL no 1° mês e após para atingir 5-8 ng/mL. BAS (Simulect, Novartis Pharma sa) IV, sendo a primeira dose administrada dentro de 8 h após a reperfusão do enxerto e a 2° no PO4, dose 10 mg (pacientes<35 kg de peso corpora) ou 20 mg (pacientes >35 kg)	Metilprednisolona IV intra-operatório (em bolus 10 mg/kg) e 2 mg/kg/dia entre PO1 e PO6. A corticoterapia foi então alterada para a prednisolona VO com redução gradual (dias 7-13: 1 mg/kg/dia, dias 14-20: 0,75 mg/kg/dia, dias 21-28: 0,5mg/kg/dia, após: 0,25 mg/kg/dia, e dias alternados entre mês 3-6	3 anos	Alto. O grupo comparador é proveniente de uma série histórica não recebendo cuidados "contemporâneos", não há descrição de dados importantes de baseline nos grupos, as análises não foram ajustadas

ECR: ensaio clínico randomizado; BAS: basiliximabe; IV: intravenoso; tx: transplante; PO: pós-operatório; TAC: tacrolimo, VO: via oral.



Tabela 13 – Características dos pacientes incluídos nos estudos a eficácia e segurança do basiliximabe na fase de indução da imunossupressão.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, anos intervenção	Idade, anos controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tipo de transplante intervenção	Tipo de transplante controle	Perda de seguimento intervenção	Perda de seguimento controle
Spada et al. 2006 ⁽²³⁾	36	36	Média 2,9 (IC95%1,5–4,3)	Média 2,8 (IC95%1,5–4,2)	18/36 (50)	15/36 (41,7)	Tempo mediano até tx: 46 dias (mín 0; máx 373)	Tempo mediano até tx: 44 dias (mín 1; máx 347)	0	0
Ganschow et al. 2005 ⁽²⁴⁻²⁶⁾	54	54	Mediana 4,2 anos (mín 0,3; máx 8,9)	NR, mas pareado	NR, pareado	mas	15/54 doadores aparentados vivos	20/54 doadores aparentados vivos	0	0
Gras et al. 2008 ^(27,28)	50	34	1,7 (0,4-14,0)	2,0 (0,4-14,0)	27/50 (54)	16/34(47)	Doador aparentado vivo: 26/50(52) Doadores cadavéricos: 24/50 (48)	Doador aparentado vivo: 19/34(55) Doadores cadavéricos: 15/34(45)	0	0

N: número de pacientes no grupo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; tx: transplante; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).



Tabela 14 – Desfechos a eficácia e segurança do basiliximabe na fase de indução da imunossupressão.

Autor, ano	Desfechos de eficácia intervenção	Desfechos de eficácia controle	p para comparação	Eventos adversos intervenção	Eventos adversos controle	p para comparação
Spada et al. 2006 ⁽²³⁾	<p>Em 1 ano: Rejeição aguda: 4/36 (11,1) Sobrevida: 32/36 (88,9) Sobrevida do enxerto: 29/36 (80,6) Sobrevida livre de rejeição em 1 ano (curva de KM): 87,7% Tempo até primeira rejeição: mediana 28,5 dias (mín 24; máx 33)</p> <p>Em 2 anos: Óbito: 0/32 Falência de enxerto: 0/32</p>	<p>Em 1 ano: Rejeição aguda: 11/36 (30,6) Sobrevida: 33/36 (91,7) Sobrevida do enxerto: 31/36 (86,1) Sobrevida livre de rejeição em 1 ano (curva de KM): 67,6% Tempo até primeira rejeição: mediana 10 dias (mín 5; máx 266)</p> <p>Em 2 anos: Óbito: 0/33 Falência de enxerto: 0/33</p>	<p>Rejeição: p=0,042 Sobrevida: p=0,489 Sobrevida do enxerto: p=0,430 Sobrevida livre de rejeição: p=0,036 Demais: NR</p>	<p>Em 1 ano Complicações vasculares: 5/36 (13,8) Complicações biliares: 6/36 (16,7) Infecção: 18/36 (50) EBV sintomático: 6/36 (17) PTLD: 1/36 (2,7) IRA requerendo diálise: 3/36 (8,3) HAS requerendo Anti-hipertesivos: 3/36 (8,3)</p> <p>Em 2 anos: PTLD: 1/32 (3,1) Sepse (meningite/endocardite): 1/32 (3,1) Rejeição crônica (em quimioterapia): 1/32 (3,1)</p>	<p>Em 1 ano: Complicações vasculares: 5/36 (13,8) Complicações biliares: 8/36 (22) Infecção: 26/36 (72,2) EBV sintomático: 4/36 (11) PTLD: 1/36 (2,7) IRA requerendo diálise: 1/36 (2,7) HAS requerendo Anti-hipertesivos: 8/36 (16,7)</p> <p>Em 2 anos: PTLD: 1/32 (3,1) Infecção por EBV: 2/33 (6) Rejeição crônica: 2/33 (6)</p>	<p>Complicações vasculares: p=NS Complicações biliares: p=0,383 Infecção: p=0,035 EBV sintomático: p=0,367 HAS requerendo anti-hipertesivos: p=0,094 Demais: NR</p>
Ganschow et al. 2005 ⁽²⁴⁻²⁶⁾	<p>Sobrevida: 53/54 (98) Re-tx: 1/54 (18,5) Rejeição aguda: 9/54 (16,6) Rejeição crônica:</p>	<p>Sobrevida: 51/54 (94,4) Re-tx: 3/54 (5,5) Rejeição aguda: 29/54 (53,7) Rejeição crônica:</p>	<p>Rejeição aguda: p<0,001 Demais: NR</p>	<p>Infecção: 26/54 (48) Sepse: 5/54 (9,2) PTLD: 1/54 (1,8) HAS: 1/54 (27,8) Toxicidade renal: 2/54 (3,7)</p>	<p>Infecção: 28/54 (52) Sepse: 4/54 (7,4) PTLD: 0 HAS: 17/54 (31,5) Toxicidade renal: 3/54 (5,6)</p>	<p>HAS: NS Toxicidade renal: NS Toxicidade SNC: NS</p>



Autor, ano	Desfechos de eficácia intervenção	Desfechos de eficácia controle	p para comparação	Eventos adversos intervenção	Eventos adversos controle	p para comparação
	4/54(7,4) Rejeição com resistência a esteróide em biópsia: 4/54 (7,4)	4/54(7,4) Rejeição com resistência a esteróide em biópsia: 6/54(11)		Toxicidade SNC: 0 Hepatotoxicidade: 0	Toxicidade SNC: 2/54(3,7) Hepatotoxicidade: 2/54(3,7)	Hepatotoxicidade: NS
Gras et al. 2008 ^(27,28)	Sobrevida livre de rejeição em 6 meses (n=20): 90% Sobrevida livre de rejeição em 12 meses (n=20): 75% Sobrevida global em 3 anos: 96% Sobrevida do enxerto em 3 anos: 94% Mortalidade em 3 anos: 2/50 (4) Sobrevida livre de rejeição em 3 anos: 72% Recorrência de rejeição aguda: 0/50 (0) Tempo até rejeição: mediana 23 dias	Sobrevida livre de rejeição em 6 meses (n=20): 50% Sobrevida livre de rejeição em 12 meses (n=20): 50% Sobrevida global em 3 anos: 91% Sobrevida do enxerto em 3 anos: 88% Mortalidade em 3 anos: 3/34 (8) Sobrevida livre de rejeição em 3 anos: 41% Recorrência de rejeição aguda: 3/34 (9) Tempo até rejeição: mediana 16 dias	p=0,05 p=0,05 p=0,370 p=0,38 NR P=0,007 NR 0,172	HAS requerendo anti-hipertensivos em 1 ano: 2/20 (10) Episódios de infecção (bacterial, viral, fúngica): 1,1/paciente Sepse: 7/50 (14) Infecção viral: 0,5/paciente	HAS requerendo anti-hipertensivos em 1 ano: 10/20 (50) Episódios de infecção (bacterial, viral, fúngica): 1,3/paciente Sepse:12/34 (35) Infecção viral: 0,7/paciente	HAS: p=0,005 Infecção: p=0,711 Sepse: p=0,033 Infecção viral: 0,045

KM: Kaplan-Meier; NR: não reportado; EBV: Epstein-Barr virus; PTLT: Doença linfoproliferativa pós-transplante; IRA: insuficiência renal aguda; HAS: hipertensão arterial sistêmica; NS: não significativo; tx: transplante; SNC: sistema nervoso central. Dados foram apresentados como n/N (%).



Com base na interpretação das evidências provenientes dos estudos incluídos, na graduação da qualidade da evidência e no consenso do GE em relação à direção (a favor ou contra) e força da recomendação (forte ou condicional), a seguinte recomendação foi definida no PCDT:

“Para casos de maior risco de rejeição (doador não isogrupo, retransplante, insuficiência hepática aguda grave) e pacientes com insuficiência renal prévia ou atual, recomenda-se como primeira linha de tratamento o uso da associação tacrolimo e basiliximabe. As evidências são limitadas em termos de número de estudos, porém evidenciam redução significativa de RAC com o uso da associação basiliximabe + tacrolimo associado ou não ao corticosteroide”

(GRADE: recomendação condicional a favor da intervenção; qualidade da evidência: baixa).

