

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
PROGRAMA ATENÇÃO INTEGRAL AO PACIENTE ADULTO CIRÚRGICO

YAKIME DE BRITO ADRIÃO

**APLICABILIDADE DO ÍNDICE DE VARIAÇÃO DO MEDICAMENTO (MLVI) EM
TRANSPLANTE HEPÁTICO DE ADULTOS E ASSOCIAÇÃO COM TAXAS DE
REJEIÇÃO DO ENXERTO**

Porto Alegre

2019

YAKIME DE BRITO ADRIÃO

**APLICABILIDADE DO ÍNDICE DE VARIAÇÃO DO MEDICAMENTO (MLVI) EM
TRANSPLANTE HEPÁTICO DE ADULTOS E ASSOCIAÇÃO COM TAXAS DE
REJEIÇÃO DO ENXERTO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Especialista em Cuidado Integral ao Paciente Adulto-Cirúrgico Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS, sob orientação da Ms. Paola Hoff Alves, coorientação do Prof. Dr. Mário Reis Álvares da Silva e colaboração da Ms. Soraia Arruda.

Porto Alegre

2019

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

CHC: Carcinoma Hepatocelular

ICN: Inibidor de Calcineurina

mTOR: Mammalian target of rapamycin

MLVI: Medication Level Variability Index

SUS: Sistema Único de Saúde

MELD: Model For End-Stage Liver Disease

SNT: Sistema Nacional de Transplantes

CNNCDO: Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos

CNCDO: Centro de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos

CIHDOTT: Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes

OPO: Organizações de Procura de Órgãos

INR: International Normalized Ratio

ROC: Receiver Operating Characteristic Curve

PaO₂: Pressão Parcial de Oxigênio

PAF: Polineuropatia Amiloidótica Familiar

SPSS: Statistical Package For Social Sciences

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	05
1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	06
1.2 QUESTÃO DE PESQUISA	07
1.3 HIPÓTESES	07
2 REVISÃO DA LITERATURA	08
2.1 TRANSPLANTE DE FÍGADO	08
2.2 SISTEMA DE TRANSPLANTES	09
2.3 MELD – <i>MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE</i>	09
2.3.1 Critérios especiais	10
2.3.2 Critérios de urgência	10
2.4 TERAPIAS IMUNOSSUPRESSORAS	11
2.5 ADESÃO	12
2.6 MLVI - <i>MEDICATION LEVEL VARIABILITY INDEX</i>	13
3 OBJETIVOS	14
3.1 OBJETIVO GERAL	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
4 MÉTODOS	15
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	15
4.2 POPULAÇÃO	15
4.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO	15
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	16
5 RESULTADOS - Artigo científico	17
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
7 REFERÊNCIAS	30
8 TABELAS E FIGURAS	34
ANEXO A - Normas da revista	38
ANEXO B - Carta de Aprovação do Comitê de Ética	42

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (2018), em Registro Brasileiro de Transplantes até junho de 2018, o fígado foi o segundo órgão mais transplantado no Brasil (1087 transplantes), sendo o primeiro lugar ocupado pelo rim (2858 transplantes), havendo um aumento de 2,6% nos transplantes de fígado em relação ao ano de 2017. Indicado nos casos de cirrose - por razões autoimunes ou não, insuficiência hepática aguda, insuficiência hepática crônica, alguns distúrbios metabólicos e carcinoma hepatocelular, o transplante hepático é a última opção de tratamento disponível e requer empenho por parte de seus candidatos, visto que o número de órgãos ofertados para doação não atendem a demanda atual - no Brasil, até junho de 2018, ingressaram em lista de espera um total de 1527 candidatos ao transplante de fígado, no entanto 409 destes foram a óbito na espera por um órgão.¹⁻³

O transplante de órgãos sólidos envolve o uso quase vitalício de terapia imunossupressora e outros medicamentos para manutenção da saúde do enxerto e a prevenção de complicações graves associadas.⁴ Com o objetivo de reduzir ou inibir a resposta imune do receptor aos aloantígenos presentes no órgão transplantado do doador, os medicamentos imunossupressores agem em diferentes sítios da cascata de células T e por isso são classificados em inibidores de Calcineurina (inibem a síntese de IL-2), Inibidores da Síntese de Purinas (inibem a síntese de ácidos nucleicos), Inibidores da enzima Mammalian target of rapamycin – mTOR (inibem o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas) e corticoesteróides (atuam em vários níveis da cascata).⁵ Sabe-se que as células T são responsáveis por desempenhar um papel central na resposta imune adaptativa ou adquirida, onde após a sua ativação é desencadeada a produção e a liberação de moléculas solúveis que tem como objetivo combater o antígeno, no caso, o órgão transplantado (implante).⁶

A adesão aos medicamentos imunossupressores é de extrema importância uma vez que diminuem os riscos de episódios de rejeição aguda e crônica além de estar associada a uma melhor qualidade de vida de seus adeptos.^{5,7-9} Sinais de não adesão podem estar representados pela presença de tremor, neurotoxicidade e falência renal, podendo ser uma das causas de rejeição do enxerto.^{7,10-18}

No acompanhamento em ambulatório dos pacientes transplantados a coleta de exames de sangue, principalmente do nível sérico de tacrolimo é rotina e com frequência se observa uma variação desses níveis, algumas vezes bruscas. O grau de variação deste exame pode ser avaliado através do cálculo do desvio padrão de níveis séricos consecutivos de tacrolimo de um mesmo paciente, e chama-se Índice de Variabilidade do Nível de Medicamento (MLVI).¹⁹ Este índice já está bem estabelecido em estudos com pacientes pediátricos, sendo usado para monitorar a adesão ao tratamento, associando altos valores de MLVI, isto é, alta flutuação dos níveis séricos de tacrolimo, com rejeição aguda do enxerto de fígado.^{10,11,13-16} Em adultos, porém são poucos os estudos que associam o método MLVI com a rejeição do enxerto.²⁰ O cálculo do índice de variação de tacrolimus através do MLVI pode ser útil na prevenção de rejeição de enxertos uma vez que possibilita a detecção precoce da má adesão e consequente desenvolvimento de estratégias da equipe para resgatar a adesão do paciente.

Em consonância com a proposta do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre na área de concentração Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico o presente trabalho tem como foco os pacientes cirúrgicos transplantados hepáticos, amparados pelo SUS e assistidos por equipe multiprofissional.

1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A adesão ao tratamento com imunossupressores é peça chave na prevenção de episódios de rejeição ao enxerto em casos de transplante, sejam eles de órgãos sólidos ou tecidos. Tendo em vista que o número de candidatos em lista de transplante é bem maior do que o número de órgãos ofertados é de suma importância que o seu receptor siga as orientações de tratamento farmacoterapêutico visando não somente a saúde do enxerto mais também uma melhor qualidade de vida.

Logo, um estudo que avalie um método rápido e barato para se detectar precocemente a não adesão ao tratamento com os imunossupressores e assim evitar complicações, ou até mesmo a rejeição do enxerto, pode ser de grande utilidade. Com o acompanhamento desses pacientes em ambulatório pós-transplante, o número de internações por possíveis

complicações por não adesão pode diminuir consideravelmente, promovendo a saúde do paciente, além de reduzir gastos para o Sistema Público de Saúde.

1.2 QUESTÃO DE PESQUISA

Pacientes com índice MLVI $> 2,5$ estão associados a piores desfechos clínicos?

1.3 HIPÓTESES

H0: Pacientes com MLVI $> 2,5$ não estão associados a piores desfechos clínicos;

H1: Pacientes com MLVI $> 2,5$ estão associados a piores desfechos clínicos;

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE DE FÍGADO

O primeiro transplante de fígado no mundo em humanos foi realizado em 1963 por Starzl et al., utilizando-se de medicamentos imunossupressores comumente empregados em transplantados renais, como azatioprina e corticóides, porém ainda com uma baixa sobrevida dos pacientes pós transplante. A partir de 1979, com a introdução da ciclosporina como medicamento imunossupressor, obtiveram-se melhores resultados no manejo da imunossupressão em transplantados hepáticos.²¹ Em 1990, um novo medicamento imunossupressor foi introduzido como tratamento para transplantados hepáticos que apresentavam rejeição do enxerto mesmo com o uso da ciclosporina, chamado Tacrolimo, que se tornaria o principal imunossupressor no transplante de fígado.²²⁻²⁴ Com a introdução de novos medicamentos imunossupressores, soluções de preservação, antibióticos, além dos progressos nas áreas de biologia, nutrição, dentre outras, revolucionou-se a área de transplantes hepáticos, tornando-se um procedimento cada vez mais realizado e com maior sobrevida de seus transplantados.