Questão de Pesquisa 3: Quais as indicações, eficácia e segurança da timoglobulina na fase de indução da imunossupressão básica?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))) AND Humans[Mesh])) AND (((((((("thymoglobulin" [Supplementary Concept] OR thymoglobulin OR anti-thymocyte globulin OR antithymocyte globulin OR rabbit antithymocyte globulin))) AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting* OR hepatic grafting)) AND Humans[Mesh])) NOT ("allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "stem cell transplantation" OR "kidney transplantation" OR "renal transplantation" OR "intestinal transplantation" OR "bowel transplantation")) AND Humans[Mesh])
```

Total: 127

Data de acesso: 23/11/2017



EMBASE:

(('liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation' OR 'liver grafting' OR 'hepatic grafting') AND [embase]/lim) AND (((('thymocyte antibody'/exp OR 'thymocyte antibody') AND [embase]/lim OR 'thymoglobulin'/exp OR 'thymoglobulin' OR 'thymoglobuline'/exp OR 'thymoglobuline' OR 'antithymocyte globulin' OR 'rabbit antithymocyte globulin'/exp OR 'rabbit antithymocyte globulin') AND [embase]/lim) NOT (('allogeneic hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'allogeneic hematopoietic stem cell transplantation' OR 'allogeneic hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'allogeneic hematopoietic cell transplantation' OR 'hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic cell transplantation' OR 'stem cell transplantation'/exp OR 'stem cell transplantation' OR 'kidney transplantation'/exp OR 'kidney transplantation' OR 'renal transplantation'/exp OR 'renal transplantation' OR 'intestinal transplantation' OR 'bowel transplantation') AND [embase]/lim) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim)

Total: 113

Data de acesso: 23/11/2017

2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 240 referências (127 no MEDLINE e 113 no EMBASE). Destas, 23 estavam duplicadas. Duzentas e dezessete referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Treze ensaios clínicos randomizados tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Desses, dois foram excluídos, sendo um por se tratar de resumo de congresso, para o qual o artigo completo já foi publicado e incluído; e outro por não relatar os desfechos de eficácia rejeição e sobrevida. Dessa forma, 11 ensaios clínicos randomizados, todos conduzidos em população adulta, foram incluídos⁽²⁹⁻³⁹⁾. Além



desses, foi incluída uma série de casos retrospectiva⁽⁷⁹⁾, avaliando a timoglobulina em população pediátrica. Sendo assim, foram considerados ao todo 12 referências.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela 7. A Tabela 8 apresenta as características dos participantes nos estudos. A Tabela 9 apresenta os desfechos relacionados à imunossupressão reportados nos estudos. Na Tabela 10 estão os principais eventos adversos relatados.



Tabela 15 – Descrição dos estudos avaliando a eficácia e segurança da timoglobulina na fase de indução da imunossupressão.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
Dick et al. 2013 ⁽⁷⁹⁾	Série de casos retrospectiva	Avaliar o efeito da imunossupressão de indução com TG em população pediátrica transplantada de fígado	Indução: TG 3 mg/kg intraoperatório e 2mg/kg no dia 1 pós-operatório. Manutenção: monoterapia com TAC	NA	6 meses	Alto. Análise retrospectiva, sem descrição de variáveis de base essenciais, análises não ajustadas, desfechos não apropriadamente relatados
De Sicilia et al. 2014; Grant et al. 2012 ^(36,37)	ECR	Subgrupos de pacientes adultos, HCV positivos e realizando transplante primário de fígado. Objetivo: avaliar a segurança e eficácia da TG em casos resistentes a terapia primária	Indução: TG 1,5 mg/kg dia 0 (fase anepática), depois nos dias 2, 4 e 6 associado ao TAC 0,075 BID mg/kg a partir do dia 7 Manutenção: TAC + prednisona pelo período de 1 ano	TAC 0,075 mg/kg, BID após um dia do transplante	Aprx. 21 meses	Alto Análise de um subgrupo com HCV; não utilizou análise por ITT; não descreve como foi realizado o sigilo de alocação.



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
Benitez et al. 2010 ⁽²⁹⁾	ECR	Pacientes maiores de 18 anos com transplante primário de fígado. Objetivo: avaliar a segurança e eficácia da TG em casos resistentes a terapia primária e a redução de dose de TAC	Indução: TG 9 mg/kg 2-3 hrs antes do transplante (infundido i.v.por 6h); 500 mg metilprednisolona i.v.; 1g acetaminofeno i.v.; e 20 mg defenidramina i.v. TAC oral foi administrado 0,05 mg/kg/dia no dia após a cirurgia.	TAC 0,05 mg/kg/dia no dia após a cirurgia, associado a 1g metilprednisolona IV durante a cirurgia e 20 mg de prednisona no primeiro mês pós-transplante.	12 meses	Incerto Apesar de não haver direcionamento a favor da intervenção, a utilizada foi menor aquela calculada formalmente; ademais, o estudo foi interrompido antes do planejado, por falta de eficácia.
Casciato et al. 2010 (33)	ECR	Pacientes adultos cirróticos com falha renal. Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança de três regimes de retirada de inibidores da	Indução: 1) TG 1,5 mg/kg por 7 dias; 2) 1,5 mg/kg por 3 dias	Basiliximabe 20 mg nos dias 1 e 4	NR	Alto Resumo de congresso sem informações necessárias para julgamento



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
		calcineurina				
Boillot et al. 2009 ⁽³²⁾	ECR	Avaliar os efeitos da indução com TG em pacientes adultos submetidos a alotransplante hepático ortotópico, incluindo transplante parcial	Indução: TG dose inicial 100mg/dia com início no intraoperatorio até o dia 6. Manutenção: TAC dose inicial 0,075 mg/kg 2x/dia ajustada para níveis de 8-12 ng/mL no mês 1, 7-10 ng/mL durante o primeiro ano e 3-7 ng/mL em diante de acordo com a tolerância. Micofenolato de mofetila VO dose inicial 2 g/dia e ajustada para 1 g/dia ou menos conforme eficácia e tolerância. Solumedrol 500 mg	Mesmo esquema de imunossupressão sem indução com TG	5 anos	Alto Sem descrição do método de randomização e sigilo da alocação



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
			intraoperatório, após 20 mg/dia com redução progressiva para 5 mg/dia e, se possível, suspensão até o mês 3			
Bogetti et al. 2005 ^(30,31)	ECR	Avaliar os efeitos da indução com TG na proteção contra injúria isquêmica/reperfusão em receptor de transplante hepático de doador cadavérico	Indução: TG 1,5 mg/kg/dose durante a fase anepática e 2x dose no pós-operatório em dias alterados Manutenção: TAC dose inicial de 0,1 mg/kg (níveis entre 5 e 10 nng/dL). Em presença toxicidade ao TAC, ciclosporina alvo nível de 100-150 ng/mL. Metiloprednisolona 500mg pré-operatório e prednisona pós,	Indução: TG 1,5 mg/kg/dose durante a fase anepática ou no pós-operatório Manutenção: TAC dose inicial de 0,1 mg/kg (níveis entre 5 e 10 ng/dL). Em presença	3 meses	Alto. Sem descrição do método de randomização e sigilo da alocação, aberto, tamanho de amostra pequeno



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
			descontinuado no dia 90 pós-operatório	toxicidade ao TAC, ciclosporina alvo nível de 100-150 ng/mL. Esteróide: metilprednisolona 500 mg pré-operatório e prednisona pós, descontinuado no dia 90 pós-operatório		
Eason et al. 2003 e 2001 (34,35)	ECR	Avaliar a eficácia e a segurança da TG em substituição aos esteróides na terapia de indução em pacientes	Indução: TG 1,5 mg/kg na fase anepática e no dia posterior ao transplante. Manutenção: Fase I: TAC nível de 10-12	Indução: 1g metilprednisolona durante a fase anepática com seguinte redução	Média de 18,5 meses	Alto: sem descrição do método de randomização e sigilo da alocação



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
		adultos realizando transplante ortotópico de fígado	ng/mL no dia 5 + MMF 1 g 2x/dia Fase II: MMF foi descontinuado em 2 semanas	para 20 mg de prednisona no dia 6. Manutenção: Fase I: TAC nível de 10-12 ng/mL no dia 5 + MMF 1 g 2x/dia + prednisona Fase II: MMF foi descontinuado em 2 semanas		
Neuhaus et al. 2000 ⁽³⁹⁾	ECR	Avaliar a eficácia imunossupressora das terapias de indução	Indução: TAC 0,025 mg/kg 2x/dia do dia 0 até o 2. A dose foi aumentada para 0,05 mg/kg	Indução: TAC 2 mg iniciado 6h após o transplante	Média de 42 meses	Alto: Sem descrição do método de randomização e sigilo da alocação



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
		dupla (TAC + esteroides) vs. a quádrupla (TAC + AZA + TG +esteroide) e pacientes adultos que realizaram transplante ortotópico de fígado.	entre os dias 3 e 5 e depois para 0,1 mg/kg até o dia 7. Bolus de metilprednisolona 500 mg na reperfusão e 250 mg após 6h de transplante. Prednisolona foi iniciada em 100 mg no dia 1 e reduzida gradualmente até 15 mg em dois meses pós transplante. AZA 150 mg pré transplante e 25 mg/dia após o transplante até o dia 7. TG 0,5 mg i.v dos dias 0 a 5.	e continuado em 0,05 mg/kg até o dia 2. A dose foi aumentada para 0,1 mg/kg até o dia 7. Bolus de metilprednisolona 500 mg na reperfusão e 250 mg após 6h de transplante. Prednisolona foi iniciada em 100 mg no dia 1 e reduzida gradualmente até		



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
				15 mg em dois meses pós transplante		
Langrehr et al. 1997 ⁽³⁸⁾	ECR	Avaliar a eficácia e a segurança de dois regimes quádruplos de indução, um contendo anticorpo do receptor de IL-2 (BT563) e o outro contendo TG, em pacientes adultos com transplante ortotópico de fígado	Indução: TG 5 mg/kg/dia. CsA iniciada ente 6 e 48 horas pós-transplante na dose de 1mg/kg 2x i.v. Após 3 meses a CsA deveria se manter entre 300-600 ng/mL. Durante a cirurgia 500 mg de prednisona bolus foi utilizado e depois de 6 horas um novo bolus de 250 mg foi adicionado. Antes da cirurgia 150 mg de AZA foi administrada e após 25 mg de AZA/dia.	Indução: BT563 10 mg/dia. CsA iniciada ente 6 e 48 horas pós-transplante na dose de 1 mg/kg 2x i.v. Após 3 meses a CsA deveria se manter entre 300-600 ng/mL. Durante a cirurgia 500 mg de prednisona bolus	Mínimo de 3 anos	Alto: Sem descrição do método de randomização e sigilo da alocação



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
				foi utilizado e depois de 6 horas um novo bolus de 250 mg foi adicionado. Antes da cirurgia 150 mg de AZA foi administrada e após 25 mg de AZA/dia.		

ECR: ensaio clínico randomizado; TG: timoglobulina, TAC: tacrolimo, VO: via oral, NA: não se aplica; HCV: Vírus da hepatite C; BID: duas vezes ao dia; ITT: análise por intenção de tratar; MMF: micofenolato de mofetila; AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina.



Tabela 16 – Características dos pacientes incluídos nos estudos a eficácia e segurança da timoglobulina na fase de indução da imunossupressão.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, anos intervenção, média (DP)	Idade, anos controle, média (DP)	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tipo de transplante intervenção	Tipo de transplante controle	Perda de seguimento intervenção	Perda de seguimento controle
Dick et al. 2013 ⁽⁷⁹⁾	38	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA
De Sicilia et al. 2014; Grant et al. 2012 ^(36,37)	26	23	55,5 (7,07)	53,3 (6,9)	18 (69)	16 (70)	Primeiro transpl.	Primeiro transpl.	5	4
Benitez et al. 2010 ⁽²⁹⁾	21	16	51 (11)	53 (9)	18 (84)	12 (75)	Primeiro transpl.	Primeiro transpl.	9	3
Casciato et al. 2010 ⁽³³⁾	TG reg: 17 TG Baixa dose: 14	Basi: 14	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Boillot et al. 2009 ⁽³²⁾	44	49	50,5 (9,1)	48,9 (8,8)	57%	59%	Todos de doador cadavérico, sendo 4 "split"	Todos de doador cadavérico, sendo 4 "split"	22,7%	NR12,2%
Bogetti et al. 2005 ^(30,31)	12	10	52 (mín 27; máx 67)	53 (mín 47; máx 62)	5/12 (71,4)	08/10 (80)	Doador cadavérico com morte encefálica	Doador cadavérico com morte encefálica	NR	NR
Eason et al. 2003 e 2001 ^(34,35)	60	59	NR	NR	NR	NR	Ortotópico	Ortotópico	NR	NR



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, anos intervenção, média (DP)	Idade, anos controle, média (DP)	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tipo de transplante intervenção	Tipo de transplante controle	Perda de seguimento intervenção	Perda de seguimento controle
Neuhaus et al. 2000 ⁽³⁹⁾	59	61	45 (11)	46 (10)	34 (58)	40 (66)	Primário e ortotópico	Primário e ortotópico	NR	NR
Langrehr et al. 1997 ⁽³⁸⁾	41	39	38,6 (3,7)	42,5 (4,3)	26 (63)	26 (66,7)	Primário e ortotópico	Primário e ortotópico		9

Transpl.: transplante; N: número de pacientes no grupo; NR: não reportado, NA: não se aplica. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).



Tabela 17 – Desfechos a eficácia e segurança da timoglobulina na fase de indução da imunossupressão.

Autor, ano	Desfechos intervenção	Desfechos controle	p para comparação
Dick et al. 2013 ⁽⁷⁹⁾	Tempo até primeira rejeição: 7-210 dias com 46% dos episódios de rejeição ocorrendo no primeiro mês pós transplante. Complicações linfoproliferativas: 0 Infecção por CMV: 2	NA	NA
De Sicilia et al. 2014; Grant et al. 2012 ^(36,37)	Recorrência: 7 (26,9) Sobrevida em 1 ano: 80% Sobrevida em 2 anos: 56% Rejeição aguda: 19,2% Infecção: 46,1% Infecção fúngica: 5 (19,2%) Taxa de filtração glomerular (mediana): 7,4	Recorrência: 17 (73,9) Sobrevida em 1 ano: 86% Sobrevida em 2 anos: 81% Rejeição aguda: 8,7% Infecção: 34,7% Infecção fúngica: 0 Taxa de filtração glomerular (mediana): -8,79	0,001 0,558 0,089 0,263 0,562 0,034 0,02
Benitez et al. 2010 ⁽²⁹⁾	Ad hoc Sobrevida 1 ano: 95,23% Sobrevida do enxerto: 90,47% Rejeição: 83,3% ITT Pelo menos 1 rejeição aguda: 66,7% Rejeição aguda em 3 meses: 52,4% Rejeição aguda após 3 meses: 61,9%	Ad hoc Sobrevida 1 ano: 93,75% Sobrevida do enxerto: 93,75% Rejeição: 31% ITT Pelo menos 1 rejeição aguda: 31,2% Rejeição aguda em 3 meses: 25% Rejeição aguda após 3 meses: 6,2%	NS NS 0,008 0,033 0,09 0,001



Autor, ano	Desfechos intervenção	Desfechos controle	p para comparação
Casciato et al. 2010 ⁽³³⁾	Rejeição aguda: 4 (23) 3 (21)	Rejeição aguda: BASi: 6 (43)	P<0,05
	Sobrevida: 15 (88) 11 (79)	Sobrevida: BASi: 12 (85)	NS
Boillot et al. 2009 ⁽³²⁾	Em 5 anos: Rejeição comprovada por biópsia: 5/44 (11,4%; IC95% 3,8-24,6) Tempo até rejeição: 132 (141) dias; mínimo 15, máximo 366 Óbito: 10/44 Função hepática normal: 27/34 (79) Biópsia normal ou quase normal: 24/34 (70,6) Infecção requerendo ATB: 22/44 (50) Infecção por CMV: 6/44 (13,6) De novo diabetes requerendo insulina>30 dias: 9/44 (21) De novo hipertensão arterial requerendo administração prolongada de antiipertensivo: 13/44 (30) Doença linfoproliferativa: 0 Kaposi síndrome: 0 Recorrência de HCV: 5/7 (71) Perioperatório: Disfunção precoce do enxerto (elevação de	Em 5 anos: Rejeição comprovada por biópsia: 7/49 (14,3%; IC95% 5,9-27,2) Tempo até rejeição: 26 (40) dias; mínimo 4, máximo 110 Óbito: 6/49 (12,2) Função hepática normal: 41/43 (95,3) Biópsia normal ou quase normal: 31/39 (79,5) Infecção requerendo ATB: 18/49 (37) Infecção por CMV: 3/49 (6,1) De novo diabetes requerendo insulina>30 dias: 9/49 (18) De novo hipertensão arterial requerendo administração prolongada de antiipertensivo: 13/49 (27) Doença linfoproliferativa: 0 Kaposi síndrome: 0 Recorrência de HCV: 8/10 (80) Perioperatório:	Função hepática normal: p<0,03 Necessidade de diálise perioperatória: p=0,3 Contagem de leucócitos até dia 7: p<0,05 Demais: NS



Autor, ano	Desfechos intervenção	Desfechos controle	p para comparação
	aminotransferases >1500 IU/L e razão de protrombina <50% até dia 7): 3/44 (6,8) Necessidade de diálise perioperatória: 11/44 (25) Contagem de leucócitos até dia 7: significativamente menor que grupo controle	Disfunção precoce do enxerto (elevação de aminotransferases >1500 IU/L e razão de protrombina <50% no dia 7): 4/49 (8,2) Necessidade de diálise perioperatória: 4/44 (16,3)	
Bogetti et al. 2005 ^(30,31)	Sobrevida em 3 meses: 100% Sobrevida do enxerto em 3 meses: 100% Tempo de hospitalização: 8 dias (3) Rejeição aguda em 3 meses: 25% Infecção por CMV: 6% Eventos adversos graves: 0	Sobrevida em 3 meses: 100% Sobrevida do enxerto em 3 meses: 100% Tempo de hospitalização: 13 dias (8) Rejeição aguda em 3 meses: 30% Infecção por CMV: 8% Eventos adversos graves: 0	p=1 p=1 p= 0,047 p=0,08 NR p=1
Eason et al. 2003 e 2001 ^(34,35)	Sobrevida em 1 ano: 85% Sobrevida em 2 anos: 82% Sobrevida do enxerto 1 ano: 82% Rejeição: 25% Rejeição necessitando esteroide: 6,6% HCV recorrente: 18/29	Sobrevida em 1 ano: 85% Sobrevida em 2 anos: 83% Sobrevida do enxerto 1 ano: 80% Rejeição: 31% Rejeição necessitando esteroide: 50% HCV recorrente: 24/33	NS NS NS NS P=0,03 NS
Neuhaus et al. 2000 ⁽³⁹⁾	Sobrevida em 1 ano: 96,6% Sobrevida em 3 anos: 94,9% Sobrevida do enxerto 1 ano: 91,5% Sobrevida do enxerto 3 anos: 84,8% Rejeição: 42% Rejeição aguda: 24,6%	Sobrevida em 1 ano: 91,8% Sobrevida em 3 anos: 88,5% Sobrevida do enxerto 1 ano: 88,5% Sobrevida do enxerto 3 anos: 86,9% Rejeição: 41% Rejeição aguda: 27,1%	0,32 0,78 0,9 0,87
Langrehr et al. 1997 ⁽³⁸⁾	Sobrevida em 1 ano: 90,2% Sobrevida em 2 anos: 87,8% Sobrevida em 3 anos: 87,8%	Sobrevida em 1 ano: 84,6% Sobrevida em 2 anos: 84,6% Sobrevida em 3 anos: 84,6%	NS



Autor, ano	Desfechos intervenção	Desfechos controle	p para comparação
	Sobrevida do enxerto 1 ano: 82,9%	Sobrevida do enxerto 1 ano: 79,5%	
	Sobrevida do enxerto 2 anos: 82,9%	Sobrevida do enxerto 2 anos: 79,5%	
	Sobrevida do enxerto 3 anos: 82,9%	Sobrevida do enxerto 3 anos: 79,5%	
	Rejeição: 18 (43,9)	Rejeição: 8 (20,5)	

CMV: citomegalovírus; NR: não reportado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ATB: antibioticoterapia; HCV: vírus hepatite C; NS: não significativo; NA: não se aplica. Dados foram apresentados como n/N (%); Adhoc: população que finalizou o seguimento; ITT: população por intenção de tratar; IC95%: intervalo de confiança de 95%.



Tabela 18 – Principais eventos adversos relatados pelos estudos.

Evento adverso	Autor, ano													
	Benitez et al., 2010		valor p	Casciato et al., 2010			valor p	Eason et al., 2003 e 2001		valor p	Neuhaus et al., 2000		Langrehr et al., 1997	
	G	AC		TG 1,5/7d	TG 1,5/3d	ASI		G	Esteroides		TG (terapia quadrupla)	Terapia dupla	TG	BT563
Infecções, n (%)	1 (52,3)	3 (81)	S	NR	NR	R	S	3 (22)	15 (25)	S	20 (32,8)	20 (33,9)	31 (75,6)*	24 (61,5)*
Inf. Bacteriana, n (%)	1 (52,3)	3 (81)	S	5 (29)	3 (21)	(14)	S	R	NR	A	NR	NR	46	41
Inf. CMV, n (%)	0 (4,76)	0 (6,25)	S	5 (29)	2 (14)	(14)	0,05	(5)	14 (23)	,05	7 (11,5)	1 (1,7)	3	1
Reoperação, n (%)	R	R	R	NR	NR	R	R	R	NR	R	12 (20)	8 (13)	NR	NR
Dist. Cardiovascular, n (%)	R	R	R	NR	NR	R	R	R	NR	R	8 (13,6)	11 (18)	NR	NR
Dist. Neurológico, n (%)	R	R	R	NR	NR	R	R	R	NR	R	16 (27,1)	15 (24,6)	NR	NR
Dist. hematologicos, n (%)	R	R	R	NR	NR	R	R	R	NR	R	11 (18,6)	8 (13)	NR	NR



Evento adverso	Autor, ano													
	Benitez et al., 2010		valor p	Casciato et al., 2010			valor p	Eason et al., 2003 e 2001		valor p	Neuhaus et al., 2000		Langrehr et al., 1997	
	G	1 AC		TG 1,5/7d	TG 1,5/3d	ASI		G	Esteroides		TG (terapia quadrupla)	Terapia dupla	TG	BT563
Inf. Fúngica, n (%)	0	0	S	NR	NR	R	R	R	NR	A	NR	NR	7	9
Estenose biliar, n (%)	0	(31,25)	,008	NR	NR	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
Anastomose, n (%)	0	(18,75)	,045	NR	NR	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
Não anastomose, n (%)	0	(12,5)	S	NR	NR	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
Bilioma, n (%)	0 ¹ (4,76)	0	S	NR	NR	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
Trombose de artéria hepática, n (%)	0 ¹ (4,76)	(12,5)	S	NR	NR	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
Sangramento intraoperatório, n (%)	(23,8) ⁵	(12,5)	S	R ^N	R ^N	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR



Evento adverso	Autor, ano														
	Benitez et al., 2010		valor p	Casciato et al., 2010			valor p	Eason et al., 2003 e 2001		valor p	Neuhaus et al., 2000		Langrehr et al., 1997		
	G	AC		TG 1,5/7d	TG 1,5/3d	ASI		G	Esteroides		TG (terapia quadrupla)	Terapia dupla	TG	BT563	
Neurotoxicidade do TAC, n (%)	4 (19,0)	(25)	S	R	N	R	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
HAS, n (%)	3 (14,28)	(18,75)	S	R	N	R	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
Diabetes mellitus, n (%)	3 (14,28)	(31,5)	S	R	N	R	R	R	R	NR	A	8 (13,6)	4 (6,6)	NR	NR
Fraturas, n (%)	0		S	R	N	R	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
Rejeição crônica, n(%)	0		S	R	N	R	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR
Hipersensibilização de a TG, n (%)	1 0 (4,76)		S	R	N	R	R	R	R	NR	A	NR	NR	NR	NR

*Valor corresponde ao número de pacientes e porcentagem em relação ao total; os demais valores correspondem ao número de evento e, não necessariamente ao número de pacientes. NR: Não relatado; NS: Não significante; TG: timoglobulina; BASI: basiliximabe; TAC: tacrolimus; TG: timoglobulina; HAS: hipertensão arterial sistêmica; BASI: basiliximabe.





Com base na interpretação das evidências provenientes dos estudos incluídos, na graduação da qualidade da evidência e no consenso do GE em relação à direção (a favor ou contra) e força da recomendação (forte ou condicional), a seguinte recomendação foi definida no PCDT:

“Não é possível recomendar o uso da timoglobulina na fase de indução da imunossupressão do transplante hepático em pediatria. As evidências disponíveis não permitem concluir sobre a superioridade da timoglobulina em relação ao esquema de indução de imunossupressão recomendado como primeira linha, sendo que a maioria dos estudos não evidenciou diferenças para os desfechos rejeição do enxerto, recorrência de hepatite C, sobrevida do enxerto ou global e infecção”.

(GRADE: recomendação condicional a favor a intervenção; qualidade da evidência: baixa).

Questão de Pesquisa 4: Qual a eficácia da apresentação tacrolimo (TAC) de liberação prolongada na fase de manutenção da imunossupressão básica?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

("Liver Transplantation"[Mesh] OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting*) AND ((extended-release OR extended release) AND ("Tacrolimus"[Mesh] OR tacrolimus))

Total: 18

Data de acesso: 15/08/2017

EMBASE:

'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus' AND ('extended release' OR 'extended release formulation' OR 'xl' OR 'extended-release') AND ('liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation') AND [embase]/lim

Total: 47

Data de acesso: 16/08/2017



2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 65 referências (18 no MEDLINE e 47 no EMBASE). Destas, 15 estavam duplicadas. Cinquenta referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Quinze referências tiveram seus textos completos avaliados na íntegra, sendo sete excluídas por serem estudos observacionais conduzidos em população adulta. Um estudo que sumarizou os resultados de dois estudos randomizados Fase II conduzidos em adultos foi adicionalmente excluído, pois incluiu população com transplante hepático e renal, sem apresentar os resultados estratificados. Adicionalmente, três resumos de congresso que não tinham informações suficientes sobre população (se adulto ou pediátrico) ou desfechos foram excluídos.

Apenas três estudos observacionais conduzidos em população pediátrica, dois deles publicados como resumo de congresso, foram identificados⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Adicionalmente, um ensaio clínico randomizado que responde à questão, porém conduzido em população adulta, foi incluído como fonte de evidência indireta⁽⁵³⁾, totalizando quatro estudos elegíveis^(53,80-82).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela 11. A Tabela 12 apresenta as características dos participantes nos estudos. A Tabela 13 apresenta os desfechos relacionados à imunossupressão reportados nos estudos.



Tabela 19 – Descrição dos estudos avaliando a eficácia da apresentação TAC de liberação prolongada na fase de manutenção da imunossupressão.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
Heffron et al. 2007 ⁽⁸⁰⁾	Estudo observacional, prospectivo, multicêntrico	Avaliar eficácia do TAC de liberação prolongada em população pediátrica, <12 anos, ambos os sexos, pós-tx hepático realizado há pelo menos 6 meses e estáveis por 2 semanas em uso de imunossupressão com TAC 2x/dia	Conversão para TAC liberação prolongada 1x/dia, no dia 8 pós início do estudo	NA	1 ano	Moderado Apesar das análises terem sido ajustadas, o estudo é uma série de casos
Quintero et al. 2015 ⁽⁸¹⁾	Série de casos retrospectiva	Avaliar a eficácia e segurança da conversão de TAC 2x/dia para TAC de liberação prolongada 1x/dia em pacientes pediátricos pós-tx hepático estáveis	TAC de liberação prolongada 1x/dia, dose 1:1 em relação à dose diária, em pacientes com >1 ano pós-tx e taxa de filtração glomerular >60 mL/min/m ² por pelo menos 6 meses pré-conversão	NA	36 meses	Alto Série de casos para avaliar eficácia
Sampol-Manos et al. 2011 ⁽⁸²⁾	Série de casos retrospectiva	Avaliar impacto clínico, qualidade de vida e aderência após a conversão de TAC 2x/dia para TAC de liberação prolongada 1x/dia em pacientes pediátricos pós tx de órgãos sólidos (6 hepáticos, 2 renais)	TAC de liberação prolongada 1x/dia dose 1:1	NA	NR	Alto Pequena série de casos para avaliar impacto clínico e qualidade de vida, incluindo dois casos de tx renal



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
Kim et al. 2015 ⁽⁵³⁾	ECR de não-inferioridade	Comparar a eficácia e a segurança do TAC de liberação prolongada versus TAC 2x/dia em adultos transplantados de fígado	TAC liberação prolongada 1x/dia, dose média de 1mg	TAC 2x/dia, dose média de 1 mg	6 meses	Alto Não há descrição adequada de nenhum dos domínios considerados. As análises não foram por intenção de tratar

TAC: tacrolimo; tx: transplante; NA: não se aplica; NR: não reportado; ECR: ensaio clínico randomizado.



Tabela 20 – Características dos pacientes incluídos nos estudos avaliando a eficácia da apresentação TAC de liberação prolongada.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, anos intervenção	Idade, anos controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tempo entre tx e conversão Intervenção*	Tempo entre tx e início tratamento Controle**	Tipo de tx intervenção	Tipo de tx controle	Perda de seguimento intervenção	Perda de seguimento controle
Heffron et al. 2007 ⁽⁸⁰⁾	18	NA	8,6 (5,0-13,0)	NA	5/18 (28)	NA	1426 dias (218 – 3776)	NA	Fígado inteiro de doador falecido: 55,6% Fígado parcial do doador falecido: 22,2% Doador vivo: 22,2%	NA	Descontinuação: 0/18 (0)	NA
Quintero et al. 2015 ⁽⁸¹⁾	43	NA	9,6 (3,0)	NA	60,9%	NA	5,9 anos (3,1)	NA	NR	NA	NR	NA
Sampol-Manos et al. 2011 ⁽⁸²⁾	8 (sendo 2 tx renal)	NA	16,6 (3,3)	NA	50%	NA	> 6 meses	NA	NR	NA	NR	NA
Kim et al. 2015 ⁽⁵³⁾	48	46	34 (22-66)	35 (21-56)	22/39 (56,4)	27/40 (67,5)	55 meses (13-204)	48 meses (15-180)	Doador vivo: 28/39 (71,8)	Doador vivo: 32/40 (80)	Descontinuação: 3/48 (6)	Descontinuação: 4/46 (9)

N: número de pacientes no grupo; tx: transplante; TAC: tacrolimo; XR: liberação prolongada; NA: não se aplica; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%). *Tempo até a conversão para TAC liberação prolongada. **Tempo até o início do tratamento com TAC liberação normal. No ECR incluso a conversão não se aplica e o tempo se refere ao início do tratamento com TAC liberação prolongada.



Tabela 21 – Desfechos a eficácia e segurança da apresentação TAC de liberação prolongada na fase de manutenção da imunossupressão básica.

Autor, ano	Desfechos de Eficácia Intervenção	Desfechos de Eficácia Controle	p para comparação	Desfechos de Segurança Intervenção	Desfechos de Segurança Controle	p para comparação
Heffron et al. 2007 ⁽⁸⁰⁾	Rejeição aguda: 0/18 (0) Perda do enxerto: 0/18 (0) Mortalidade: 0/18 (0)	NA	NA	Não houve aumento na incidência de eventos ao longo do tempo de tratamento, não ocorreram malignidades após a conversão Os parâmetros laboratoriais investigados permaneceram normais e estáveis	NA	NA
Quintero et al. 2015 ⁽⁸¹⁾	Rejeição aguda em 36 meses: 0 Aderência (EAV) Pré: 82 (12,1) Aderência (EAV) Pós 1 ano: 96,6 (7,5); p<0,07	NA	NA	Evento adverso m 36 meses: 0	NA	NA
Sampol-Manos et al. 2011 ⁽⁸²⁾	Rejeição: 0 "Adolescentes relataram melhora da qualidade de vida após conversão"	NA	NA	Evento adverso: 0	NA	NA



Autor, ano	Desfechos de Eficácia Intervenção	Desfechos de Eficácia Controle	p para comparação	Desfechos de Segurança Intervenção	Desfechos de Segurança Controle	p para comparação
Kim et al. 2015 ⁽⁵³⁾	Rejeição aguda comprovada por biópsia: 0/39 (0) Perda do enxerto: 0/39 (0) Mortalidade: 0/39 (0)	Rejeição aguda comprovada por biópsia: 0/40 (0) Perda do enxerto: 0/40 (0) Mortalidade: 0/40 (0)	P> 0,05 para todas as comparações	Sem diferenças entre os grupos, porém os resultados não são relatados de acordo com o grupo. Apenas se relata que 109 eventos em 56/91 pacientes ocorreram Infecção: 19,6%	Sem diferenças entre os grupos, porém os resultados não são relatados de acordo com o grupo. Apenas se relata que 109 eventos em 56/91 pacientes ocorreram Infecção: 31,1%	p=0,57 p>0,05

NA: não se aplica; EAV: escala analógica visual. Quando não especificado, dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou n/N (%).



A qualidade da evidência é baixa, o único estudo comparativo não evidenciou diferenças em relação à apresentação convencional de TAC e seu custo é muito superior ao TAC de apresentação convencional. Por outro lado, não seria esperado diferenças em eficácia, uma vez que se trata do mesmo princípio ativo, e o desfecho mais importante dessa comparação, que seria medidas de adesão ao tratamento por parte da criança e mesmo alguma medida de qualidade de vida em relação a quem tem o desafio de administrar essa medicação nessa população, não foram estudados. Do ponto de vista de experiência dos especialistas, essa evidência existe, e aumenta de forma significativa a adesão, por ser administrado uma única vez ao dia. Uma vez que é sabido que essa tecnologia será apreciada pela CONITEC, será aguardada a decisão da mesma para se finalizar a recomendação em relação ao TAC de liberação prolongada.

(GRADE: recomendação condicional a favor a intervenção; qualidade da evidência: baixa).

Questão de Pesquisa 5: Qual a eficácia e segurança do sirolimo na fase de manutenção da imunossupressão em crianças com transplante hepático e com tumor?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((((((("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh] OR children OR teenager* OR youth* OR pediatric*) AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting*)))) AND ("Sirolimus"[Mesh] OR sirolimus)))
```

Total: 135 referências

Data de acesso: 15/08/2017

EMBASE:

```
'liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation' AND ('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') AND [embase]/lim AND ('rapamycin'/exp OR 'rapamycin' AND [embase]/lim OR ('sirolimus'/exp OR 'sirolimus' AND [embase]/lim))
```

Total: 127 referências



Data de acesso: 16/08/2017

2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 262 referências (135 no MEDLINE e 127 no EMBASE). Após remoção de 16 duplicadas, 246 referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Quatro publicações tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destas, três foram excluídas. Um estudo conduzido em população adulta foi excluído por avaliar a imunossupressão com sirolimo em pacientes que sofreram transplante hepático devido à carcinoma hepatocelular. Dois estudos, conduzidos em população pediátrica, foram excluídos por avaliarem a imunossupressão com sirolimo em substituição ao tacrolimo, sem a condição concomitante de presença de tumor.

Ao final, apenas uma série de casos conduzida em população pediátrica foi considerada elegível para responder à questão de pesquisa⁽⁴⁴⁾.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária do estudo encontra-se na Tabela 14. A Tabela 15 apresenta as características dos participantes no estudo e os desfechos relacionados à imunossupressão reportados.



Tabela 22 – Descrição do estudo avaliando a eficácia e segurança do sirolimo na fase de manutenção da imunossupressão em crianças com transplante hepático e tumor.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Tempo de seguimento	Perda de seguimento	Risco de viés
Jimenez-Rivera et al. 2004 ⁽⁴⁴⁾	Estudo observacional (série de casos retrospectiva)	Avaliar o efeito do sirolimo no curso clínico dos pacientes pediátricos que receberam transplante hepático e desenvolveram doença linfoproliferativa pós-transplante (n=6) ou hepatoblastoma (n=2)	Sirolimo 0,10-0,14 mg/kg/dia	Toda a coorte: 17 meses (5-23)	NR	Alto Natureza retrospectiva, desfechos quantitativos não reportados

NR: Não reportado.



Tabela 23 – Características dos pacientes incluídos no estudo avaliando a eficácia e segurança do sirolimo na fase de manutenção da imunossupressão em crianças com transplante hepático e tumor.

Autor, ano	N intervenção	Idade, anos	Sexo	Tempo entre tx e a intervenção	Desfechos de Eficácia Intervenção	Desfechos de Segurança Intervenção
Jimenez-Rivera et al. 2004 ⁽⁴⁴⁾	2	Paciente 1: 12 anos Paciente 2: 5,5 anos	NR	Paciente 1: 0,1 ano Paciente 2: 0,5 ano	Não reportado de acordo com o caso. Apenas é informado na discussão que os pacientes com hepatoblastoma estavam livres da doença e permaneciam em uso de monoterapia com sirolimo ao final do estudo	Anormalidades bioquímicas/hematológicas: Paciente 1: hiperlipidemia e leucopenia Paciente 2: hiperlipidemia Achados clínicos: Paciente 1: nenhum Paciente 2: úlceras bucais O gerenciamento dos achados foi feito mediante redução a dose de sirolimo, em ambos os casos

N: número de pacientes no grupo; NR: não reportado.



Com base na interpretação das evidências provenientes dos estudos incluídos, na graduação da qualidade da evidência e no consenso do GE em relação à direção (a favor ou contra) e força da recomendação (forte ou condicional), a seguinte recomendação foi definida no PCDT:

“Nos casos de alergia grave (anafilaxia) e neoplasias, recomenda-se a suspensão total do tacrolimo. Nos casos de disfunção renal grave ou doença linfoproliferativa, sugere-se diminuir a dosagem ou suspender o tacrolimo. Nessas situações, recomenda-se a substituição do tacrolimo por sirolimo ou everolimo⁽⁴⁰⁾. Sirolimo pode ser usado em combinação com corticosteroide, micofenolato, dose baixa de inibidores da calcineurina ou como agente único. Recomenda-se cautela com o uso combinado de tacrolimo e sirolimo uma vez que, embora não reportado em população pediátrica, há evidências que demonstram um aumento na incidência de trombose da artéria hepática em população adulta com o uso dessa associação. O sirolimo pode ser utilizado em pacientes com rejeição crônica, toxicidade aos inibidores da calcineurina tais como disfunção renal, microangiopatia trombótica e doença linfoproliferativa pós transplante. Devido ao seu efeito anti-neoplásico, o sirolimo tem sido utilizado em transplante hepático associado a hepatoblastoma, angiosarcoma e outros⁽⁴⁰⁾. As evidências provenientes de literatura publicada são de baixa qualidade, sendo que a maioria é representada por séries de casos e realizada na população adulta (especialmente no caso do everolimo) e não permitem embasar a recomendação, apesar de ser a conduta já adotada na prática clínica. No entanto há estudos de efetividade⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾ e custo-efetividade (em pacientes transplantados renais)^(46, 47), conduzidos no âmbito nacional em população adulta, que embasam indiretamente a utilização desses fármacos na população pediátrica. Com base nas evidências científicas disponíveis, não é possível recomendar o sirolimo em detrimento ao everolimo e vice-versa. A decisão acerca de qual terapia administrar fica condicionada ao critério do prescritor e disponibilidade do serviço.”

(GRADE: recomendação condicional a favor da intervenção; qualidade da evidência: baixa).



Questão de Pesquisa 6: Qual a eficácia e segurança do everolimo na fase de manutenção da imunossupressão em crianças com transplante hepático, com tumor ou com alergia?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Liver Transplantation"[Mesh] OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting*)) AND ("Everolimus"[Mesh] OR everolimus)) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh] OR children OR teenager* OR youth* OR pediatric*)

Total: 26 referências

Data de acesso: 30/07/2017

EMBASE:

(('liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation') AND [embase]/lim) AND (('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') AND [embase]/lim) AND (('everolimus'/exp OR 'everolimus') AND [embase]/lim)

Total: 25 referências

Data de acesso: 03/08/2017

2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 51 referências (26 no MEDLINE e 25 no EMBASE). Destas, cinco estavam duplicadas e 46 referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Onze citações tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Nenhum estudo preencheu diretamente os critérios para responder à questão de pesquisa. Desta forma, foram selecionadas evidências INDIRETAS para responder à questão sendo: três estudos^(41,43,83) avaliando a intervenção de interesse no pós transplante hepático de pacientes ADULTOS com tumor ou alergia e um estudo avaliando a intervenção de interesse como terapia de resgate no pós transplante hepático de pacientes pediátricos, porém, apenas pequena proporção com apresentou hepatoblastoma⁽⁴⁵⁾.