O transplante hepático é a última opção de tratamento para alguns tipos de doenças que acometem esse órgão e que não respondem ao tratamento farmacológico. As principais indicações para o transplante hepático são carcinoma hepatocelular, cirrose hepática causada por vírus B, vírus C, álcool e doenças metabólicas entre outras, insuficiência hepática aguda grave e insuficiência hepática crônica.⁵ No Brasil, de 1997 até junho de 2018 foram realizados 25.191 transplantes de fígado, sendo este o segundo órgão mais transplantado, perdendo apenas para o rim (90.581 transplantes).² De acordo com a Sociedade Brasileira de Hepatologia (2018), a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é a principal doença de fígado da atualidade, atingindo cerca de 20 a 30% da população mundial.²⁵

2.2 SISTEMA DE TRANSPLANTES

No Brasil, a doação de órgãos de doadores falecidos é organizada pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT), que coordena a captação, distribuição e transporte do órgão para transplante. Por meio de um sistema informatizado centralizado, é realizada a administração das filas de espera específicas para cada órgão, sendo organizadas de acordo com a gravidade da doença, compatibilidade de grupos sanguíneos, tempo de espera, dentre outros. No caso do transplante de fígado, utiliza-se uma pontuação classificatória através de um modelo chamado “MELD” (*Model For End-Stage Liver Disease*), que estima a mortalidade do candidato a transplante.²⁶

Também a nível nacional, tem-se Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNNCDO) que articula as ações interestaduais, isto é, articula o trabalho das Centrais Estaduais (ou Centro de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos - CNCDO) e provê os meios para as transferências de órgãos entre os estados com vistas a contemplar as situações de urgência e evitar os desperdícios de órgãos sem condições de aproveitamento no seu estado de origem.²⁶

As Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT) estão a nível local, nos hospitais de referência e transplantadores com UTI, tendo como objetivo aumentar a captação de órgãos, juntamente com as Organizações de Procura de Órgãos (OPO), através da identificação de potenciais doadores, auxílio no processo de doação com as famílias, assim como na triagem clínica e sorológica. Articulam também com a CNCDO nas questões burocráticas e equipes transplantadoras.²⁶

2.3 MELD – MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE

Os candidatos a transplante hepático maiores de 12 anos são listados por ordem de gravidade da doença, classificada conforme o escore MELD. Trata-se de um modelo de predição matemático que a partir de parâmetros laboratoriais estima a mortalidade e estabelece um valor que corresponde à evolução da doença hepática. O cálculo logarítmico é realizado utilizando-se do valor de INR, taxas de bilirrubina total, creatinina e sódio, além de

levar em conta se o paciente foi submetido a pelo menos duas sessões de hemodiálise. Ao final tem-se o valor do MELD biológico, que varia entre 6 e 40 e quanto maior, pior o prognóstico (para os casos de pacientes com CHC, além do MELD utilizam-se os Critérios de Milão, onde se adicionam pontos de acordo com o número e tamanho dos nódulos hepáticos, resultando num escore artificial). Logo, candidatos a transplante que são diagnosticados com CHC dentro dos critérios de Milão, partem de um escore MELD de 20 pontos, que muda a cada 3 meses, seguindo para 24 e posteriormente para 29 pontos, fazendo muitas vezes com que estes pacientes evoluam mais rapidamente em lista.^{27,28}

2.3.1 Critérios especiais

Além do CHC, outras doenças atendem a critérios especiais que tornam a pontuação MELD mais competitiva: Tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário já retirado, e sem doença extra-hepática detectável; Hepatocarcinoma maior ou igual a dois cm, dentro dos critérios de Milão, com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona e sem indicação de ressecção; Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) - graus I e II; Síndrome hepatopulmonar - PaO₂ menor que 60mm/Hg em ar ambiente; Hemangioma gigante irressecável com síndrome compartimental, adenomatose múltipla, hemangiomatose ou doença policística; Carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extra-hepática; Adenomatose múltipla irressecável com presença de complicações; e Doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipo I e tipo IV, doença policística, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, oxalose primária.²⁸

2.3.2 Critérios de urgência

Alguns casos podem levar à priorização para o transplante de fígado como: insuficiência hepática aguda grave (segundo os critérios do Kings College ou Clichy); não-funcionamento primário do enxerto notificado à CNCDO em até 7 dias, após a data do transplante; trombose de artéria hepática notificada à CNCDO em até sete dias, após a data do transplante; pacientes anepáticos por trauma; pacientes anepáticos por não funcionamento primário do enxerto.²⁸

2.4 TERAPIAS IMUNOSSUPRESSORAS

Além do aprimoramento das técnicas de logística de captação e encaminhamento dos órgãos ofertados para doação, técnicas cirúrgicas, entre outros, o surgimento de novos medicamentos imunossupressores e protocolos para terapia medicamentosa pós-transplante possibilitou um aumento no número de transplantes bem sucedidos, e a diminuição dos episódios de rejeição foi um dos fatores principais para esse sucesso. Um exemplo disso é o percentual de rejeição observado antes do evento da descoberta da ciclosporina que chegava a 80%.²⁹

Os imunossupressores agem em diferentes sítios da cascata de células T, inibindo ou reduzindo sua ação imune, impedindo que o órgão transplantado seja rejeitado. Atualmente os imunossupressores disponíveis são classificados em: Inibidores de Calcineurina, Inibidores de Ácidos Nucléicos, Inibidores da enzima Mammalian target of rapamycin – mTOR e corticosteroides.⁵

Os inibidores de Calcineurina inibem a síntese de IL-2, envolvida na ativação celular e formação de linfócito T citotóxico e são representados pela Ciclosporina e Tacrolimo. Enquanto a ciclosporina foi o primeiro imunossupressor desenvolvido para o transplante de fígado, o tacrolimo surgiu 10 anos depois com uma eficácia via oral maior, tornando-se o principal medicamento imunossupressor utilizado no pós-transplante hepático.^{30,31} Essa classe de medicamentos é conhecida por sua ação tóxica, algumas vezes dose-dependentes, sendo observados casos de nefrotoxicidade (cerca de 20% dos pacientes transplantados em 5 anos apresentaram insuficiência renal crônica), neurotoxicidade, além de outras complicações mais pontuais em que é avaliado o risco-benefício para o paciente.⁵

Os Inibidores de Ácidos Nucléicos (ou Agentes Antimetabólitos) interferem na síntese de purinas, logo o ciclo celular dos linfócitos é diretamente afetado. A Azatioprina foi o primeiro imunossupressor dessa classe, bem estabelecida nos protocolos de transplante renal, tendo como efeito tóxico mais grave a mielossupressão dose-dependente. O Micofenolato entra em cena como possível substituto para a Azatioprina, com uma maior potência e menores efeitos colaterais.⁵

Os Inibidores mTOR inibem o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas, logo bloqueiam a proliferação de células T e B.

Como exemplo, temos o Everolimo, utilizado geralmente em sinergia com o um ICN visto que agem em diferentes fases da ativação celular.³² Como efeitos colaterais mais comuns, esse imunossupressor pode causar dislipidemia e o retardo na cicatrização.⁵

Os Corticosteróides atuam em vários níveis da cascata, reduzindo a produção de citocinas, logo, diminuem a resposta inflamatória. Representados pela prednisona, prednisolona e metilprednisolona, estes medicamentos são utilizados tanto na terapia de indução quanto na terapia de manutenção, porém seu uso é limitado aos primeiros meses pós transplante, pois possuem diversos efeitos secundários indesejáveis, dentre eles Diabetes Melito e Hipertensão.⁵

2.5 ADESÃO

Sabe-se que a não adesão ao tratamento com imunossupressores em pacientes transplantados hepáticos ocorre em 15-40% dos adultos e que mostra sinais num intervalo entre 6 meses e 5 anos pós transplante.³³⁻³⁵ No estudo de Russel et al, 2010 com transplantados renais, verificou-se alguns padrões em adultos com mais de 55 anos, onde a dose da noite foi relacionada a maiores esquecimentos, logo estratégias como relacionar o horário da tomada dos medicamentos imunossupressores com alguma atividade da rotina poderia ser uma alternativa como forma de não esquecimento da dose noturna. Diversas podem ser as causas para a não adesão ao tratamento, porém somente com a sua detecção precoce pode-se criar estratégias para reverter um possível dano ao órgão transplantado.³⁵