3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela 16. A Tabela 17 apresenta as características dos participantes nos estudos. A Tabela 18 apresenta os desfechos clínicos reportados nos estudos.



Tabela 24 – Descrição dos estudos avaliando a eficácia e segurança do everolimo na fase de manutenção da imunossupressão em pacientes pós transplante hepático, com tumor ou alergia.

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés	
Bilbao et al. 2015 ⁽⁴¹⁾	Estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico (20 centros)	Avaliar indicações, eficácia, segurança da administração de everolimo (monoterapia ou combinação) em pacientes adultos pós transplante hepático	<p>Doses de everolimo:*</p> <p>dia 1: 1,5 (0,9) mg/dia</p> <p>1 mês: 1,7 (1,0) mg/dia</p> <p>3 meses: 1,8 (1,2) mg/dia</p> <p>6 meses: 1,7 (1,1) mg/dia</p> <p>12 meses: 1,7 (1,0) mg/dia</p> <p>Monoterapia:</p> <p>dia 1: 45/481 (9,4)</p> <p>1 mês: 73/456 (16)</p> <p>3 meses: 104/446 (23,3)</p> <p>6 meses: 110/416 (26,4)</p> <p>12 meses: 112/390 (28,7)</p>	<p>Terapia tripla:</p> <p>dia 1: 172/481 (35,8)</p> <p>1 mês: 140/456 (30,7)</p> <p>3 meses: 110/446 (24,7)</p> <p>6 meses: 65/416 (15,6)</p> <p>12 meses: 42/390 (10,8)</p> <p>Terapia Quádrupla:</p> <p>dia 1: 25/481 (5,2)</p> <p>1 mês: 18/456 (3,9)</p> <p>3 meses: 10/446 (2,2)</p> <p>6 meses: 3/416</p>	NA	<p>Coorte carcinoma hepatocelular: 7,1 meses (IIQ, 1,2-20,4)</p> <p>Outros tumores: 68,7 meses (IIQ, 36-118,8)</p>	Alto. Sem ajuste de análises, natureza retrospectiva do estudo, perdas significantes ao longo do seguimento



Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
			Dupla terapia: (0,7) dia 1: 221/481 (45,9) 12 meses: 1/390 1 mês: 200/456 (0,3) (43,9) 3 meses: 203/446 (44,6) 6 meses: 216/416 (50,7) 12 meses: 199/390 (51)			
Gomez-Camarero et al. 2007 ⁽⁸³⁾	Estudo observacional com controle histórico (oriundo do mesmo centro)	Avaliar sobrevida e segurança do everolimo em pacientes adultos com neoplasia pós transplante hepático	Everolimo em doses variando entre 0,5 e 1,5, 2x/dia, sem dose de ataque na conversão. Alvo terapêutico sérico entre 3–8 ng/mL	Tratamento padrão antes do uso de everolimo (quimioterapia, cirurgia/radioterapia, redução da imunossupressão ou não tratamento)	12,7 (5,5–27,5) meses no grupo intervenção. Mediana de seguimento no grupo controle não reportado	Alto: grupo controle histórico, não recebendo cuidados e co-intervenções comparáveis e análises não ajustadas para essas variáveis
Herden et al. 2016 ⁽⁴³⁾	Estudo observacional, série de casos retrospectiva	Avaliar desfechos de longo prazo em pacientes adultos pós transplante hepático de novo, em combinação com baixas doses de IC	Everolimo no dia 1 pos-operatório, com o objetivo de alcançar a concentração de 6 ng/mL + IC (Ciclosporina 50-80 ng/mL ou tacrolimo 3-5 ng/mL) e prednisolona. Basiliximabe foi administrado de acordo com a decisão médica.	NA	4,6 anos (1,2-6,3)	Alto. Sem ajuste de análises, natureza retrospectiva do estudo, a maioria dos desfechos relatados foi apresentada para a coorte inteira e não de acordo com a indicação



Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Tempo de seguimento	Risco de viés
Nielsen et al. 2011 ⁽⁴⁵⁾	Estudo observacional, série de casos prospectiva	Avaliar o efeito do everolimo em população pediátrica por diferentes indicações (2 por hepatoblastoma) na terapia de resgate após falha do esquema padrão de imunossupressão pós transplante hepático	Everolimo dose inicial de 0,4 mg/m ² , 2x/dia	NA	Toda coorte: 13 meses (4,0-24,0) Casos com tumor: NR (16-20)	do everolimo. Desta forma, não foi possível relatá-los na condição de tumor concomitante Alto. Sem ajuste de análises, relato de casos, com tempo de seguimento insuficiente para avaliar o desfecho de interesse (metástase)

NA: não se aplica; IIQ: intervalo interquartil; IC: inibidores de calcineurina. Quando não especificado, dados apresentados como mediana (mínimo-máximo).

*Doses de everolimo: média de dose em cada período de avaliação (desvio padrão)

**n/N (%) de pacientes em cada período de avaliação



Tabela 25 – Características dos pacientes incluídos nos estudos avaliando a eficácia e segurança do everolimo na fase de manutenção da imunossupressão em pacientes pós transplante hepático, com tumor ou alergia.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade (anos) Intervenção	Idade (anos) Controle	% Homens Intervenção	% Homens Controle	Tempo entre tx e tratamento Intervenção	Tempo entre tx e tratamento Controle	Perdas de seguimento
Bilbao et al. 2015 ⁽⁴¹⁾	Total 486. Analisados: 477. Destes, em 30,1% (145/481 pacientes) a indicação foi por tumor no fígado, sendo em 20,8 para profilaxia e 7,9 por recorrência do tumor. Adicionalmente, em 29,7% (143/481 participantes) a indicação da conversão para everolimo foi por causa de recorrência de outros tumores não hepáticos	NA	56,5 (IIQ 12–72)	NA	376/477 (78,8)	A	Coorte com CHC: 7,1 meses (1,2–20,4) Outros tumores: 68,7 meses (36–118,8)	NA	9/486 (1,85)
Gomez-Camarero et al. 2007 ⁽⁸³⁾	10 pacientes tratados na instituição a partir de 2004	14 controles pareados por tipo de tumor (histologia e estadiamento), que não receberam everolimo, tratados na instituição entre 1991 e 2002	Mediana 54 (35–64)	Mediana 60 (42–70)	NR	R	38 meses (2–142) até diagnóstico de novo tumor	NR	NR



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade (anos) Intervenção	Idade (anos) Controle	% Homens Intervenção	% Homens Controle	Tempo entre tx e tratamento Intervenção	Tempo entre tx e tratamento Controle	Perdas de seguimento
Herden et al. 2016 ⁽⁴³⁾	91, sendo que 50 iniciaram everolimo entre os dias 1 e 5 após o transplante e 41 em 5 dias pós transplante. Destes, 29,7% (27 pacientes) iniciaram everolimo por causa de recorrência de carcinoma hepatocelular	NA	56 (18-80)	NA	NR	NA	4 dias (1-93)	NA	NR
Nielsen et al. 2011 ⁽⁴⁵⁾	18 pacientes, sendo que apenas 2 por indicação de hepatoblastoma iniciado 2 semanas pós transplante	NA	Toda coorte: 6,0 (0,5-15,6)	NA	NR	NA	NR	NA	NR

N: número de amostra; Tx: transplante; NA: não se aplica; IIQ: intervalo interquartil; CHC: carcinoma hepatocelular; NR: não reportado. Quando não especificado, dados foram apresentados como n/N (%) ou mediana (mínimo-máximo).



Tabela 26 – Desfechos de eficácia e segurança do everolimo na fase de manutenção da imunossupressão em pacientes pós transplante hepático, com tumor ou alergia.

Autor, ano	Desfechos de eficácia Intervenção	Desfechos de eficácia Controle	P para comparação	Desfechos de segurança Intervenção	Desfechos de segurança Controle	p para comparação
Bilbao et al. 2015 ⁽⁴¹⁾	Sobrevida em 3 anos após conversão para everolimo: Coorte CHC: 59,5% Outros tumores: 71,1% Mortalidade (toda a coorte): 28,5% Mortalidade por causa de progressão de tumor: 14,3%	NA	NA	Rejeição aguda após conversão para everolimo (toda a coorte): Em 3 meses: 8/237 (3,4) Em 6 meses: 7/231 (3,0) Descontinuação do everolimo: Coorte CHC: 29,7% Outros tumores: 26,6%	NA	NA
Gomez-Camarero et al. 2007 ⁽⁸³⁾	Sobrevida: mediana 21,3 (7,5– 40,5) meses Sobrevida: 7/10, sendo 5 em remissão completa e 3 com tumor estável Rejeição durante tratamento com everolimo: 0 Sobrevida em 12 meses: 72% Sobrevida em 24 meses: 29%	Sobrevida: mediana 5,3 (0 –70) meses Sobrevida em 12 meses: 50% Sobrevida em 24 meses: 14%	HR: 4,6 (IC95% 1,3–16,4); p=0,008	Elevação transitória de transaminases, com histologia normal: 2/10 Deterioração da função renal (em relação ao período pré-everolimo): 1/10 Alteração hematológica: 4/10 Hiperlipidemia: 2/10 Edema bilateral de membros inferiores: 1/10 Úlceras orais: 0 Deiscência de ferida operatória: 0 Trombose de artéria hepática: 0 Infecção: 4/10	NA	NA



Autor, ano	Desfechos de eficácia Intervenção	Desfechos de eficácia Controle	P para comparação	Desfechos de segurança Intervenção	Desfechos de segurança Controle	p para comparação
Herden et al. 2016 ⁽⁴³⁾	Mortalidade: 4/25 (16%)	NA	NA	NR para estrato de interesse	NA	NA
Nielsen et al. 2011 ⁽⁴⁵⁾	Ocorrência de metástase: 0/2	NA	NA	NR	NA	NA

CHC: carcinoma hepatocelular; NA: não se aplica; NR: não reportado; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%. Quando não especificado, dados foram apresentados como n/N (%) ou mediana (mínimo-máximo).



Com base na interpretação das evidências provenientes dos estudos incluídos, na graduação da qualidade da evidência e no consenso do GE em relação à direção (a favor ou contra) e força da recomendação (forte ou condicional), a seguinte recomendação foi definida no PCDT:

“Nos casos de alergia grave (anafilaxia) e neoplasias, recomenda-se a suspensão total do tacrolimo. Nos casos de disfunção renal grave ou doença linfoproliferativa, sugere-se diminuir a dosagem ou suspender o tacrolimo. Nessas situações, recomenda-se a substituição do tacrolimo por sirolimo ou everolimo⁽⁴⁰⁾. Sirolimo pode ser usado em combinação com corticosteroide, micofenolato, dose baixa de inibidores da calcineurina ou como agente único. Recomenda-se cautela com o uso combinado de tacrolimo e sirolimo uma vez que, embora não reportado em população pediátrica, há evidências que demonstram um aumento na incidência de trombose da artéria hepática em população adulta com o uso dessa associação. O sirolimo pode ser utilizado em pacientes com rejeição crônica, toxicidade aos inibidores da calcineurina tais como disfunção renal, microangiopatia trombótica e doença linfoproliferativa pós transplante. Devido ao seu efeito anti-neoplásico, o sirolimo tem sido utilizado em transplante hepático associado a hepatoblastoma, angiosarcoma e outros⁽⁴⁰⁾. As evidências provenientes de literatura publicada são de baixa qualidade, sendo que a maioria é representada por séries de casos e realizada na população adulta (especialmente no caso do everolimo) e não permitem embasar a recomendação, apesar de ser a conduta já adotada na prática clínica. No entanto há estudos de efetividade⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾ e custo-efetividade (em pacientes transplantados renais)^(46, 47), conduzidos no âmbito nacional em população adulta, que embasam indiretamente a utilização desses fármacos na população pediátrica. Com base nas evidências científicas disponíveis, não é possível recomendar o sirolimo em detrimento ao everolimo e vice-versa. A decisão acerca de qual terapia administrar fica condicionada ao critério do prescritor e disponibilidade do serviço”.

(GRADE: recomendação condicional a favor da intervenção; qualidade da evidência: baixa).



Questão de Pesquisa 7: Qual a eficácia e segurança da timoglobulina ou basiliximabe nos casos de resistência à primeira opção de tratamento na rejeição aguda?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Liver Transplantation"[Mesh] OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting* OR hepatic grafting)) AND (((basiliximab OR "basiliximab" [Supplementary Concept])) OR ("thymoglobulin" [Supplementary Concept] OR thymoglobulin OR anti-thymocyte globulin OR antithymocyte globulin OR rabbit antithymocyte globulin)))) NOT ("allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "stem cell transplantation" OR "kidney transplantation" OR "renal transplantation" OR "intestinal transplantation" OR "bowel transplantation"))) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))) AND Humans[Mesh])

Total: 85 referências

Data de acesso: 23/11/2017

EMBASE:

(((((('thymocyte antibody'/exp OR 'thymocyte antibody') AND [embase]/lim OR 'thymoglobulin'/exp OR 'thymoglobulin' OR 'thymoglobuline'/exp OR 'thymoglobuline' OR 'antithymocyte globulin' OR 'rabbit antithymocyte globulin'/exp OR 'rabbit antithymocyte globulin') AND [embase]/lim) OR (('basiliximab'/exp OR 'basiliximab') AND [embase]/lim)) AND (('liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation' OR 'liver grafting' OR 'hepatic grafting') AND [embase]/lim)) NOT (('allogeneic hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'allogeneic hematopoietic stem cell transplantation' OR 'allogeneic hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'allogeneic hematopoietic cell transplantation' OR 'hematopoietic cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic cell transplantation' OR 'stem cell transplantation'/exp OR 'stem cell transplantation' OR 'kidney transplantation'/exp OR 'kidney transplantation' OR 'renal transplantation'/exp OR 'renal transplantation' OR 'intestinal transplantation' OR 'bowel



transplantation') AND [embase]/lim)) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim)

Total: 236 referências

Data de acesso: 23/11/2017

2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 321 referências (85 no MEDLINE e 236 no EMBASE). Destas, 43 estavam duplicadas e 278 referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Duzentas e quarenta e seis referências foram excluídas após a leitura por título e resumo, restando 32 referências para uma análise apurada. Todas essas 32 referências foram excluídas, por analisarem a fase de indução pós-transplante e não a rejeição. Foram incluídos oito estudos⁽⁴⁸⁻⁵⁵⁾ advindos de busca manual, sendo seis acerca da timoglobulina^(48,50-54) e dois acerca do basiliximabe^(49,55).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos avaliando segurança e eficácia da timoglobulina encontra-se na Tabela 19. A Tabela 20 apresenta as características dos participantes e desfechos apresentados nos estudos avaliando a timoglobulina nos casos de rejeição aguda resistente a esteroide. Nas Tabelas 21 e 22 estão as características dos estudos que avaliaram o basiliximabe, bem como seus principais resultados de eficácia e segurança.



Tabela 27 – Descrição dos estudos avaliando a timoglobulina nos casos de resistência à primeira opção de tratamento na rejeição aguda no pós-transplante hepático.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Tempo de seguimento	Risco de viés
Amir et al. 2016 ⁽⁴⁸⁾	Série de casos retrospectiva	Reportar evolução pós transplante hepático subsequente à insuficiência hepática aguda decorrente de LHF em pacientes pediátricos. Destes, apenas quatro casos foram tratados com timoglobulina na primeira recorrência de LHF (condizendo com rejeição aguda) após falha da imunossupressão com dexametasona	Timoglobulina após falha da imunossupressão com dexametasona	6 meses pós transplante	Alto O tratamento com timoglobulina foi utilizado como primeira opção após falha da imunossupressão com dexametasona, implicando em evidência indireta. Ademais, trata-se de pequena série de casos para inferir eficácia
Lee et al. 2016 ⁽⁵³⁾	Série de casos retrospectiva	Reportar os desfechos clínicos e bioquímicos de resposta a terapia com timoglobulina em grupo de pacientes com rejeição aguda resistente a esteroides	TG 2,5 mg/kg	Relatado: 6 meses após TG	Alto Série de casos retrospectiva.
Benjamin et al. 2014 ⁽⁵¹⁾	Série de casos retrospectiva	Comparar os desfechos clínicos e bioquímicos de eficácia do tratamento de rejeição aguda resistente a esteroide nos grupos de pacientes adultos com HCV utilizando OKT3 ou TG	TG 1,5 mg/kg/dia de 7 a 14 dias OKT3 5 mg/dia por 10 dias	TG: 3,2 anos OKT3: 4,3 anos	Alto Série de casos retrospectiva.
Aydogam et al. 2010 ⁽⁵⁰⁾	Série de casos retrospectiva	Avaliar os resultados da terapia com TG num grupo de pacientes (adultos e pediátricos) com rejeição aguda resistente a esteroide	TG 5 mg/kg/dia	Média (DP): 38,2 (26) meses, pós-TG	Alto Série de casos retrospectiva
Schmitt et al. 2010 ⁽⁵⁴⁾	Série de casos retrospectiva	Avaliar resultados de eficácia e segurança da TG no tratamento de rejeição aguda resistente a esteroide em pacientes adultos transplantados de fígado	TG 1,5 mg/kg por 4 dias	Mediana: 65,5 (4,3-101,7) meses	Alto Série de casos retrospectiva



Bijleveld et al. 1996 ⁽⁵²⁾	Série de casos retrospectivo	Avaliar os resultados a longo prazo e a segurança da TG no tratamento de pacientes adultos com rejeição aguda resistente a esteroides.	TG 4 mg/kg, em 5 doses, dia sim, dia não.	Mínimo de 6 meses	Alto Série de casos retrospectiva
---------------------------------------	------------------------------	--	---	-------------------	--------------------------------------

TG: timoglobulina; LHF: linfocitose hemofagocítica; HCV: vírus da hepatite C; OKT3: muromonabe.

Tabela 28 – Características dos pacientes e desfechos apresentados nos estudos avaliando a timoglobulina nos casos de resistência à primeira opção de tratamento na rejeição aguda no pós-transplante hepático.

Autor, ano	N pacientes	Idade, mediana (variação)	% sexo masculino	Tempo entre transplante e rejeição	Desfechos por paciente	Valor p	Desfechos de segurança
Amir et al. 2016 ⁽⁴⁸⁾	4	Mínimo 8 meses, Máximo 7 anos e 5 meses	1/4	Mediana 31 dias Mínimo 16 dias Máximo 348 dias	1) TMO, seguido de nova rejeição, sepse e óbito em 8 meses 2) Recorrência seguida de sepse e óbito em 1,5 meses 3) Recorrência seguida de sepse e óbito em 14 meses 4) Vivo em 16 meses	NR	NR
Lee et al. 2016 ⁽⁵³⁾	11	52 (9-66)	7 (53,6)	Mínimo: 7 dias Máximo: 446 dias	AST (UI/L) Início: 138 (45–406) 1 dia Pós TG: 63 (15–152) 1 mês pós TG: 25 ALT (UI/L) Início: 327 (57–486) 1 dia Pós TG: 70 (32–233) 1 mês pós TG: 41	0,013 0,038 0,006 0,004	Reativação de HCV: 1 Infecção por CMV: 3



Autor, ano	N pacientes	Idade, mediana (variação)	% sexo masculino	Tempo entre transplante e rejeição	Desfechos por paciente	Valor p	Desfechos de segurança
					Cont. linfócitos Início: 390 (210–900) 1 dia pós TG: 190 (40–540) %CD3 Início: 77.3 (47.7–87.2) 1 dia pós: 7.4 (0.0–93.4) Bilirrubina mediana total (mg/dL) Início: 6,5 1 mês pós TG: 1,8 Sobrevida do enxerto SRAR 1 ano: 90,9% 3 anos: 68,2% SSAR 1 ano: 95,7% 3 anos: 85,8,2%	0,022 0,017 0,041 0,594 p/ SRAR vs. SSAR	
Benjamin et al. 2014 ⁽⁵¹⁾	32 (17 TG)	Média (DP) TG: 49,1 (2,3) OKT3: 50,1 (7,9)	NR	Média (DP) TG: 46 (403) dias OKT3: 11 (378) dias	ALT (UI/L) TG Início: 262 Final trat.: 68 OKT3 Início: 241 Final trat.: 53 Bilirrubina média (DP) total (mg/dL) TG	NS entre grupos	NR



Autor, ano	N pacientes	Idade, mediana (variação)	% sexo masculino	Tempo entre transplante e rejeição	Desfechos por paciente	Valor p	Desfechos de segurança
					Início: 9,6 (5,4) Final trat.: 3,8 (3,2) OKT3 Início: 7,7 (7,3) Final trat.: 2,0 (1,7) Sobrevida TG 1 ano: 82% 2 anos: 77% 5 anos: 64% OKT3 1 ano: 80% 2 anos: 73% 5 anos: 67% Perda de enxerto TG: 4 (23,5%) OKT3: 4 (26,8)		
Aydogam et al. 2010 ⁽⁵⁰⁾	12 (8 crianças)	Média (DP) 16,08 (12,1)	7 (58,3)	Média (DP) 73,58 (59,24) dias	Bilirrubina média (DP) total (mg/dL) Início: 11,99 (9,16) Final trat.: 2,26 (2,18) AST (UI/L), média (DP) Início: 180,50 (120,66) Final trat.: 44,75 (27,49) ALT (UI/L), média (DP) Início: 287,16 (221,39)	NR	Mais comum: Febre: 4 episódios



Autor, ano	N pacientes	Idade, mediana (variação)	% sexo masculino	Tempo entre transplante e rejeição	Desfechos por paciente	Valor p	Desfechos de segurança
					Final trat.: 56,58 (34,18)		
Schmitt et al. 2010 ⁽⁵⁴⁾	20	Mediana (variação): 48,3 (14,3–71,7)	15 (75)	NR	AST (UI/L), média Início: 172 Pós-TG: 34 ALT (UI/L), média Início: 350 Pós-TG: 50 Bilirrubina média total (mg/dL) Início: 9,1 Pós-TG: 1,3 Sobrevida pós-TG: 85% Recorrência em pacientes HCV+: 100%	<0,001 <0,001 0,005	Infecções: 6 episódios
Bijleveld et al. 1996 ⁽⁵²⁾	13 pacientes com SRAR	Mediana (variação): 38 (23-58)	3 (23)	Mediana (variação): 48 (11-142) dias	Bilirrubina total mediana (variação) (µmol/L) Início: 228 (70-520) 1 ano Pós TG: 18 (8-575) ALT (UI/L), mediana (variação) Início: 625 (256-1260) 1 ano Pós TG: 39 (12-915) Sobrevida: Paciente (2 anos): 83% Enxerto (2anos): 75% Risco relativo de rejeição crônica: 21,9 (em relação aos pacientes SSRA)	NR NR NR P <0,025	NR

TG: timoglobulina; LHF: linfocitose hemofagocítica; HCV: vírus da hepatite C; OKT3: muromonabe; TMO: transplante de medula óssea. SRAR: rejeição aguda resistente a esteroide; SSRA: rejeição aguda sensível a esteroide; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; NR: não reportado.



Tabela 29 – Descrição dos estudos avaliando o basiliximabe nos casos de resistência à primeira opção de tratamento na rejeição aguda no pós-transplante hepático.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Tempo de seguimento	Risco de viés
Shigeta et al. 2014 ⁽⁵⁵⁾	Série de casos prospectiva	Avaliar os desfechos de eficácia e segurança do uso de basiliximabe em uma população pediátrica com rejeição aguda resistente a esteroide e falha hepática aguda.	BASI 10 mg 2x dia, nos dias 0 e 4	Variando de 2 a 51 meses	Alto Série de casos
Aw et al. 2003 ⁽⁴⁹⁾	Série de casos prospectiva	Avaliar os desfechos de eficácia do basiliximabe como terapia de resgate para rejeição aguda esteroide-resistente em crianças que fizeram transplante hepático	BASI 10 mg p/ crianças < 30 kg; e BASI 20 mg p/ crianças ≥ 30 kg	Mediana (variação): 22 (5-32) meses	Alto Série de casos

BASI: basiliximabe.



Tabela 30 – Características dos pacientes e desfechos apresentados nos estudos avaliando a timoglobulina nos casos de resistência à primeira opção de tratamento na rejeição aguda no pós-transplante hepático.

Autor, ano	N pacientes	Idade, mediana (variação)	% sexo masculino	Tempo entre transplante e rejeição	Desfechos por paciente	Valor p	Desfechos de segurança
Shigeta et al. 2014 ⁽⁵⁵⁾	7	10 (6-12) meses	5 (71,4)	NR	Sobrevida: 100% (avaliada após 31,5 dias – tempo mediano de alta hospitalar. Aparentemente os valores de AST, ALT e bilirrubina total de normalizaram, porém não são mostrados dados numéricos.		Infecção por CMV: Até duas semanas pós BASI: 6/7
Aw et al. 2003 ⁽⁴⁹⁾	7	22 (7 meses a 12 anos) meses	2 (28,6)	Mediana (variação): 30 dias (8 dias a 23 meses)	AST (UI/L), mediana (variação) * Início: 249 (63-768) Pós-BASI: 53 (31-262) 3 crianças normalizaram os níveis de AST após BASI	0,042	2 (28,6%) CMV positivos



Autor, ano	N pacientes	Idade, mediana (variação)	% sexo masculino	Tempo entre transplante e rejeição	Desfechos por paciente	Valor p	Desfechos de segurança
					Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$), mediana (variação)		
					*	0,128	
					Início: 62 (39-315)		
					Pós-BASI: 20 (4-279)		
					5 crianças normalizaram os níveis de AST após BASI		

*Valores não informados no estudo e calculados por nós (os testes estatísticos foram calculados por teste de wilcoxon); AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.



Com base na interpretação das evidências provenientes dos estudos incluídos, na graduação da qualidade da evidência e no consenso do GE em relação à direção (a favor ou contra) e força da recomendação (forte ou condicional), a seguinte recomendação foi definida no PCDT:

“Quando a rejeição é corticoresistente recomenda-se a utilização da preparação anti-linfocitárias timoglobulina. Pode-se também associar micofenolato de mofetila/sódico”.

(GRADE: recomendação condicional; qualidade da evidência: muito baixa)

OBS: com base nas evidências, não foi possível recomendar o uso do basiliximabe na rejeição corticoresistente.

Questão de Pesquisa 8: Qual a eficácia e a segurança dos inibidores de mTOR sirolimo e everolimo no tratamento de rejeição aguda resistente a terapia com esteroides em crianças que realizaram transplante hepático?

1) Estratégia de busca

Medline via Pubmed

(((((("Sirolimus"[Mesh] OR sirolimus OR Rapamycin)) OR ("Everolimus"[Mesh] OR everolimus))) AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR liver transplantation)) AND (steroid-resistant OR steroid resistant)

Data de acesso: 01/12/2017

Total: 20 referências

EMBASE



(('rapamycin'/exp OR 'rapamycin' OR 'sirolimus'/exp OR 'sirolimus' OR 'everolimus'/exp OR 'everolimus') AND [embase]/lim) AND (('liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation') AND [embase]/lim) AND (('steroid-resistant' OR 'steroid resistant') AND [embase]/lim)

Data de acesso: 01/12/2017

Total: 32 referências

2) Seleção das evidências

Foram recuperadas ao todo 52 referências, de acordo com as estratégias de busca acima, sendo 20 na MEDLINE e 32 no Embase. Treze referências duplicadas foram retiradas, restando 39 estudos a serem analisados por meio da leitura de títulos e resumos. Nove referências foram selecionadas a partir da leitura de títulos e resumos, das quais sete foram excluídas pelos seguintes motivos: 1) cinco por não avaliarem especificamente a rejeição aguda resistente a esteroide; 2) um por não mostrar resultados específicos de sirolimo e everolimo e 3) um por avaliar paciente com transplante renal/hepático com a presença da rejeição no rim. Dessa forma, dois estudos (56, 57) foram incluídos, os dois analisando sirolimo.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

As Tabelas 23 e 24 exibem, respectivamente, as características dos estudos incluídos e as informações sobre os participantes e desfechos.



Tabela 31 – Principais características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Desenho do estudo	População e objetivo	Detalhes da intervenção	Tempo de seguimento	Risco de viés
Demirag et al. 2009 ⁽⁵⁶⁾	Relato de caso	Um paciente adulto, sexo masculino, com rejeição aguda resistente a esteroides e a Timoglobulina, o qual passou por transplante hepático devido a HCV. Objetivo: tratamento de rejeição aguda em receptores de fígado.	Sirolimo 2 mg/d (manter os níveis séricos entre 12 e 20 ng/mL)	6 meses	Alto: relato de caso
Llado et al. 2009 ⁽⁵⁷⁾	Série de casos retrospectiva	Descrever a experiência do uso de SRL para controle de SRAR (5 pacientes) e de rejeição ductopenica (8 pacientes) em pacientes adultos com insuficiência renal e que realizaram transplante hepático	Sirolimo 0,05-0,08 mg/kg (dose média de 3,8 mg/d)	Mediana de 6 meses	Alto: relato de caso

SRL: sirolimo; SRAR: rejeição aguda resistente a esteroides; HCV: vírus da hepatite C.



Tabela 32 – Principais desfechos de eficácia e segurança mostrados pelos estudos incluídos.

Autor, ano	N	Idade	Sexo masc., n (%)	Desfechos por paciente	Valor p	Desfechos de segurança
Demirag et al. 2009 ⁽⁵⁶⁾	1	26	1 (100)	Bilirrubina total (mg/dL): Início: 13 14 dias pós SRL: 2 AST (UI/L): Início: 18 14 dias pós SRL: 39 ALT (UI/L): Início: 15 14 dias pós SRL: 60	NR	Nenhum efeito adverso significativo por mais de seis meses após SRL
Llado et al. 2009 ⁽⁵⁷⁾	13	Média (DP): 55 (13)	9 (69,2)	Completa resolução da rejeição: 6/13 (46,2%) Valores séricos pré-conversão ao SRL (respondentes vs. Não respondentes) Bilirrubina, µmol/L, média (DP): 210 (205) vs. 554 (159) Clearance creatinina, mL/min, média (DP): 37 (11) vs. 25 (11) Valores séricos pós-conversão ao SRL (respondentes vs.	0,07 0,09	77% sofreram algum evento adverso: 8 (61,5%) anemia; 4 (30,8%) infecção.



Autor, ano	N	Idade	Sexo masc., n (%)	Desfechos por paciente	Valor p	Desfechos de segurança	
				Não respondentes)			
				Clearance creatinina, mL/min, média (DP): 11 (1,8) vs.			
				7,5 (3,3)	0,03		
SRL:	sirolimo;	AST:	aspartato aminotransferase;	ALT:	alanina aminotransferase;	DP: Desvio padrão;	NR: Não relatado.



Com base nas evidências, não foi possível recomendar o uso dos mTOR sirolimo e everolimo no tratamento de rejeição aguda resistente a terapia com esteroides em crianças que realizaram transplante hepático

Com base na interpretação das evidências provenientes dos estudos incluídos, na graduação da qualidade da evidência e no consenso do GE em relação à direção (a favor ou contra) e força da recomendação (forte ou condicional), a seguinte recomendação foi definida no PCDT:

“Quando a rejeição é corticoresistente recomenda-se a utilização da preparação anti-linfocitárias timoglobulina. Pode-se também associar micofenolato de mofetila/sódico”.

(GRADE: recomendação condicional; qualidade da evidência: muito baixa)

Questão de Pesquisa 9: Quais são as opções de tratamento farmacológico na rejeição crônica?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Liver Transplantation"[Mesh] OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting* OR hepatic grafting))) AND ("Graft Rejection"[Mesh] OR chronic transplant rejection OR Graft Rejection* OR Transplant Rejection OR Transplantation Rejections))) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh] OR children OR teen* OR youth* OR pediatric*)) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR Pharmacotherapy OR Pharmacotherapies OR pharmacological treatment)

Total: 625

Data de acesso: 15/08/2017

**EMBASE:**

'liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation' AND ('graft rejection'/exp OR 'graft rejection') AND ('pediatrics'/exp OR 'pediatrics') AND ('drug therapy'/exp OR 'drug therapy') AND [embase]/lim

Total: 515

Data de acesso: 16/08/2017

2) Seleção das evidências

A busca nas bases de dados resultou em 1140 referências (625 no MEDLINE e 515 no EMBASE). Após remoção das 56 duplicadas, 1084 referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Vinte e quatro referências foram avaliadas na íntegra, sendo 18 excluídas nessa etapa, principalmente por não avaliar a condição de rejeição crônica, ou incluírem população adulta. Foram incluídas seis publicações referentes a cinco estudos que apresentaram intervenções farmacológicas para rejeição crônica em pacientes pediátricos pós transplante hepático⁽⁵⁸⁻⁶³⁾, um deles avaliando população com rejeição crônica e mista⁽⁶³⁾.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A Tabela 25 descreve a população e estudos apresentando opções de tratamento farmacológico na rejeição crônica. A Tabela 26 apresenta os tratamentos e desfechos na rejeição crônica em pacientes pós transplante hepático.