Quando se trata de adesão medicamentosa, ainda não há um padrão-ouro que avalie e confirme de forma concreta se um paciente é considerado aderente ou não a um determinado tratamento medicamentoso.³⁶ Logo, diversos são os instrumentos utilizados para a avaliação da adesão ao tratamento, sendo eles considerados métodos diretos ou indiretos, dentre eles: contagem eletrônica de pílulas, autorrelato, questionários, dosagem do fármaco ou metabólitos.³⁷ Além disso, aspectos como a complexidade da terapia, o conhecimento do paciente, a sua autonomia e capacidade de gestão, e sua experiência de medicação devem ser

considerados para avaliação da aderência ou não de um paciente com doença crônica que utiliza tratamento medicamentoso contínuo.³⁸

2.6 MLVI - MEDICATION LEVEL VARIABILITY INDEX

Classificado como um método direto de avaliação de não adesão aos imunossupressores, o MLVI é um biomarcador de flutuação do nível da droga no sangue. Este é calculado como o desvio padrão de um conjunto de pelo menos 3 níveis sanguíneos do medicamento. No caso de pacientes transplantados de fígado, o MLVI do Tacrolimo é utilizado como preditor de baixa adesão à terapia imunossupressora em pacientes adultos e pediátricos pós-transplante hepático considerando um valor de MLVI entre 2,0 e 2,5 como não aderentes e associados com rejeição do enxerto.^{13,15}

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se pacientes com $MLVI > 2,5$, considerados não aderentes à terapia imunossupressora, apresentam maiores complicações relacionadas ao enxerto após 1 ano de transplante.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Calcular o MLVI em pacientes transplantados de fígado após 1 ano de transplante acompanhados em ambulatório;
- b) Caracterizar a amostra quanto às suas características demográficas;
- c) Caracterizar a amostra quanto às características clínicas e à doença de base;
- d) Avaliar a ocorrência de episódios de rejeição aguda ou tardia do enxerto;
- e) Avaliar a ocorrência de complicações clínicas não imunológicas;
- f) Comparar desfechos clínicos e valor de MLVI;

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, que foi realizado através da análise de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes adultos, transplantados de fígado entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017.

4.2 POPULAÇÃO

A população foi composta por pacientes que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos, em uso de tacrolimo cápsula via oral para manutenção de imunossupressão a mais de um ano e com no mínimo três aferições de nível sérico de tacrolimo a nível ambulatorial em um intervalo de 1 ano. Foram excluídos do estudo pacientes portadores de HIV, pacientes re-transplantados de fígado, transplantados de outros órgãos, pacientes sem condições de uso oral das drogas e/ou sem condições cognitivas e óbito antes de completar um ano de tratamento/acompanhamento, ou que tenham perdido seguimento clínico.

Através da revisão de prontuário foi construído um banco de dados contendo as variáveis analisadas: dados demográficos (sexo, idade no momento do transplante e cor), doença de base (indicação de transplante), data do transplante, complicações do enxerto (clínicas e cirúrgicas) e episódios de rejeição aguda e crônica (confirmada por biópsia).

4.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO

Para o cálculo do MLVI de cada paciente foram utilizadas todas as aferições de nível sérico de tacrolimo a nível ambulatorial após um ano de transplante, excluindo níveis séricos coletados durante períodos de internação.

Considerou-se não-aderentes pacientes com $MLVI > 2,5$, e associados a piores desfechos: complicações clínicas e/ou cirúrgicas relacionadas ao enxerto registrados em

prontuário; perda do enxerto e óbito. Episódios de rejeição foram considerados quando confirmados por biópsia.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis Contínuas foram descritas em média \pm desvio padrão ou mediana (25% - 75%), conforme distribuição e variáveis Categóricas foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Foi realizado teste qui-quadrado para comparação dos grupos $MLVI > 2,5$ e $MLVI \leq 2,5$ quanto ao risco de rejeição e outras complicações e construiu-se uma curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) para determinar o valor preditivo do MLVI (ou ponto de corte).

Os dados coletados foram analisados usando-se o programa estatístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS) versão 18.0.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

A coleta de dados de prontuário foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Por se tratar de um estudo observacional e retrospectivo sem intervenção à terapia medicamentosa, foi dispensada a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5 RESULTADOS - Artigo científico

**APLICABILIDADE DO ÍNDICE DE VARIAÇÃO DO MEDICAMENTO (MLVI) EM
TRANSPLANTE HEPÁTICO DE ADULTOS E ASSOCIAÇÃO COM TAXAS DE
REJEIÇÃO DO ENXERTO**

**APPLICABILITY OF THE MEDICATION LEVEL VARIABILITY INDEX (MLVI) IN
ADULT HEPATIC TRANSPLANTATION AND ASSOCIATION WITH GRAFT
REJECTION RATES**

Autores:

Yakime de Brito Adrião, Ms. Paola Hoff Alves, Prof. Dr. Mário Reis Álvares da Silva,
Ms. Soraia Arruda

Instituição:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre/RS – Brasil

Correspondência:

Yakime de Brito Adrião

R. Ramiro Barcelos, 2350/sala 935 - Santa Cecília

CEP 90035-007, Porto Alegre - RS

Tel.: (51) 3359-8866

E-mail: yakime.brito@hcpa.edu.br

RESUMO

Introdução: O cálculo do índice de variação de Tacrolimo através do MLVI (Medication Level Variability Index) está estabelecido em pacientes transplantados de fígado pediátricos, sendo útil no controle da adesão ao tratamento, associando valores de $MLVI > 2,5$ com rejeição aguda do enxerto de fígado. **Objetivo:** Verificar associação entre valores de MLVI e rejeição em pacientes transplantados de fígado adultos. **Métodos:** Estudo de coorte, retrospectivo, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS. Foram incluídos todos os pacientes transplantados de fígado, maiores de 18 anos, no período de dezembro de 2012 a dezembro de 2017, em uso de tacrolimo via oral. Para cálculo do MLVI utilizou-se amostras ambulatoriais de nível sérico de tacrolimo após 1 ano de transplante. Como hipótese, valores de $MLVI > 2,5$ foram considerados preditores de não-adesão e associados a piores desfechos. **Resultados:** No total foram transplantados 125 pacientes, sendo que destes 86 preencheram critérios para inclusão no estudo. O motivo do transplante mais frequente foi infecção pelo vírus C (55,8%, n=48). Rejeição foi identificada em 18,6% dos pacientes (n=16). A média do MLVI entre os pacientes com rejeição e sem rejeição foi respectivamente 2,5 e 2,1 (RR=0.95, IC: 0,4-2.1, p=0.57). A frequência de complicações não imunológicas foi de 56,2% (n=9) nos pacientes com rejeição versus 62,8% (n=44) nos pacientes sem rejeição, sendo grande parte delas infecção pelo vírus C (56,8%, n=25). **Conclusão:** Apesar do valor médio de MLVI ter sido maior nos pacientes com rejeição, os nossos dados não mostraram diferença estatística entre os dois grupos, o que difere de estudos prévios em pacientes pediátricos. Foi observado um maior número de complicações não-imunológicas nos pacientes sem rejeição. Os achados sugerem que devam ser explorados novos pontos de corte de MLVI na população adulta.

DESCRITORES: Transplante de fígado; Tacrolimo; Rejeição ao enxerto;

ABSTRACT

Introduction: Calculation of Tacrolimus variation index using the MLVI (Medication Level Variability Index) is established in pediatric liver transplant patients and is useful in controlling treatment adherence, associating MLVI values > 2.5 with acute graft liver rejection. **Objective:** To verify the association between MLVI values and rejection in adult liver transplant patients. **Methods:** A retrospective cohort study conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS. All liver transplant patients over 18 years of age, from December 2012 to December 2017 using tacrolimus orally were included. For MLVI calculation, tacrolimus serum level outpatient samples were used after 1 year of transplantation. As a hypothesis, MLVI values > 2.5 were considered predictors of nonadherence and associated with worse outcomes. **Results:** A total of 125 patients were transplanted, of which 86 met criteria for inclusion in the study. The most frequent reason for transplantation was C virus infection (55.8%, n = 48). Rejection was identified in 18.6% of patients (n = 16). The mean MLVI among rejection and non-rejection patients was 2.5 and 2.1 respectively (RR = 0.95, CI: 0.4-2.1, p = 0.57). The frequency of non-immunological complications was 56.2% (n = 9) in patients with rejection versus 62.8% (n = 44) in patients without rejection, most of them with recurrence of virus C (56,8%, n = 25). **Conclusion:** Although the mean value of MLVI was higher in patients with rejection, our data showed no statistical difference between the two groups, which differs from previous studies in pediatric patients. A greater number of nonimmune complications were observed in patients without rejection. The findings suggest that new MLVI cutoffs should be explored in the adult population.