Tabela 33 – Descrição da população e estudos apresentando opções de tratamento farmacológico na rejeição crônica.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	N	Idade	% sexo masculino	Tipo de tx	Tempo até rejeição	Tempo de seguimento	Perda de seguimento	Risco de viés
Egawa et al. 1994 ⁽⁵⁸⁾	Estudo observacional (Série de casos prospectiva)	Avaliar eficácia e segurança da conversão para TAC após falha da imunossupressão (total de 31 pacientes, sendo 8 pacientes por rejeição crônica) com ciclosporina em pacientes pediátricos pós-tx hepático	8	1) 8 anos 2) 15 anos 3) 3 meses 4) 4 anos 5) 2 anos 6) 13 meses 7) 13 anos 8) 6 meses	NR	NR	1) 16 meses 2) 32 meses 3) 44 dias 4) 12 meses 5) 12 meses 6) 1 mês 7) 34 meses 8) 18 dias	Média 10 meses (2-25)	0	Alto Série de casos para avaliar eficácia
Jain et al. 2003 ^(59,60)	Estudo observacional prospectivo	Examinar a incidência de rejeição crônica comprovada por biópsia no tx hepático primário em população pediátrica em com TAC	166	5,9 (2,9)	95/166 (57)	DDoador cadavérico: 100%	NR	9,0 anos (7,4–10,4)	NR	Moderado Não foram realizadas comparações por tipo de tratamento. Estudo descritivo



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	N	Idade	% sexo masculino	Tipo de tx	Tempo até rejeição	Tempo de seguimento	Perda de seguimento	Risco de viés
McDiarmid et al. 1993 ⁽⁶¹⁾	Estudo observacional (série de casos prospectiva), multicêntrico	Avaliar o efeito da conversão da imunossupressão para TAC em população adulta e pediátrica com rejeição aguda ou crônica (Apenas os dados referentes à rejeição crônica serão relatados)	12, sendo 8 adultos e 4 crianças	Adultos: 43,6 (3,8) Crianças: 5,5 (1,0)	NR	R	522 dias (528)	181 dias (77)	NR	Alto Não há descrição de variáveis de base dos participante. As análises não foram ajustadas. Os dados não foram estratificados entre população adulta e pediátrica
Riva et al. 2006 ⁽⁶²⁾	Estudo observacional (Série de casos retrospectiva)	Avaliar a evolução clínica, características e resposta ao tratamento de pacientes pediátricos pós-tx ortotópico que evoluem com rejeição crônica (n=13) ou hepatite	13	NR	NR	Ortotópico	45,7 meses (39,3)	NR	0	Alto Série de casos para avaliar eficácia



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	N	Idade	% sexo masculino	Tipo de tx	Tempo até rejeição	Tempo de seguimento	Perda de seguimento	Risco de viés
		autoimune (n=9)								
Winkler et al. 1993 ⁽⁶³⁾	Estudo observacional (não é possível determinar se prospectivo ou retrospectivo)	Avaliar o efeito da conversão de tratamento de ciclosporina para TAC em população adulta e pediátrica com rejeição aguda ou crônica (Apenas os dados referentes à rejeição crônica serão relatados)	19, sendo 7 com rejeição mista e 12 em rejeição	Crianças <16 anos (NR) Adultos: NR (17-66)	NR	NR	NR	9 meses (0,2-30)	NR	Alto: Não há descrição de variáveis de base dos participantes. As análises não foram ajustadas. Não é possível determinar se coleta de dados foi prospectiva ou retrospectiva. Os dados não foram estratificados entre população adulta e pediátrica



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	N	Idade	% sexo masculino	Tipo de tx	Tempo até rejeição	Tempo de seguimento	Perda de seguimento	Risco de viés
			ção							
			crôn							
			ica							
			avan							
			çada							

N: número de pacientes; TAC: tacrolimo; NR: não reportado; tx: transplante. Quando não especificado dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou mediana (mínimo-máximo) ou n/N(%).



Tabela 34 – Descrição dos tratamentos e desfechos na rejeição crônica.

Autor, ano	Tratamento prévio á rejeição	Detalhes da Intervenção para rejeição crônica	Desfechos de Eficácia Intervenção	Desfechos de Segurança Intervenção
Egawa et al. 1994 ⁽⁵⁸⁾	CsA + predinisona	TAC IV 0,025 mg/kg/12h ou VO 0,15 mg/kg/12h, dose ajustada de acordo com resposta clínica, toxicidade e níveis plasmáticos entre 0,2 a 2 ng/mL	1) Vivo; com normalização da função hepática 2) Vivo após re-tx; com alteração da função hepática 3) Óbito (arritmia) 4) Óbito (re-tx) 5) Vivo; com normalização da função hepática 6) Óbito (asfixia) 7) Vivo; com melhora parcial da função hepática 8) Vivo; com melhora parcial da função hepática	NR
Jain et al. 2003 ^(59,60)	13/141(9%) dos pacientes sem imunossupressão; 97/141 (70%) em	Apenas 3 pacientes apresentaram rejeição crônica:	Incidência de rejeição crônica comprovada por biópsia: 4/166 (2,4)	NR



Autor, ano	Tratamento prévio á rejeição	Detalhes da Intervenção para rejeição crônica	Desfechos de Eficácia Intervenção	Desfechos de Segurança Intervenção
	monoterapia com TAC; 25/141 (18%) em terapia dupla; 6/141 (4%) em terapia tripla. TAC (n=97): 3,5 (3,1) mg/dia Prednisona (n =30): 6,0 (4,3) mg/dia Azatioprina (n=4): 40 (28) mg/dia Micofenolato de mofetila (n=5), 400 (417) mg/dia	1) redução de dose de TAC em 50% por 10 meses; 2) descontinuação de TAC por 11 meses; 3) descontinuação de TAC por 2 meses		
McDiarmid et al. 1993 ⁽⁶¹⁾	CsA, altas doses de esteróides ou qualquer outro agente imunossupressor	Após 24h da descontinuação do agente imunossupressor prévio, duas doses de TAC (0,075 mg/kg) IV em 12h. 12h após TAC VO (0,15 mg/kg) a cada 12h + prednisona (15-20 mg/dia em adultos e 0,3 mg/kg/dia em crianças). Após ocorrência de neuro e	Sobrevida do enxerto: 50% Sobrevida global: 66,7% Mortalidade: 4/12 (33) Ausência de resposta: 2/12 (16,6)	Nefrotoxicidade: Redução de pelo menos 50% na TFG: 6/10 (60) Diálise: 2/27 (7,4) Hipertensão: 1/27 (3,7) Neurotoxicidades: Insônia: 4/27 (14,8) Cefaleia: 6/27 (22) Outras:



Autor, ano	Tratamento prévio á rejeição	Detalhes da Intervenção para rejeição crônica	Desfechos de Eficácia Intervenção	Desfechos de Segurança Intervenção
		<p>nefrotoxicidade, o protocolo foi alterado para: doses orais iniciais entre 0,05 mg/kg a 0,15 mg/kg em 12 h.</p> <p>Os pacientes que necessitaram de TAC IV receberam apenas 0,025mg/kg por 12 h como infusão contínua</p>		<p>Anorexia: 6/27 (22)</p> <p>Mialgia: 3/27 (11)</p> <p>Malignidade: 1/27 (3,7)</p> <p>Infecção hepatite B: 1/27 (3,7)</p>
Riva et al. 2006 ⁽⁶²⁾	CsA (n=11) TAC (n=2)	<p>Aumento de dose de CNI (n=8)</p> <p>Troca de CsA para TAC (n=7)</p> <p>Introdução de esteróide/azatioprina (n=3)</p> <p>CNI + esteróide/azatioprina (n=5)</p>	<p>Normalização da função hepática em mediana 7,3 meses (mínimo 0,7; máx 27,6): 9/13</p> <p>Melhora da função hepática: 4/13</p> <p>Rejeição ductopênica crônica: 2/13</p>	NR
Winkler et al. 1993 ⁽⁶³⁾	CsA	<p>Adultos: dose inicial IV de 0,10 mg/kg de no 1° dia, seguida de uma dose oral de 0,20</p>	<p>Resposta completa (normalização da função hepática):</p> <p>Rejeição mista: 3/7 (43)</p>	<p>Toda a coorte (n=37)</p> <p>Tremor: 70%</p> <p>Nefrotoxicidade: 60%</p>



Autor, ano	Tratamento prévio á rejeição	Detalhes da Intervenção para rejeição crônica	Desfechos de Eficácia Intervenção	Desfechos de Segurança Intervenção
		mg/kg/dia. Crianças: doses iniciais entre 0,075 e 0,15 mg/kg/dia IV administrado como infusão contínua ao longo de 24h, seguido de dose oral de 0,15-0,30 mg/kg/dia (2x/dia). Em 17 dos 19 pacientes com rejeição crônica, esteróides foram administrados antes do tratamento com TAC; 2 pacientes também receberam 7 dias de OKT3.	Rejeição crônica: 4/12 (33) Resposta parcial (redução dos níveis de transaminases e manutenção de bilirrubina): Rejeição mista: 1/7 (14,3) Rejeição crônica: 2/12(16,6) Ausência de resposta: Rejeição mista: 3/7 (42,9) Rejeição crônica: 6/12(50) Sobrevida global: Rejeição mista: 71,4% Rejeição crônica:66,6% Sobrevida do enxerto: Rejeição mista: 71,4% Rejeição crônica: 25%	Hipertensão: 23,3% DM: 20,0%

CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo; IV: intravenoso; VO: via oral; tx: transplante; NR: não reportado; TFG: taxa de filtração glomerular; CNI: inibidor de calcineurina; DM: diabetes mellitus. Quando não especificado dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou mediana (mínimo-máximo) ou n/N(%).



Com base na interpretação das evidências provenientes dos estudos incluídos, na graduação da qualidade da evidência e no consenso do GE em relação à direção (a favor ou contra) e força da recomendação (forte ou condicional), a seguinte recomendação foi definida no PCDT:

“As opções terapêuticas para o tratamento da rejeição crônica consistem em utilizar níveis séricos maiores de imunossuppressores (em geral tacrolimo), conversão para diferentes imunossuppressores (de ciclosporina para tacrolimo) e/ou adição de outros imunossuppressores (micofenolato)”

(GRADE: recomendação condicional a favor; qualidade da evidência: muito baixa).

“Os pacientes pediátricos respondem relativamente bem ao aumento das doses dos imunossuppressores, e/ou adição de outros imunossuppressores (micofenolato). A falta de resposta indica a necessidade de retransplante. Não foram identificados estudos para o tratamento para a rejeição crônica. A literatura apresentada para a questão (ANEXO) refere-se à prática clínica anterior, quando a ciclosporina era utilizada como primeira linha de tratamento.”

Questão de Pesquisa 10: Quais são as interações medicamentosas entre os imunossuppressores objetos desse PCDT e Anticonvulsivantes; Inibidores da bomba de próton; Antibióticos; Antifúngicos; e anti-inflamatórios?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Liver Transplantation"[Mesh] OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting* OR hepatic grafting)) AND (("Immunosuppression"[Mesh] OR Immunosuppression* OR Anti-Rejection Therap* OR Antirejection Therap* OR immunosuppressive drugs))) AND ("Drug Interactions"[Mesh] OR Drug Interaction)

Total: 337 referências

Data de acesso: 15/08/2017



EMBASE:

'liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation' AND ('immunosuppressive treatment'/exp OR 'immunosuppressive treatment') AND ('drug interaction'/exp OR 'drug interaction') AND [embase]/lim AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'anticonvulsive agent' AND [embase]/lim OR ('proton pump inhibitor'/exp OR 'proton pump inhibitor' AND [embase]/lim) OR ('antiinfective agent'/exp OR 'antiinfective agent' AND [embase]/lim) OR ('antifungal agent'/exp OR 'antifungal agent' AND [embase]/lim) OR ('analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp OR 'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents' AND [embase]/lim))

Total: 352 referências

Data de acesso: 16/08/2017

2) Seleção das evidências

A estratégia de busca resultou em 689 referências (337 no MEDLINE e 352 no EMBASE). Após a remoção de 44 referências duplicadas, 645 citações foram avaliadas por meio da leitura de título e resumo. Sessenta e nove publicações foram avaliadas na íntegra, sendo 62 excluídas nessa etapa, principalmente por não avaliar interações medicamentosas ou por avaliar interações medicamentosas em população adulta pós-transplante hepático. Adicionalmente, foi excluído um estudo avaliando interações em uma série de casos que incluiu apenas um caso de paciente pediátrico pós-transplante hepático e não descreveu o regime de imunossupressão utilizado. Ao final foram incluídos seis estudos avaliando interações medicamentosas em pacientes pediátricos pós-transplante hepático⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A Tabela 27 apresenta a descrição sumária dos estudos e interações medicamentosas relatadas entre imunossupressores e anticonvulsivantes, antifúngicos, antibióticos e anti-inflamatórios em pacientes pós-transplante hepático.



Tabela 35 – Estudos reportando interações medicamentosas em pacientes pediátricos pós-transplante hepático.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Interação descrita	N	Idade	Sexo masculino	Tempo de seguimento	Achados da interação
Dhawan et al. 1997 ⁽⁸⁴⁾	Relato de caso	Apresentar relato de caso de paciente de 9 anos pós-tx hepático e re-tx 6 meses após, que manteve níveis terapêuticos de TAC as custas da interação com fluconazol	TAC + fluconazol	1	9 anos	100%	12 meses após re-tx	Paciente apresentou falha em manter níveis terapêuticos com TAC, mesmo com aumentos de doses para até 60mg/dia, associada a piora da função hepática. Após introdução de fluconazol (100mg/dia), metabolismo de TAC foi inibido e níveis plasmáticos terapêuticos foram atingidos com doses 5mg 2x/dia VO em até 12 meses após re-tx



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Interação descrita	N	Idade	Sexo masculino	Tempo de seguimento	Achados da interação
Furlan et al. 1995 ⁽⁸⁵⁾	Série de casos	Descrever os resultados das interações entre TAC e eritromicina ou rifampicina em pacientes pediátricos pós-tx hepático que receberam TAC de resgate na rejeição	<p>Caso 1: TAC 4 mg 2x/dia + rifampicina 150 mg bid, 15 dias após, para prurido.</p> <p>Caso 2: TAC 1 mg bid + eritromicina 10 meses após, 500 mg tid para infecção pulmonar.</p> <p>Caso 3: TAC em terapia convencional + fenobarbital + eritromicina 500 mg tid por infecção por micobactéria</p>	13 pacientes monitorados, 3 sofreram reações de interação medicamentosas	<p>Caso 1: 10 anos</p> <p>Caso 2: 3 anos</p> <p>Caso 3: 7 anos</p>	2/3 (75%)	<p>Caso 1: NR</p> <p>Caso 2: 2 semanas após início da eritromicina</p> <p>Caso 3: NR</p>	<p>Caso 1: queda significativa nas concentrações de TAC.</p> <p>Caso 2: 5 dias após, a eritromicina foi descontinuada e exames revelaram sinais de toxicidade renal com aumento na azotemia e creatinina plasmática e aumento na concentração plasmática de TAC.</p> <p>Caso 3: aumento da concentração de TAC, insuficiência renal aguda com oligoanúria requerendo terapia com diuréticos.</p>



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Interação descrita	N	Idade	Sexo masculino	Tempo de seguimento	Achados da interação
Hickey et al. 2013 ⁽⁸⁶⁾	Relato de caso	Descrever os resultados farmacocinéticos de 3 abordagens diferentes para o tratamento de tuberculose latente em um caso tratado com TAC para imunossupressão pós-tx renal e hepático	Regime de imunossupressão: TAC, micofenolato de mofetila e metilprednisolona + rifampicina 10 mg/kg (3 meses após início da imunossupressão)	1	14 anos	100%	Paciente recebeu alta hospitalar 2 meses após início da rifampicina para tratamento ambulatorial durante mais 2 meses	Imediatamente pós administração da rifampicina, a concentração de TAC caiu drasticamente e as doses foram aumentadas. Após 10 dias de terapia com rifampicina, adicionou-se cetoconazol na tentativa de aumentar os níveis de TAC. O paciente desenvolveu insuficiência renal aguda, hipercalemia e intervalo QT prolongado. A rifampicina foi substituída por rifabutina 5 mg/kg.
Hurst et al. 2015 ⁽⁸⁷⁾	Série de casos	Explorar as relações entre altas concentrações de TAC e covariáveis, incluindo interações	TAC + nicardipina	4 casos	Caso 1: 1,4 anos Caso 2: 5,3 anos Caso 3:	3/4 (75%)	Caso 1: 16 dias pós-op Caso 2: 7 dias pós-op	Nicardipina está associada com concentrações supra-terapêuticas de TAC



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Interação descrita	N	Idade	Sexo masculino	Tempo de seguimento	Achados da interação
		medicamentosas, tempo de isquemia fria, duração da cirurgia e complicações antes e imediatamente pós-tx hepático			8,5 anos Caso 4: 8,7 anos			
Sheiner et al.1994 ⁽⁸⁸⁾	Série de casos	Descrever os resultados das interações entre TAC e ibuprofeno em 2 pacientes pós-tx hepático	Caso 1: TAC de resgate 6mg/2x dia e consumiu 4 comprimidos de ibuprofeno devido a dor abdominal Caso 2: TAC primário 5 mg bid + 3 comprimidos de 400 mg de ibuprofeno para	2 casos	Caso 1: 18 anos Caso 2: 17 anos	0/2 (0)	Caso 1: até alta hospitalar, após 4 sessões de hemodiálise Caso 2: 2 semanas	Caso 1: retorno ao hospital por fraqueza, confusão e anúria, internada em UTI, submetida à hemodiálise de emergência. TAC foi interrompido e administrado PGE1 Caso 2: Administrado ibuprofeno durante internação hospitalar e em 48h houve aumento significativo da creatinina e oligúria



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Interação descrita	N	Idade	Sexo masculino	Tempo de seguimento	Achados da interação
			cefaléia					
Wungwattana e Savic, 2017 ⁽⁸⁹⁾	Relato de caso	Apresentar relato de caso de interação de TAC com nafcilina em paciente com fibrose cística pós-tx hepático	TAC + nafcilina	1	13 anos	100%	Durante primeira internação de 10 dias + 5 dias pós-alta. Durante 14 dias da segunda internação	Paciente com doses estáveis (1,5mg 2x/dia VO) e níveis terapêuticos (alvo 3-5 ng/mL) de TAC antes de iniciar tratamento com nafcilina. Em duas internações nas quais nafcilina foi administrada por piora da função respiratória, níveis de TAC plasmáticos decresceram para <2,0ng/mL, mesmo com doses orais mantidas. Níveis de TAC retornaram aos valores normais após suspensão de nafcilina na alta hospitalar.