Keywords: Liver transplantation; Tacrolimus; Graft rejection;

INTRODUÇÃO

De acordo com Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (2018), em Registro Brasileiro de Transplantes até junho de 2018, o fígado foi o segundo órgão mais transplantado no Brasil (1087 transplantes), sendo o primeiro lugar ocupado pelo rim (2858 transplantes), havendo um aumento de 2,6% nos transplantes de fígado em relação ao ano de 2017. Indicado nos casos de cirrose - por razões autoimunes ou não, insuficiência hepática aguda, insuficiência hepática crônica, alguns distúrbios metabólicos e carcinoma hepatocelular, o transplante hepático é a última opção de tratamento disponível e requer empenho por parte de seus candidatos, visto que o número de órgãos ofertados para doação não atendem a demanda atual - no Brasil, até junho de 2018, ingressaram em lista de espera um total de 1527 candidatos ao transplante de fígado, no entanto 409 destes foram a óbito na espera por um órgão.¹⁻³

O transplante de órgãos sólidos envolve o uso quase vitalício de terapia imunossupressora e outros medicamentos para manutenção da saúde do enxerto e a prevenção de complicações graves associadas.⁴ Com o objetivo de reduzir ou inibir a resposta imune do receptor aos aloantígenos presentes no órgão transplantado do doador, os medicamentos imunossupressores agem em diferentes sítios da cascata de células T e por isso são classificados em inibidores de Calcineurina (inibem a síntese de IL-2), Inibidores da Síntese de Purinas (inibem a síntese de ácidos nucleicos), Inibidores da enzima Mammalian target of rapamycin – mTOR (inibem o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas) e corticoesteróides (atuam em vários níveis da cascata).⁵ Sabe-se que as células T são responsáveis por desempenhar um papel central na resposta imune adaptativa ou adquirida, onde após a sua ativação é desencadeada a produção e a liberação de moléculas solúveis que tem como objetivo combater o antígeno, no caso, o órgão transplantado (implante).⁶

A adesão aos medicamentos imunossupressores é de extrema importância uma vez que diminuem os riscos de episódios de rejeição aguda e crônica além de estar associada a uma melhor qualidade de vida de seus adeptos.^{5,7-9} Sinais de não adesão podem estar representados pela presença de tremor, neurotoxicidade e falência renal, podendo ser uma das causas de rejeição do enxerto.^{7,10-18}

No acompanhamento em ambulatório dos pacientes transplantados a coleta de exames de sangue, principalmente do nível sérico de tacrolimo é rotina padrão e com frequência se observa uma variação desses níveis, algumas vezes bruscas. O grau de variação deste exame pode ser avaliado através do cálculo do desvio padrão de níveis séricos consecutivos de tacrolimo de um mesmo paciente, e chama-se Índice de Variabilidade do Nível de Medicamento (MLVI).¹⁹ Este índice já está bem estabelecido em estudos com pacientes pediátricos, sendo usado para monitorar a adesão ao tratamento, associando altos valores de MLVI, isto é, alta flutuação dos níveis séricos de tacrolimo, com rejeição aguda do enxerto de fígado.^{10,11,13-16} Em adultos, porém são poucos os estudos que associam o método MLVI com a rejeição do enxerto.²⁰ O cálculo do índice de variação de tacrolimus através do MLVI pode ser útil na prevenção de rejeição de enxertos uma vez que possibilita a detecção precoce da má adesão e consequente desenvolvimento de estratégias da equipe para resgatar a adesão do paciente.

OBJETIVOS

Avaliar se pacientes com $MLVI > 2,5$, considerados não aderentes à terapia imunossupressora, apresentam maiores complicações relacionadas ao enxerto após 1 ano de transplante.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através da análise de prontuário.

Foram incluídos no estudo pacientes adultos, transplantados de fígado entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017 que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: maiores de 18 anos, em uso de tacrolimo cápsula via oral para manutenção de imunossupressão há mais de um ano e com no mínimo três aferições de nível sérico de tacrolimo a nível ambulatorial em um intervalo de 1 ano. Foram excluídos: pacientes re-transplantados de fígado, transplantados de outros órgãos, pacientes sem condições de uso oral das drogas e/ou sem condições cognitivas, óbito antes de completar um ano de tratamento/ acompanhamento ou que tenham perdido seguimento clínico.

Através da revisão de prontuário foram coletadas as variáveis contendo informações referentes a dados demográficos (sexo e idade no momento do transplante), doença de base (indicação de transplante), data do transplante, complicações não-imunológicas relacionadas ao enxerto ou não, episódio de rejeição aguda e/ou crônica confirmada por biópsia, níveis séricos ambulatoriais de Tacrolimo e valor de MLVI de cada paciente. Os níveis séricos coletados durante períodos de internação foram excluídos e o MLVI calculado através do desvio padrão dos níveis séricos restantes de cada paciente. A amostra também foi analisada dicotomicamente, em grupo com $MLVI > 2,5$ e $MLVI \leq 2,5$.

Variáveis Contínuas foram descritas em média \pm desvio padrão ou mediana (25% - 75%), conforme distribuição. Variáveis Categóricas foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%). Para comparação dos grupos aderente e não aderentes quanto ao risco de rejeição e outras complicações foi utilizado teste do qui-quadrado. A análise de regressão multivariada foi utilizada para avaliar a associação entre $MLVI > 2,5$ e complicações do enxerto, sendo elas ajustadas para possíveis confundidores (idade, sexo, doença de base). Para determinar o valor preditivo do MLVI (ou ponto de corte), construiu-se uma curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve). Os dados coletados foram analisados usando-se o programa estatístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS) versão 18.0.

A coleta de dados do prontuário foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Por se tratar de um estudo observacional e retrospectivo, sem intervenção à terapia medicamentosa, é dispensada a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Ao total foram realizados 125 transplantes de fígado no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017. Foram excluídos do estudo pacientes com menos de 3 aferições de nível sérico de tacrolimo ($n=13$), re-transplantados ($n=2$) e óbito antes de completar 1 ano de transplante ($n=24$), totalizando uma amostra de 86 pacientes incluídos no estudo. (Figura 1)

A média de idade dos pacientes foi $56,7 \pm 7,2$ anos, na sua maioria do sexo masculino (64%), onde as causas mais frequentes de transplante se deram por infecção por vírus C (68,6%) associada ou não ao fator álcool. O valor de MLVI médio da população total foi 2,2. O valor médio de MLVI foi 3,7 e 1,5 em pacientes com $MLVI > 2,5$ e $MLVI \leq 2,5$, respectivamente. Rejeição após 1 ano de transplante foi identificada em 18,6% ($n=16$) dos pacientes, onde o tempo médio da data de transplante até o episódio de rejeição confirmado por biópsia foi de 2,2 anos (809 dias). Complicações não-imunológicas foram observadas em 61,6% ($n=53$), sendo a mais frequente infecção por vírus C ($n=29$; 54,7%), seguida de complicações das vias biliares (20,8%), ambas associadas ou não a outras complicações (Tabela 1 e 2). Para análise dos resultados a amostra foi classificada em dois grupos: $MLVI > 2,5$ e $MLVI \leq 2,5$.

Associação entre valores de MLVI, rejeição e complicações não-imunológicas

A distribuição dos valores de corte de MLVI por presença de rejeição está representada na Figura 2. Vinte e oito pacientes (32,6%) obtiveram valor de $MLVI > 2,5$ e destes, 18% tiveram diagnóstico de rejeição do enxerto após 1 ano de tratamento com tacrolimo. Já em pacientes com $MLVI \leq 2,5$ (67,4%), a ocorrência de rejeição foi de 19%.

A fim de buscar valores de MLVI associados à rejeição, construiu-se uma curva ROC como modelo de predição analítica (Figura 3), no entanto, não foram detectados valores cutoffs de MLVI significativos para pontos de sensibilidade e especificidade.

Ao fazer uma análise dos valores de MLVI e a ocorrência ou não de rejeição na população estudada, observou-se que valores de MLVI maior que 1 e menor que 2 foi mais frequente à ocorrência de rejeição (Figura 4).

Pacientes com $MLVI > 2,5$ tiveram uma taxa de complicações não-imunológicas de 35,7% (n=10), enquanto que em pacientes com $MLVI \leq 2,5$ a taxa foi de 74,1% (N=43).

Associação entre complicações não-imunológicas, doença de base e rejeição

Em pacientes que tiveram como doença de base a infecção pelo vírus C (isoladamente ou associada ao álcool), observou-se que um total de 49% tiveram recidiva da doença após o transplante. Ainda, a taxa de rejeição foi de 14% versus 20% daqueles que não tiveram recidiva da doença.

Analisando os grupos com $MLVI > 2,5$ e $\leq 2,5$, observou-se como mais frequente a infecção pelo vírus C, tanto como doença de base (70% e 62,8%, respectivamente) quanto como complicação não-imunológica (40% e 58%, respectivamente).

DISCUSSÃO

Poucos são os estudos que avaliaram a associação entre valores de MLVI e complicações do enxerto em pacientes adultos transplantados de fígado.^{15,20,39-40} No que diz respeito a publicações brasileiras, somente uma aborda o assunto abrangendo a população pediátrica.⁴¹ Nesta população, o índice MLVI já é usado para monitorar a adesão ao tratamento, associando altos valores de MLVI com rejeição aguda do enxerto de fígado.^{10,11,13-16}

Nosso estudo conta com uma amostra de 86 pacientes adultos transplantados de fígado, onde o objetivo principal foi avaliar o valor preditivo do $MLVI > 2,5$ frente à

rejeição do enxerto e verificar a associação com complicações não-imunológicas. Em análise retrospectiva realizada por Supelana et al, 2014 verificou-se que valores de MLVI de 2,5-2,6 estavam associados à rejeição do enxerto de fígado, enquanto que valores entre 1,8-2,0 poderiam predizê-lo.¹⁵ No presente estudo, o valor de MLVI > 2,5 não mostrou associação com rejeição ($p= 0,576$; RR: 0,95; IC: 0,4 - 2,1). No entanto, pode-se verificar a associação entre valores de MLVI $\leq 2,5$ e complicações não-imunológicas ($p= 0,0007$; RR: 0,34; IC: 0,18 - 0,65). Na tentativa de explicar por que a rejeição ao enxerto foi maioria (20%) na população estudada que não sofreu com recidiva do vírus C, em estudo conduzido por Araújo et al, 2019 que avaliou o tratamento de pacientes com vírus C recorrente após transplante hepático, discutiu-se que o tratamento desses pacientes poderia estar contribuindo para deixar o sistema imunológico mais ativo.⁴² Considerou-se a hipótese de exaustão linfocítica induzida pelo vírus C que seria restaurada após o tratamento e, portanto estes pacientes estariam mais suscetíveis à ocorrência de rejeição. No entanto, em estudo realizado por Saxena et al, 2017 que também avaliou o tratamento da hepatite C em transplantados, a taxa de rejeição aguda foi semelhante à encontrada em pacientes após transplante que não estavam tratando o HCV.⁴³

Ao comparar a adesão ao tratamento com imunossupressores entre adultos jovens e idosos transplantados de fígado, Leven et al, 2017 verificaram uma melhor adesão em idosos (≥ 65 anos) além de observarem que estes não tinham o risco aumentado para rejeição.²⁰ Composta por uma população com $\pm 56,7$ anos, portanto considerada idosa, o presente estudo talvez tenha sofrido influência da boa adesão mostrando valores de MLVI mais baixos do que o esperado (média 2,2). Também, em estudo retrospectivo com pacientes transplantados, Schweizer et al, 1990 verificou uma maior probabilidade de não adesão em jovens, assim como Greenstein et al, 1998 verificou uma melhor adesão medicamentosa em pacientes transplantados renais a partir de 40 anos.⁴⁴⁻⁴⁵

Levando em conta a doença de base dos pacientes transplantados de fígado, verifica-se diferenças entre pacientes pediátricos e adultos. Enquanto que uma das maiores causas de transplante em pediatria é a atresia biliar, doença onde há o comprometimento dos ductos biliares e que pode levar à cirrose hepática, em

adultos, uma das principais causas de transplante no mundo se dá por infecção pelo vírus C, infecção onde a recidiva da doença é universal, havendo estudos mostrando que partículas do vírus ainda podem ser encontradas no soro do receptor mesmo após o transplante de fígado.⁴⁶⁻⁵⁰ Logo, considerando o fator doença de base e que, na população pediátrica a terapia imunossupressora é na maioria das vezes manejada pelos pais, nós entendemos que o uso do MLVI teria melhor correlação com rejeição por má adesão nesta população. Já na população adulta, de acordo com nossos dados, o mesmo não foi capaz de influenciar sozinho sobre o desfecho em questão (rejeição) provavelmente pela característica importante da doença de base motivadora do transplante. Além disso, o controle da terapia medicamentosa no paciente adulto é bastante variável, havendo muitos fatores que influenciariam na adesão, dentre eles podemos citar: personalidade do paciente, nível de educação, entendimento da doença, suporte familiar entre outros, como mostrou um estudo conduzido por Burra et al, 2017.⁵¹

Nosso trabalho possui algumas limitações. A primeira delas está relacionada ao tipo de estudo: os estudos de coorte estão sujeitos a perda do seguimento o que pode impactar no tamanho da amostra e conseqüente força estatística para associação com o desfecho, além de não conseguir controlar todos os fatores confundidores. Adicionalmente, consideramos fator limitante o estudo ter sido conduzido em um único centro. Reconhece-se também o pequeno número da amostra, talvez incapaz de sustentar a hipótese de prevalência de rejeição do enxerto em pacientes com MLVI > 2,5. Uma vez que não há um método padrão ouro para avaliação de adesão medicamentosa, entendemos que outras ferramentas poderiam ter sido utilizadas para melhorar sua avaliação e conseqüentemente prever seus impactos. Como pontos fortes, no que diz respeito à indicação de transplante, nossa amostra reflete a população de transplante de fígado adulta no mundo, além de ser um dos poucos estudos que avalia a ferramenta MLVI nos mesmos.

CONCLUSÃO

Nossos dados sugerem que o MLVI utilizado como ferramenta de adesão medicamentosa e como método de predição de rejeição aguda em transplantados de fígado pode não ser aplicável como modelo isolado em pacientes adultos. Mais trabalhos que revisem o assunto são necessários, assim como o desenvolvimento de melhores ferramentas de adesão medicamentosa que auxiliem a equipe clínica na prevenção ou detecção precoce de rejeição aguda de enxerto nesta população.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ideia para a realização deste trabalho surgiu durante as atividades como residente multiprofissional. Ao fazer parte da equipe do transplante hepático, me deparei com a realidade das complicações enfrentadas pelos pacientes transplantados de fígado e da complexidade do seu tratamento que desafiam diariamente os profissionais das mais diversas áreas. Como farmacêutica, trabalho intensamente na promoção da adesão ao tratamento medicamentoso e bem-estar do paciente, e ao me deparar com uma população tão vulnerável, tornou-se um desafio tentar encontrar uma relação entre a adesão ao tratamento com imunossupressores e as complicações do enxerto.

Nossos dados sugerem que o MLVI utilizado como ferramenta de adesão medicamentosa e como método de predição de rejeição aguda em transplantados de fígado pode não ser aplicável como modelo isolado em pacientes adultos. Mais trabalhos que revisem o assunto são necessários assim como o desenvolvimento de melhores ferramentas de adesão medicamentosa que auxiliem a equipe clínica na prevenção ou detecção precoce de rejeição aguda de enxerto nesta população.