N: número de pacientes; tx: transplante; TAC: tacrolimo; VO: via oral; UTI: unidade de terapia intensiva; PGE1: prostaglandina E1.



Questão de Pesquisa 11: Qual a importância/necessidade de dosagem sérica de micofenolato?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept] OR mycophenolate OR mycophenolic acid morpholinoethyl ester OR Sodium Mycophenolate)) AND ("Drug Monitoring"[Mesh] OR therapeutic drug monitoring)) AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR liver transplantation)

Total: 125

Data: 15/08/2017

EMBASE:

'drug monitoring'/exp OR 'drug monitoring' AND ('liver graft'/exp OR 'liver graft' OR 'liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation') AND ('mycophenolate mofetil'/exp OR 'mycophenolate mofetil' OR 'mycophenolic acid'/exp OR 'mycophenolic acid') AND [embase]/lim

Total: 194 referências

Data: 06/08/2017

2) Seleção das evidências

As estratégias de busca resultaram em 319 referências (125 na MEDLINE e 194 na EMBASE). Após a remoção de trinta e seis referências duplicadas, 286 citações foram avaliadas por título e resumo. Vinte e nove publicações foram avaliadas na íntegra, sendo 22 estudos excluídos por avaliarem a importância da dosagem sérica do micofenolato em população adulta pós-transplante hepático. Ao final, sete publicações referentes a seis estudos foram consideradas elegíveis para responder à questão⁽⁶⁵⁻⁷¹⁾, um deles envolvendo população adulta e pediátrica⁽⁷¹⁾.



3) Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos avaliando a importância de dosagem sérica de micofenolato no pós-transplante hepático em pacientes pediátricos encontra-se na Tabela 28. A Tabela 29 apresenta as características dos participantes e períodos de determinação da dosagem sérica. A Tabela 30 apresenta os desfechos farmacocinéticos e variáveis que interferem nos níveis séricos de micofenolato.



Tabela 36 – Descrição dos estudos avaliando a importância de dosagem sérica de micofenolato no pós-transplante hepático de pacientes pediátricos.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes da cointervenção	Método de dosagem do MMF
Attard et al. 2008 ⁽⁶⁵⁾	Série de casos prospectiva (estudo de farmacocinética), multicêntrico	Validar uma estratégia de dosagem limitada de MPA em população pediátrica pós transplante hepático e avaliar a influência do TAC e Ciclosporina no metabolismo do MMF	1° centro (n=20) = 219 mg/dia 2° centro (n=21) = 285 mg/dia em pacientes que receberam TAC concomitante e 548 mg/dia em pacientes que receberam ciclosporina concomitante	1° centro (n=20) = todos em uso de TAC 2° centro (n=21) = 11 em uso de TAC e 10 em uso de CsA	HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho)
Aw et al. 2003 ^(66, 67)	Série de casos prospectiva (estudo de farmacocinética)	Avaliar o tempo para a melhor concentração (ASC) de MPA em pacientes pediátricos estáveis pós-tx hepático	MMF dose inicial 10 mg/kg/dia 2x/dia, aumentado até máximo de 1 g 2x/dia. Dose foi ajustada de acordo com presença de eventos adversos (leucopenia e diarreia)	TAC (n=2), TAC + prednisolona (n=9), CsA + prednisolona (n=10)	Enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT; Dade Behring; San Jose, CA) no Cobas Mira analyzer (Roche, Nutley, NJ)



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes da cointervenção	Método de dosagem do MMF
Barau et al. 2009 ⁽⁶⁸⁾	Série de casos prospectiva (estudo de farmacocinética)	Determinar a dose MMF requerida para atingir ASC 0-12h de concentração plasmática de MPA >30 mg h/L em pacientes pediátricos pós-tx hepático	MMF dose inicial mediana 300 mg/m ² 2x/dia (mín186; máx 554 mg/m ² 2x/dia) 1h após administração de CNI	TAC (n=13) ou CsA (n=2) 2 pacientes também receberam rifampin por prurido grave induzido por colestase em dose 40 mg (5,4 mg/kg/dia) ou 50 mg (2,8 mg/kg/dia) em 2 doses	MPA plasmático: método de cromatografia de fase reversa; a LiChrospher 100 RP 18 column (250mm x 4mm) e uma fase móvel consistindo de 45vol acetonitrile/55 vol orthophosphoric ácido buffer (10 mM, pH 2). Extração sólido-líquida foi realizada por meio das colunas Bond Elut, e MPA foi observada por detecção ultravioleta à 216nm. Limite de quantificação de 0,1mg/L.
Lobritto et al. 2007 ⁽⁶⁹⁾	Série de casos prospectiva (estudo de farmacocinética),	Avaliar a farmacocinética do MMF em combinação com CsA em população pediátrica pós-tx hepático estável e estimar a dose de MMF requerida para	MMF dose administrada: 138 mg (52,2) = 285 mg/m ² (81,1) = 12,9 mg/kg (3,32); 2x dia	CsA	Cromatografia líquida específica validada / espectrometria de massa



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes da cointervenção	Método de dosagem do MMF
	multicêntrico	ofertar concentrações de MPA similares às observadas em adultos			
Parant et al. 2009 ⁽⁷⁰⁾	Série de casos prospectiva (estudo de farmacocinética)	Monitorar os níveis de MMF em população pediátrica pós-tx hepático clinicamente estável e caracterizar os fatores que influenciam na variação de concentração plasmática	Dose inicial de 20 mg/kg por dia, sendo 10 em monoterapia e 10 em uso concomitante de TAC. Dose de manutenção: 431 mg/m ² por dia (189-833 mg/m ² /dia)	TAC doses não reportadas. Concentrações séricas: 6,3 µg/L (2-10,5)	Analizador Cobas Mira Plus
Tredger et al. 2004 ⁽⁷¹⁾	Série de casos prospectiva	Em população pediátrica pós-tx hepático: 1). Estabelecer um intervalo alvo de níveis plasmáticos que minimizam os eventos terapêuticos adversos, 2) definir fatores que influenciam as relações de concentração de MMF / MPA em receptores de	Dose inicial 5 mg/kg de peso corporal 2x/dia, aumento ao longo do tempo para 10 e 20 mg/kg 2x/ se tolerado ou necessário	Glicocorticóides (n=60), TAC (n=40) e CsA (n=22). Dezesete receberam azatioprina antes de iniciar o MMF	EMIT (enzyme multiplied immunoassay technique)



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo do estudo	Detalhes da Intervenção	Detalhes da cointervenção	Método de dosagem do MMF
		<p>enxerto de fígado adultos e pediátricos, 3) documentar as características do método de ensaio de rotina empregado, e 4) demonstrar se houve alguma justificativa econômica para o monitoramento de rotina de MPA. (Apenas os dados referentes à população pediátrica serão relatados e a maioria dos desfechos só foi avaliada em população adulta)</p>			

MMF: micofenolato de mofetil; MPA: ácido micofenólico; TAC: tacrolimo; CsA: ciclosporina; ASC: área sobre a curva; tx: transplante; CNl: inibidor de calcineurina.



Tabela 37 – Características dos pacientes incluídos nos estudos avaliando a importância de dosagem sérica de micofenolato no pós-transplante hepático de pacientes pediátricos.

Autor, ano	N	Idade em anos, mediana (Mínimo-Máximo)	% sexo masculino	Tipo de transplante	Tempo de transplante	Tempo do transplante ao início do tratamento com MMF	Períodos de determinação da concentração do MMF
Attard et al. 2008 ⁽⁶⁵⁾	41 pacientes	1° centro (n=20): 4,0 (0,5-17,2) 2° centro (n=21): 6,2 (1,2-16,5)	28/41 (68,3)	Cadavéricos e intervivos, NR as proporções	NR	NR	0, 20, 40, 75 minutos e 2, 4, 6 e 8 horas
Aw et al. 2003 ^(66, 67)	21	9,5 (2,1-15,3)	12/21	NR	Mediana 4,7 anos (mín 1,3; máx 11,4)	Tempo de tratamento com MMF >6 meses sem alterações de doses na última semana; mediana 30 meses (mín 9; máx 49)	0, 0,33, 0,67, 1,25, 2, 3,5, 5, e 7 horas após administração de MMF
Barau et al. 2009 ⁽⁶⁸⁾	15	8,3 (1,1-15,2)	8/15	Cadavérico: 3/15	Mediana 11 meses (mín 0,5; máx 88,0)	Tempo desde início do tratamento com MMF mediana 0,4 meses (0,2 -	0-12h (1 a cada hora)



Autor, ano	N	Idade em anos, mediana (Mínimo-Máximo)	% sexo masculino	Tipo de transplante	Tempo de transplante	Tempo do transplante ao início do tratamento com MMF	Períodos de determinação da concentração do MMF
						48)	
Lobritto et al. 2007 ⁽⁶⁹⁾	9 pacientes, sendo 8 incluídos nas análises	16 meses (9-60)	3/8 (37,5)	Doador vivo aparentado	NR	NR	0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0; 8,0 e 12 horas
Parant et al. 2009 ⁽⁷⁰⁾	20 pacientes e 34 mensurações	12 (1-18)	11/20 (55)	12 pediátricos, 6 adultos vivos, 2 adultos cadavéricos	88 meses (3-179)	27 meses (3-91)	1, 3 e 6 horas após administração de manhã
Tredger et al. 2004 ⁽⁷¹⁾	63	3,5 (0,3-19,5)	31/63 (49,2)	NR	NR	2,4 meses (0-129,9)	Entre 8 e 21 horas pós administração, por 25 meses

N: número de pacientes; NR: não reportado; MMF: micofenolato de mofetil. Quando não especificado dados foram apresentados como mediana (mínimo-máximo) ou n/(%).



Tabela 38 – Desfechos farmacocinéticos.

Autor, ano	Desfechos de farmacocinética	Correlações	Fatores avaliados que influenciaram nas concentrações
Attard et al. 2008 ⁽⁶⁵⁾	Mediana dos níveis de MPA: 1° centro (n=20) = 100% em uso concomitante de TAC: 24 mg/L (18-50) 2° centro (n=21) = 52,4% em uso concomitante de TAC: 29 (18-50) e 47,6% em uso concomitante de ciclosporina: 42 mg/L (22-54)	NR	Tipo de imunossupressor concomitante (TAC e CsA)
Aw et al. 2003 ^(66,67)	Tempo médio para concentração máxima de MPA: mediana 0,83 horas (mín 0,33; máx 3,5) Concentração plasmática MPA: Tempo 0: 0,36 a 3,7 mg/L Cmax: 2,8 a 39,99 mg/L ASC0-7: 9,3 a 80,3 mg/L.hr ASC0-12: 12,3 a 104,4 mg/L.hr	Correlação entre ASC0-7 e: Concentração plasmática em C0 (r=0,84), p<0,001 Concentração plasmática em C3 (r=0,87), p<0,001 Dose real de MMF (r=0,55), p<0,01, em vez de dose corrigida por peso corpóreo (r=0,29), p=0,2	Elevação de TGO sem evidência de rejeição reduziu os níveis de MPA: 0,77 vs. 1,76 mg/L, 7/21 pacientes; p=0,05 Pacientes tratados com CsA receberam doses absolutas de MMF maiores (mediana 500mg; mín 250; máx 1000 vs mediana 250mg; mín 65; máx 500; p=0,006)



Autor, ano	Desfechos de farmacocinética	Correlações	Fatores avaliados que influenciaram nas concentrações
Barau et al. 2009 ⁽⁶⁸⁾	Proporção de pacientes que necessitaram de ajuste de dose para MPA ASC >30 mg h/L: 14/15 Tempo mediano de pico de concentração de MPA: 1 hora após dosagem: (0,5-8) Pico rebote observado entre 4-12 horas em 5/15 (33%) dos pacientes Nos pacientes recebendo TAC: dose mediana inicial de 300 mg/m ² 2x/dia (186-554 mg/m ² 2x/dia, dose máx 1500 mg 2x/dia): MPA ASC0-12 foi <30 mg h/L em 11/13 pacientes	NR	NR
Lobritto et al. 2007 ⁽⁶⁹⁾	MPA-ASC 0-12h: 22,7 µg.h/mL (10,5) MPA-ASC0-12h normalizado para 600 mg/m ² : 47,0 µg.h/mL (21,8)	NR	NR
Parant et al. 2009 ⁽⁷⁰⁾	CO de MPA =0,97 mg/L (0,26-6,93 mg/L) ASC0-12h: 27 mg/h/L (17-79 mg/h/L) Proporção de pacientes que atingiram limiar terapêutico de 30 mg/h/L: 44%	Idade da criança e ASC0-6h: cs=0,45; (IC 95% 0,14-0,69), p<0,01 Idade da criança e ASC0-12h: cs=0,40; (IC 95% 0,07-0,65), p=0,02	As concentrações de MPA foram mais baixas apenas no subgrupo de pacientes <10 anos e que receberam o órgão de doador pediátrico



Autor, ano	Desfechos de farmacocinética	Correlações	Fatores avaliados que influenciaram nas concentrações
		MPA-C0 e ASC0-6h: $cs=0,75$; (IC 95% 0,56-0,87), $p=0,01$ MPA-C0 e ASC0-6h em crianças de 3 a 10 anos: $cs=0,68$; (IC 95% 0,17-0,90), $p=0,02$ MPA-C0 e ASC0-6h em crianças de >10 anos: $cs=0,79$; (IC 95% 0,49-0,93), $p<0,01$	
Tredger et al. 2004 ⁽⁷¹⁾	Proporção de população pediátrica que sofreu variabilidade interpaciente: 62,5%	NR	Idade, co-medicações

MPA: ácido micofenólico; TAC: tacrolimo; NR: não reportado; CsA: ciclosporina; $C_{m\acute{a}x}$: concentração máxima; ASC: área sobre a curva 0-7: área sobre a curva entre 0 e 7 horas; ASC 0-12: área sobre a curva entre 0 e 12 horas; C0: concentração plasmática medida em tempo 0; C3: concentração plasmática medida em 3 horas; MMF: micofenolato de mofetil; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; IC95%: intervalo de confiança de 95%.



Com base na interpretação das evidências provenientes dos estudos incluídos, na graduação da qualidade da evidência e no consenso do GE em relação à direção (a favor ou contra) e força da recomendação (forte ou condicional), a seguinte recomendação foi definida no PCDT:

“Apesar de não ser prática clínica no Brasil, as evidências disponíveis demonstram benefícios com a monitorização de ácido micofenólico, para manutenção de níveis terapêuticos adequados”

(GRADE: recomendação condicional a favor; qualidade da evidência: moderada).