O presente estudo possui algumas limitações. A primeira delas está relacionada ao tipo de estudo: os estudos de coorte estão sujeitos a perda do seguimento o que pode impactar no tamanho da amostra e conseqüente força estatística para associação com o desfecho, além de não conseguir controlar todos os fatores confundidores. Adicionalmente, consideramos fator limitante o estudo ter sido conduzido em um único centro. Reconhece-se também o pequeno número da amostra, talvez incapaz de sustentar a hipótese de prevalência de rejeição do enxerto em pacientes com $MLVI > 2,5$. Uma vez que não há um método padrão ouro para avaliação de adesão medicamentosa, entendemos que outras ferramentas poderiam ter sido utilizadas para melhorar sua avaliação e conseqüentemente prever seus impactos. Como pontos fortes, no que diz respeito à indicação de transplante, nossa amostra reflete a população de transplante de fígado adulta no mundo, além de ser um dos poucos estudos que avalia a ferramenta MLVI nos mesmos. Nossos dados sugerem também que, antes de tudo, a população transplantada de fígado exige profissionais dedicados e atentos para lidar com essa trajetória tão incerta, onde mesmo o paciente mais aderente ao tratamento, medicamentoso ou não, está sujeito à complicações relacionadas ao enxerto.

A formação em serviço proporcionada pela Residência Integrada Multiprofissional em Saúde no Hospital de Clínicas de Porto Alegre trouxe consigo um nova modalidade de ensino e prática, onde atuar junto à equipe multiprofissional de forma integrada e aplicar os princípios e diretrizes preconizados pelo SUS pode ser uma realidade, preparando o profissional para contribuir com um serviço qualificado de assistência à saúde.

7 REFERÊNCIAS

1. Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;10(7):1347–54.
2. Associação Brasileira de Transplante de órgãos. Registro brasileiro de transplantes [Internet]. [citado 15 de outubro de 2018]. Available at: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/rbt2018-1-populacao.pdf>
3. Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis.* 2009;29(1):3–18.
4. Eaton CK, Gutierrez-colina AM, Quast LF, Liverman R, Harm PD, Lee JL, et al. Multimethod Assessment of Medication Nonadherence and Barriers in Adolescents and Young Adults With Solid Organ Transplants. *J Pediatr Psychol.* 2018;43(7):789–99.
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, imunossupressão no transplante hepático em adultos. Relatório de Recomendação, 2016. [Internet]. [citado 15 de outubro de 2018]. Available at: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_ImunossupressaoTransplanteHepatico_CP_2016_v2.pdf
6. Cruvinel WDM, Júnior DM, Antônio J, Araújo P, Tiekó T, Catelan T. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(4):434–61.
7. Drent G, Moons P, Geest S De, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Symptom experience associated with immunosuppressive drugs after liver transplantation in adults : possible relationship with medication non-compliance? *Clin Transplant.* 2008;22(6):700–9.
8. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59(3):1144–65.
9. Xu M-M, Jr RSB. Liver Transplantation for the Referring Physician. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1):135–53.
10. Molmenti E, Mazariegos G, Bueno J, Cacciarelli T, Alasio T, Khanna A, et al. Noncompliance After Pediatric Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(1):408.
11. Pollock-BarZiv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C, Dipchand AI, Hebert D, Ng VL, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant.* 2010;14(1):968–75.
12. Rodrigue J, Nelson D, Hanto D, Reed A, Curry M. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: Association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Prog Transplant.* 2013;23(4):319–28.
13. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolesi GE, Krieger NR, et al. Medication Adherence in Pediatric and Adolescent Liver Transplant Recipients. 2004;113(4):825–32.
14. Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, III JW, Hellemann G, McDiarmid S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant

- recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12(3):284–8.
15. Supelana C, Annunziato R, Schiano T, Anand R. The Medication Level Variability Index (MLVI) predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2014;20(10):1168–77.
 16. Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant*. 2008;12(1):67–72.
 17. L. X, M.Q. X, N. L. Y, B. L, F. WT, T. WW. Causes of mortality after liver transplantation: a single center experience in mainland China. *Hepatogastroenterology*. 2012;114(59):481–4.
 18. Xu MM, Brown RS. Liver transplantation for the referring physician. *Clin Liver Dis*. 2015;19(1):135–53.
 19. Russell CL, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, Thompson D, Hathaway D, et al. Medication Adherence in Older Renal Transplant Recipients. *Clin Nurs Res*. 2010;19(2):95–112.
 20. Leven EA, Annunziato R, Helcer J, Lieber SR, Christopher S. Knight, Catherine Wlodarkiewicz RPS, S. SF, et al. Medication adherence and rejection rates in older versus younger adult liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(6):1–15.
 21. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, Dunn PMDC, et al. Cyclosporin a initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979;8151(2):1033–6.
 22. Fung JJ, Todo S, Jain A, McCauley J, Alessiani M, Scotti C, et al. Conversion from Cyclosporine to FK 506 in Liver Allograft Recipients With Cyclosporine-Related Complications. *Transplant Proc*. 1990;22(1):6–12.
 23. Fung JJ, Todo S, Tzakis A, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Jain A, et al. Current status of FK 506 in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23(3):1902–5.
 24. Todo S, Fung JJ, Demetris AJ, Jain A, Venkataramanan R, Starzl TE. Early Trials With FK 506 as Primary Treatment in Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 1990;22(1):13–6.
 25. Sociedade Brasileira de Hepatologia. [Internet]. [citado 15 de outubro de 2018]. Available at: www.sbhepatologia.org.br
 26. Brasil. Ministério da saúde [Internet]. 2018 [citado 15 de outubro de 2018]. Available at: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos>
 27. Aliança Brasileira Pela Doação de Órgãos e Tecidos. [Internet]. [citado 15 de outubro de 2018]. Available at: <http://www.adote.org.br/calculadora-meld-peld>
 28. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 2600 de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. *Diário Oficial da União*; 2009.
 29. Adams DH, Sanchez-fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol*. 2015;62(1):170–85.
 30. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 For Liver, Kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989;2(8670):1000–4.
 31. O’Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation : the TMC randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(1):1119–25.
 32. Kovarik JM, Sabia HD, Figueiredo J, Zimmermann H, Reynolds C, Dilzer SC, et al. Influence of hepatic impairment on everolimus pharmacokinetics: implications for dose adjustment. *Clin Pharmacology & Therapeutics*. 2001;70(5):425–30.
 33. Mor E, Gonwa TA, Husberg BS, Goldstein RM, Klintmalm GB. Late-onset acute

- rejection in orthotopic liver transplantation - associated risk factors and outcomes. *Transplantation*. 1992;54(5):821–4.
34. Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplant*. 2011;17(7):760–70.
 35. Russell CL, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, Thompson D, Hathaway D, et al. Medication Adherence in Older Renal Transplant Recipients. *Clin Nurs Res*. 2010;19(2):95–112.
 36. Carvalho CV de, Duarte DB, Merchán-Hamann E, Bicudo E, Laguardia J. Determinantes da aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília, Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. *Cad Saude Publica*. 2003;19(2):593–604.
 37. Correr CJ, Otuki MF. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: Artmed; 2013.
 38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Síntese de evidências para políticas de saúde : adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas. 2016; [Internet]. [citado 15 de outubro de 2018]. Available at: <http://portalsms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos>
 39. Shemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, Mazariegos G V, Estella M. The Medication Level Variability Index (MLVI) Predicts Poor Liver Transplant Outcomes A Prospective Multi-Site Study. *Am J Transplant*. 2017;17(10):2668–78.
 40. Eaton CK, Gutierrez-colina AM, Quast LF, Liverman R, Lee JL, Mee LL, et al. Multimethod Assessment of Medication Nonadherence and Barriers in Adolescents and Young Adults With Solid Organ Transplants. *J Pediatr Psychol*. 2018;43(7):789–99.
 41. Oliveira JTP, Kieling CO, Silva AB, Stefani J, Witkowski MC, Smidt CR, et al. Variability index of tacrolimus serum levels in pediatric liver transplant recipients younger than 12 years : Non- adherence or risk of non- adherence ? *Pediatr Transplant*. 2017;21(e13058):1–6.
 42. Araujo A, Valenzuela-Granados, Lopes AB. Sofosbuvir-based antiviral therapy in patients with recurrent HCV infection after liver transplant: A real-life experience. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):450-455.
 43. Saxena V, Khungar V, Verna EC. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology*. 2017;66(4):1090-1101.
 44. Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation*. 1990;49(2):374-7.
 45. Greenstein S1, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation*. 1998;66(12):1718-26.
 46. Adam R, McMaster P, G.O’Grady J, Castaing D, L. Klempnaue J, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant*. 2003;9(12):1231–43.
 47. Fink, A.S., Brown R. Liver transplantation: Indications, preoperative evaluation and posttransplantation management. In: *Clinical Hepatology*. Springer; 2009. p. 1353–81.
 48. Wright TL, Donegan E, Hsu H, Ferrell L, Lake JR, Kim M, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology*. 1992;103(1):317–22.
 49. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive

- practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transpl*. 2004;8(3):284–294.
50. Merion R. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 2010;30(4):411–21.
 51. Burra P, Ferrarese A, Feltrin G. Quality of life and adherence in liver transplant recipients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;64(2):180–6.

8 TABELAS E FIGURAS

Figura 1. Processo de seleção de participantes no estudo.

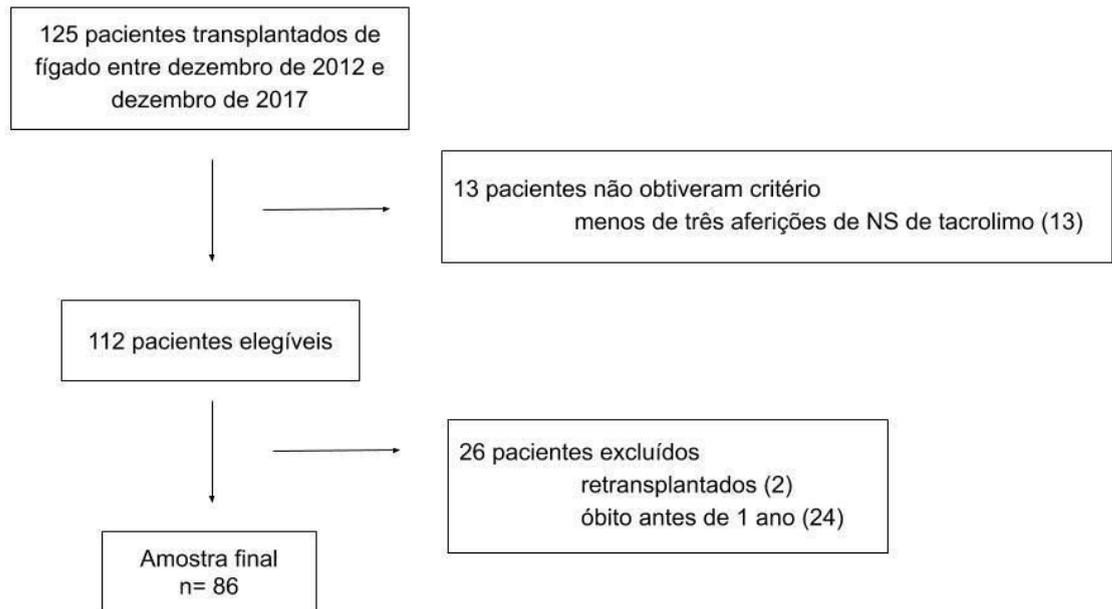


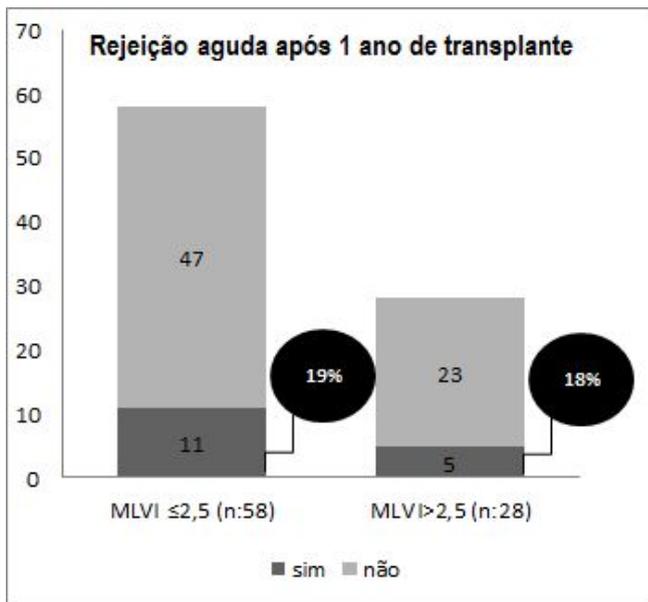
Tabela 1: Características da população

Total de pacientes:	n = 86
Idade média	56,7 anos (\pm 7,2)
Sexo	
Masculino	55 (64%)
Motivo de transplante	
Hepatite C	48 (55,8%)
Hepatite C + álcool	11 (12,8%)
Hepatite B	4 (4,7%)
Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	4 (4,7%)
Álcool	3 (3,5%)
Colangite Esclerosante Primária	3 (3,5%)
Criptogênica	3 (3,5%)
Hepatite Autoimune	1 (1,2%)
Deficiência alfa 1 Antitripsina	1 (1,2%)
Glicogenose	1 (1,2%)
Metástase de Tumor Neuroendócrino	1 (1,2%)
Cirrose Biliar Primária	1 (1,2%)
Insuficiência Hepática Aguda Grave	1 (1,2%)
Hepatite C+ÁLCOOL+Hepatite B	1 (1,2%)
Outros	3 (3,5%)

Tabela 2. Características da população pós-transplante

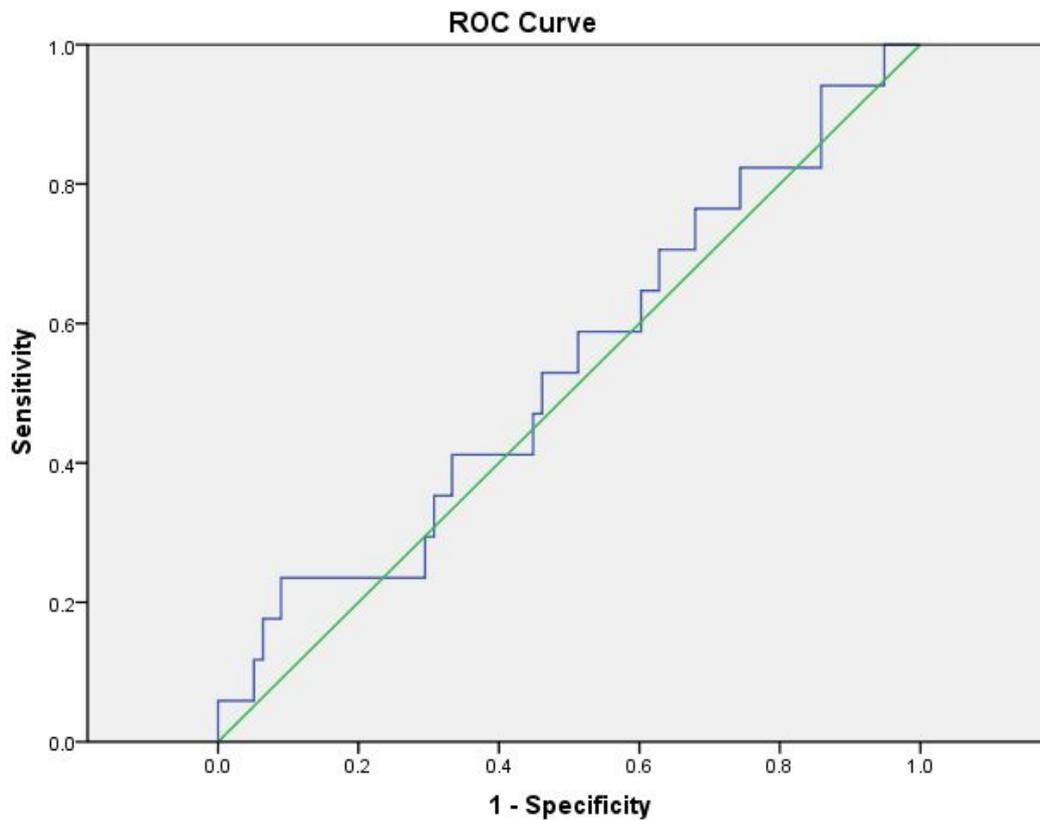
Complicações não-imunológicas após 1 ano de transplante	n = 53
Hepatite C *	29 (54,7%)
Complicações das vias biliares*	11 (20,8%)
Neoplasias*	7 (13,2%)
Síndrome metabólica*	7 (13,2%)
Outras	29 (54,7%)
Rejeição após 1 ano de transplante	
Não	70 (81,4%)
Sim	16 (18,6%)

* Associada ou não a outra(s) complicações; n = número total

Figura 2: Rejeição aguda após 1 ano de transplante: comparação entre pacientes com MLVI $\leq 2,5$ e MLVI $> 2,5$ 