Referências

1. Dhawan A. Immunosuppression in pediatric liver transplantation: Are little people different?. *Liver Transplantation*. 2011;17(Supl 3):S13-9.
2. Jadowiec CC TT. Liver transplantation: Current status and challenges. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(18):4438.
3. Miloh T BA, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, Sanchez C, Bulut P, Goss J,. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transplantation*. 2017;23(2):244-56.
4. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(5):820-6.
5. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XXI. No 4. 2015.
6. Neto JS, Pugliese R, Fonseca EA, Vincenzi R, Pugliese V, Candido H, et al. Four hundred thirty consecutive pediatric living donor liver transplants: variables associated with posttransplant patient and graft survival. *Liver Transplantation*. 2012;18(5):577-84.
7. Tannuri AC, Gibelli NE, Ricardi LR, Santos MM, Maksoud-Filho JG, Pinho-Apezato ML, et al. Living related donor liver transplantation in children. *Transplantation proceedings* 2011;43(1):161-4.
8. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplantation*. 2013;19(8):798-825.
9. Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(9):2165-71.
10. Coelho T, Tredger M, Dhawan A. Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. *Pediatric transplantation*. 2012;16(2):106-22.
11. Malat G, Culkun C. The ABCs of Immunosuppression: A Primer for Primary Care Physicians. *Medical Clinics*. 2016;100(3):505-18.



12. Thangarajah D, O'Meara M, Dhawan A. Management of acute rejection in paediatric liver transplantation. *Pediatric Drugs*. 2013;15(6):459-71.
13. Fenkel JM, Halegoua-DeMarzio DL. Management of the Liver Transplant Recipient: Approach to Allograft Dysfunction. *Medical Clinics*. 2016;100(3):477-86.
14. Ng VL, Fecteau A, Shepherd R, Magee J, Bucuvalas J, Alonso E, et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American multicenter registry. *Pediatrics*. 2008;122(6):e1128-35.
15. Schünemann H BJ, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. . Cochrane Collaboration. 2013.
16. Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R, Group SR. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(9):2165-71.
17. VL N, A F, R S, J M, J B, E A, et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American multicenter registry. *Pediatrics*. 2008;122(6):e1128-35.
18. Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(10):2816-35.
19. Venturi C, Sempoux C, Bueno J, Ferreres Pinas JC, Bourdeaux C, Abarca-Quinones J, et al. Novel Histologic Scoring System for Long-Term Allograft Fibrosis After Liver Transplantation in Children. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(11):2986-96.
20. McDiarmid SV BR, Ascher NL, Burdick J, D'alessandro AM, Esquivel C, Kalayoglu M, Klein AS, Marsh JW, Miller CM. FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the US Multicenter Trial. *Transplantation*. 1995;59(4):530-6.
21. Kelly D JP, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, Gridelli B, Boillot O, Manzanares J, Reding R. . Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. . *The Lancet*. 2004;364(9439):1054-61.



22. McAlister VC HE, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Glud LL. Cyclosporin versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(7):1578-85.
23. Spada M, Petz W, Bertani A, Riva S, Sonzogni A, Giovannelli M, et al. Randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(8):1913-21.
24. Ganschow R, Broering DC, Stuerenburg I, Rogiers X, Hellwege HH, Burdelski M, et al. First experience with basiliximab in pediatric liver graft recipients. *Pediatric Transplantation*. 2001;5(5):353-8.
25. Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, Von Hugo A, Rogiers X, Burdelski M, et al. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric Transplantation*. 2005;9(6):741-5.
26. Ganschow R, Lyons M, Grabhorn E, Venzke A, Broering DC, Rogiers X, et al. Experience with Basiliximab in pediatric liver graft recipients. *Transplantation Proceedings*. 2001;33(7-8):3606-7.
27. Gras JM, Gerkens S, Beguin C, Janssen M, Smets F, Otte JB, et al. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008;14(4):469-77.
28. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9401):2068-70.
29. Benitez CE, Puig-Pey I, Lopez M, Martinez-Llordella M, Lozano JJ, Bohne F, et al. ATG-Fresenius treatment and low-dose tacrolimus: results of a randomized controlled trial in liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(10):2296-304.
30. Bogetti D, Jarzembowski TM, Sankary HN, Manzelli A, Knight PS, Chejfec G, et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury can be modulated with thymoglobulin induction therapy. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(1):404-6.
31. Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, Manzelli A, Knight PS, Thielke J, et al. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clinical Transplantation*. 2005;19(4):507-11.



32. Boillot O, Seket B, Dumortier J, Pittau G, Boucaud C, Bouffard Y, et al. Thymoglobulin induction in liver transplant recipients with a tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid immunosuppressive regimen: A five-year randomized prospective study. *Liver Transplantation*. 2009;15(11):1426-34.
33. Casciato PC, Marciano S, Galdame OA, Villamil AG, Bandi JC, De Santibañes E, et al. Short-term, low-dose thymoglobuline: The best option to spare calcineurin inhibitors in liver transplant recipients with renal failure? *Transplantation*. 2010;90:36.
34. Eason JD, Loss GE, Blazek J, Nair S, Mason AL. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: Results of a prospective randomized trial. *Liver Transplantation*. 2001;7(8):693-7.
35. Eason JD, Nair S, Cohen AJ, Blazek JL, Loss GE, Jr. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy. *Transplantation*. 2003;75(8):1396-9.
36. Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Olivera-Martinez MA, Grant WJ, Mercer DF, Baojjang C, Langnas A, et al. Impact of Anti-Thymocyte Globulin During Immunosuppression Induction in Patients with Hepatitis C After Liver Transplantation. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;59(11):2804-12.
37. Grant W, Botha J, Mercer D, Olivera-Martinez M, McCashland T, Langnas A. A randomized, single-center trial comparing thymoglobulin (TG) induction therapy and delayed initiation of tacrolimus to no induction with immediate initiation of tacrolimus in liver transplant (LT) recipients to assess the impact on renal function. *American Journal of Transplantation*. 2012;12:539.
38. Langrehr JM, Nussler NC, Neumann U, Guckelberger O, Lohmann R, Radtke A, et al. A prospective randomized trial comparing interleukin-2 receptor antibody versus antithymocyte globulin as part of a quadruple immunosuppressive induction therapy following orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1997;63(12):1772-81.
39. Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM, Neumann U, Gebhardt A, Pratschke J, et al. Quadruple tacrolimus-based induction therapy including azathioprine and ALG does not significantly improve outcome after liver transplantation when compared with standard induction with tacrolimus and steroids: results of a prospective, randomized trial. *Transplantation*. 2000;69(11):2343-53.



40. Miloh T BA, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, Sanchez C, Bulut P, Goss J. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transplantation*. 2017;23(2):244-56.
41. Bilbao I, Salcedo M, Gomez MA, Jimenez C, Castroagudin J, Fabregat J, et al. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(8):1056-65.
42. Gomez-Camarero J SM, Rincon D, Iacono OL, Ripoll C, Hernando A, Sanz C, Clemente G, Banares R. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. *Transplantation*. 2007;84(6):786-91.
43. Herden U, Galante A, Fischer L, Pischke S, Li J, Achilles E, et al. Early Initiation of Everolimus After Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Annals of transplantation*. 2016;21:77-85.
44. Jimenez-Rivera C, Avitzur Y, Fecteau AH, Jones N, Grant D, Ng VL. Sirolimus for pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease and hepatoblastoma. *Pediatr Transplant*. 2004;8(3):243-8.
45. Nielsen D, Briem-Richter A, Sornsakrin M, Fischer L, Nashan B, Ganschow R, et al. The use of everolimus in pediatric liver transplant recipients: First experience in a single center. *Pediatric Transplantation*. 2011;15(5):510-4.
46. Acurcio Fde A, Saturnino LT, Silva AL, Oliveira GL, Andrade EI, Cherchiglia ML, et al. [Cost-effectiveness analysis of immunosuppressive drugs in post-renal transplantation maintenance therapy in adult patients in Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2013;29 Suppl 1:S92-109.
47. Felipe C, Tedesco-Silva H, Ferreira Brigido A, Bessa A, Ruppel P, Hiramoto L, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Everolimus versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving No Pharmacological Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection: A Short-Term Pharmacoeconomic Evaluation (12 Months). *Value Health Reg Issues*. 2017;14:108-15.
48. Amir AZ, Ling SC, Naqvi A, Weitzman S, Fecteau A, Grant D, et al. Liver transplantation for children with acute liver failure associated with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(9):1245-53.



49. Aw MM, Taylor RM, Verma A, Parke A, Baker AJ, Hadzic D, et al. Basiliximab (Simulect) for the treatment of steroid-resistant rejection in pediatric liver transplant recipients: a preliminary experience. *Transplantation*. 2003;75(6):796-9.
50. Aydogan C, Sevmis S, Aktas S, Karakayali H, Demirhan B, Haberal M. Steroid-resistant acute rejections after liver transplant. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2010;8(2):172-7.
51. Benjamin MM, Dasher KJ, Trotter JF. A comparison of outcomes between OKT3 and antithymocyte globulin for treatment of steroid-resistant rejection in hepatitis C liver transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97(4):470-3.
52. Bijleveld CG, Klompmaker IJ, van den Berg AP, Gouw AS, Hepkema BG, Haagsma EB, et al. Incidence, risk factors, and outcome of antithymocyte globulin treatment of steroid-resistant rejection after liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 1996;9(6):570-5.
53. Kim JM, Kwon CHD, Joh JW, Sinn DH, Lee S, Choi GS, et al. Conversion of once-daily extended-release tacrolimus is safe in stable liver transplant recipients: A randomized prospective study. *Liver Transplantation*. 2016;22(2):209-16.
54. Schmitt TM, Phillips M, Sawyer RG, Northup P, Hagspiel KD, Pruett TL, et al. Anti-thymocyte globulin for the treatment of acute cellular rejection following liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2010;55(11):3224-34.
55. Shigeta T, Sakamoto S, Uchida H, Sasaki K, Hamano I, Kanazawa H, et al. Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients following liver transplantation for acute liver failure. *Pediatr Transplant*. 2014;18(8):860-7.
56. Demirağ A KM, Ekci B, Gülçelik T, Gökçe Ö. Sirolimus for rescue of steroid and anti-thymocyte globulin-resistant recurrent acute rejection after liver transplantation: report of one case. *Transplant Proc*. 2009;41(1):435-6.
57. Lladó L, Fabregat J, Castellote J, Ramos E, Torras J, Serrano T, et al. Sirolimus-based rescue therapy after rejection in liver transplantation. *Clin Transplant*. 2009;23(1):89-95.
58. Egawa H, Esquivel CO, So SK, Cox K, Concepcion W, Lawrence L. FK506 conversion therapy in pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 1994;57(8):1169-73.
59. Jain A, Mazariegos G, Pokharna R, Parizhskaya M, Smith A, Kashyap R, et al. Almost total absence of chronic rejection in primary pediatric liver transplantation under tacrolimus. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1968-9.



60. Jain A, Mazariegos G, Pokharna R, Parizhskaya M, Kashyap R, Kosmach-Park B, et al. The absence of chronic rejection in pediatric primary liver transplant patients who are maintained on tacrolimus-based immunosuppression: a long-term analysis. *Transplantation*. 2003;75(7):1020-5.
61. McDiarmid SV, Klintmalm GB, Busuttil RW, Author A, Department of P, University of California LAMCLACA, et al. FK506 conversion for intractable rejection of the liver allograft. *Transplant International*. 1993;6(6):305-12.
62. Riva S, Sonzogni A, Bravi M, Bertani A, Alessio MG, Conducco M, et al. Late graft dysfunction and autoantibodies after liver transplantation in children: Preliminary results of an Italian experience. *Liver Transplantation*. 2006;12(4):573-7.
63. Winkler M, Ringe B, Jost U, Melter M, Rodeck B, Buhr T, et al. Conversion from cyclosporin to FK 506 after liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 1993;6(6):319-24.
64. (tacrolimo) P. Farmacêutica responsável: Sandra Winarski CRF-SP: 18.496. Fabricado e embalado por: Astellas Ireland Co. Ltd. Killorglin – Co. Kerry – Irlanda. Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, Bloco B, 2º andar, Santo Amaro, CEP: 05802-140 – São Paulo – SP. Bula de Remádio. 2015.
65. Attard TM, Dhawan A, Tredger JM, Conner K, Kling K, Colombani P, et al. Mycophenolic acid metabolite levels in pediatric liver transplantation: Correlation with a limited sampling strategy. *Journal of Applied Research*. 2008;8(2):135-42.
66. Aw MM, Brown NW, Itsuka T, Gonde CE, Adams JE, Heaton ND, et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(4):383-8.
67. Brown NW, Aw MM, Mieli-Vergani G, Dhawan A, Tredger JM, Author A, et al. Mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients: Effect of cyclosporine and tacrolimus comedication. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2002;24(5):598-606.
68. Barau C, Barrail-Tran A, Habes D, Hermeziu B, Taburet AM, Debray D, et al. Optimization of the dosing regimen of mycophenolate mofetil in pediatric liver transplant recipients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2011;33(4):536.



69. Lobritto SJ, Rosenthal P, Bouw R, Leung M, Snell P, Mamelok RD. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in stable pediatric liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and cyclosporine. *Liver Transplantation*. 2007;13(11):1570-5.
70. Parant F, Rivet C, Boulieu R, Gagnieu MC, Dumortier J, Boillot O, et al. Age-related variability of mycophenolate mofetil exposure in stable pediatric liver transplant recipients and influences of donor characteristics. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2009;31(6):727-33.
71. Tredger JM, Brown NW, Adams J, Gonde CE, Dhawan A, Rela M, et al. Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: Toward a therapeutic range. *Liver Transplantation*. 2004;10(4):492-502.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília2009.
73. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
74. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
75. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.
76. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
77. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924.
78. Reding R SE, Paul K, Janssen M, Evrard V, Wilmotte L, Chardot C, Otte JB, Wallemacq P. Efficacy and pharmacokinetics of tacrolimus oral suspension in pediatric liver transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2002;6(2):124-6.
79. Dick AAS, Hansen KC, Hsu EK, Horslen S, Reyes JD, Healey PJ, et al. Thymoglobulin induction immunosuppression in pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2013;17 SUPPL. 1:78.



80. Heffron TG, Pescovitz MD, Florman S, Kalayoglu M, Emre S, Smallwood G, et al. Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1-Year post-conversion in stable pediatric liver transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(6):1609-15.
81. Quintero J, Juamperez J, Sanchez M, Misercachs M, Bilbao I, Charco R, et al. Conversion from a twice-daily tacrolimusbased regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable pediatric liver transplant recipients: Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence. *Transplant International*. 2015;28 SUPPL. 4:200.
82. Sampol-Manos E, Garaix F, Tsimaratos M, Lacaralle B, Author A, Department of Pharmacokinetic a, et al. Efficacy, safety, immunosuppressant adherence in stable pediatric transplant patients converted to once-daily tacrolimus formulation. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2011;33(4):539.
83. Gomez-Camarero J SM, Rincon D, Iacono OL, Ripoll C, Hernando A, Sanz C, Clemente G, Banares R. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. *Transplantation*. 2007;84(6):786-91.
84. Dhawan A, Tredger JM, North-Lewis PJ, Gonde CE, Mowat AP, Heaton NJ, et al. Tacrolimus (FK506) malabsorption: Management with fluconazole coadministration. *Transplant International*. 1997;10(4):331-4.
85. Furlan V, Perello L, Jacquemin E, Debray D, Taburet AM, Author A, et al. Interactions between FK506 and rifampicin or erythromycin in pediatric liver recipients. *Transplantation*. 1995;59(8):1217-8.
86. Hickey MD, Quan DJ, Chin-Hong PV, Roberts JP. Use of rifabutin for the treatment of a latent tuberculosis infection in a patient after solid organ transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013;19(4):457-61.
87. Hurst AL, Clark N, Carpenter TC, Sundaram SS, Reiter PD. Supra-therapeutic tacrolimus concentrations associated with concomitant nifedipine in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2015;19(4):E83-7.
88. Sheiner PA, Mor E, Chodoff L, Glabman S, Emre S, Schwartz ME, et al. Acute renal failure associated with the use of ibuprofen in two liver transplant recipients on FK506. *Transplantation*. 1994;57(7):1132-3.
89. Wungwattana M, Savic M, Author A, Department of Pharmacy M, Medical Center PUS, Correspondence A, et al. Tacrolimus interaction with nafcillin resulting in significant decreases



in tacrolimus concentrations: A case report. *Transplant Infectious Disease*. 2017;19:2 Article Number: e12662.