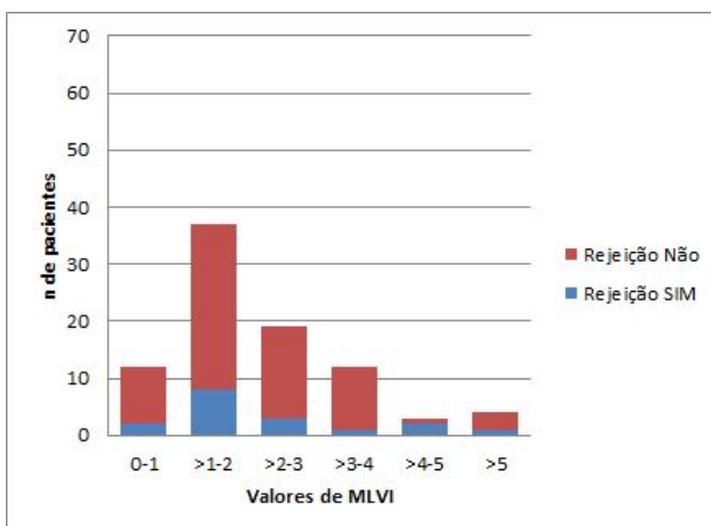
MLVI = Medication Level Variability Index; n = número total;

Figura 3. Curva ROC (AUC .536)



Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) relacionando os valores de MLVI (Medication Level Variability Index) e rejeição.

Figura 4. Distribuição dos valores de MLVI por presença de rejeição.



MLVI = Medication Level Variability Index; n = número total

ANEXO A - Normas da revista

15/08/2019

JBT Jornal Brasileiro de Transplantes - Normas

máximo, 15 linhas e cinco referências.

Literatura Médica e Transplantes

Um artigo original de qualquer área médica, incluindo transplantes, que seja importante para o conhecimento do médico transplantador, poderá ser revisado, e o resumo do trabalho original será publicado, seguido de um pequeno resumo comentado ressaltando sua importância. O resumo deve ter até duas laudas e apresentar a referência completa do trabalho. Autores serão convidados para esse tipo de publicação, mas poderão ser considerados para publicação no JBT trabalhos enviados sem convites quando considerados relevantes pelos editores.

Ponto de Vista – Temas sobre transplantes de órgãos ou tecidos, elaborados por autores da área, convidados pela editoria da revista. Deverão conter 1.200 palavras, no máximo.

Especial – Artigo, Documento, Trabalho, Parecer, que não se enquadre em nenhuma das especificações acima, publicado apenas por convite da Revista ou após parecer da Editoria, mas que venha trazer à comunidade transplantadora, informações de grande importância, e, portanto, sem necessidade de seguir as normas clássicas da revista.

As normas que se seguem, devem ser obedecidas para todos os tipos de trabalhos e foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126;36-47, e atualizado em outubro de 2001. Disponível no endereço eletrônico: <http://www.icmje.org>

Normas para elaboração do manuscrito

Requisitos técnicos

- a) O trabalho deverá, preferencialmente, ser digitado em espaço 1,5, fonte Arial, tamanho 12, margem de 2 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, na sequência: 1) página inicial; 2) resumos e descritores; 3) texto; 4) agradecimentos; 5) referências; 6) tabelas e legendas.
- b) Permissão à ABTO para reprodução do material. c) Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,
- d) Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- e) Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

Observações:

- 1) Com exceção do item “a”, os documentos acima deverão conter a assinatura do primeiro autor, que se responsabiliza pela concordância dos outros coautores.
- 2) Segue, no final deste documento, modelo de carta para acompanhar os trabalhos, onde já constam as informações referentes aos itens b, c, d, e.

Após as correções sugeridas pelos revisores, a forma definitiva do trabalho deverá ser encaminhada por e-mail. Somente o JBT-Jornal Brasileiro de Transplantes poderá autorizar a reprodução em outro periódico, dos artigos nele contidos.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

- a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- b) Nome de cada autor - sem abreviatura.
- c) Instituição: afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país)
Obs.: Não devem ser citados cargos, funções, grau acadêmico, etc. Somente a Instituição e o Departamento onde foi desenvolvido o trabalho ou ao qual pertença o autor.
- c) Nome, endereço completo, telefone e e-mail do autor responsável;
- d) Fontes de auxílio à pesquisa, caso haja.

RESUMO E ABSTRACT

Para os artigos originais, os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 350 palavras destacando-se: Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão. Para as demais seções, o resumo pode ser informativo, porém devendo constar o objetivo, os métodos usados para levantamento das fontes de dados, os critérios de seleção dos trabalhos incluídos, os aspectos mais importantes discutidos, as conclusões e suas aplicações.

Abaixo do resumo e abstract, especificar no mínimo três e no máximo dez descritores (keywords), que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

Os resumos em português (ou espanhol) e inglês deverão estar em páginas separadas. Abreviaturas devem ser evitadas.

TEXTO

Iniciando em nova página, o texto deverá obedecer à estrutura exigida para cada tipo de trabalho (vide acima). Informações em formato de “notas de rodapé” deverão ser evitadas.

AGRADECIMENTOS

Após o texto, em nova página, indicar os agradecimentos às pessoas ou instituições que prestaram colaboração intelectual, auxílio técnico e ou de fomento, e que não figuraram como autor.

REFERÊNCIAS

As referências devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos, sobrescritos, após a pontuação e sem parênteses.

A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/linkout/journals/jourlists.cgi?typeid=1&type=journals&operation=Show>

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima de seis, cite os seis primeiros, seguidos da expressão et al.

Alguns exemplos:

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

Donckier V, Loi P, Closset J, Nagy N, Quertinmont E, Lê Moine O, et al. Preconditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. *Transplantation*. 2003;75:902-4.

Papini H, Santana R, Ajzen, H, Ramos, OL, Pestana, JOM. Alterações metabólicas e nutricionais e orientação dietética para pacientes submetidos a transplante renal. *J Bras Nefrol*. 1996;18:356-68.

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

Raia S, Massarollo PCP, Baia CESB, Fernandes AONG, Lallee MP, Bittencourt P et al. Transplante de fígado “repique”: receptores que também são doadores [resumo]. *JBT J Bras Transpl*. 1998;1:222.

LIVROS

Gayotto LCC, Alves VAF. *Doenças do fígado e das vias biliares*. São Paulo: Atheneu; 2001.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

CAPÍTULOS DE LIVROS

Raia S, Massarollo PCB. Doação de órgãos. In: Gayotto LCC, Alves VAF, editores. *Doenças do fígado e das vias biliares*. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1113-20.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 1º World Congress of Pediatric

15/08/2019

JBT Jornal Brasileiro de Transplantes - Normas

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

TESES

Couto WJ, Transplante cardíaco e infecção [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000.

Pestana JOM. Análise de ensaios terapêuticos que convergem para a individualização da imunossupressão no transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

Matsuyama M, Yoshimura R, Akioka K, Okamoto M, Ushigome H, Kadotani Y, et al. Tissue factor antisense oligonucleotides prevent renal ischemia reperfusion injury. Transplantation [serial online] 2003 [cited 2003 Aug 25];76:786-91. Available from: URL: <http://gateway2.ovid.com/ovidweb.cgi>.

HOMEPAGE

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizada em 2002 May 16; acesso em 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>

PARTE DE UMA HOMEPAGE

American Medical Association [homepage na Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [atualizada em 2001 Aug 23; acesso em 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aproximadamente, duas telas]. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Obs: Trabalhos enviados para a revista devem ser citados como trabalhos no “prelo”, desde que tenham sido aceitos para publicação. Deverão constar na lista de Referências, com a informação: [no prelo] no final da referência, ou [in press] se a referência for internacional.

TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

Tabelas: A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. Devem ter título, sem abreviatura, e cabeçalho para todas as colunas. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados. Devem ser delimitadas, no alto e embaixo por traços horizontais; não devem ser delimitadas por traços verticais externos e o cabeçalho deve ser delimitado por traço horizontal. Legendas devem ser acompanhadas de seu significado.

Figuras: (gráficos, fotografias, ilustrações): As figuras devem ser enviadas no formato JPG ou TIF, com resolução de 300dpi, no mínimo. Ilustrações extraídas de outras publicações deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração a fonte de onde foi publicada.

Abreviaturas e Siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu significado. Não devem ser usadas no título.

