

TACROLIMO VERSUS CICLOSPORINA: UMA ANÁLISE COMPARATIVA NA TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

Amanda Batista de Almeida

Graduanda do IV período do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade Bom Jesus do Itabapoana, batistadealmeidaamanda@gmail.com;

Anderson Poubel Batista

Graduando do IV período do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade Bom Jesus do Itabapoana, andebati@yahoo.com.br;

Tauã Lima Verdán Rangel

Professor orientador. do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade Bom Jesus do Itabapoana E-mail: taua_verdan2@hotmail.com

RESUMO

No Brasil, o processo de transição demográfica é caracterizado pelo envelhecimento populacional, com conseqüente aumento na incidência de doenças crônico-degenerativas, como insuficiência renal crônica. Para melhor sobrevivência do paciente, a terapia renal substitutiva deve ser implementada, dentre elas estão a diálise peritoneal, a hemodiálise e o transplante renal. O transplante renal tem demonstrado melhor custo-efetividade e para sua manutenção, é necessária a utilização de medicamentos imunossupressores, tais como tacrolimo e ciclosporina. O tacrolimo representa uma inovação terapêutica superior quando comparado à ciclosporina, com maior benefício na redução do número de episódios de rejeição aguda. Entretanto, a partir das literaturas consultadas, não pode ser evidenciado dados significativos confirmem suas vantagens. Desta forma, o presente estudo, através do método dedutivo, classificado como revisional qualitativo, tem como objetivo realizar uma análise comparativa entre a terapia imunossupressora com tacrolimo e ciclosporina em pacientes transplantados renais.

Palavras-chave: Transplante renal; Imunossupressão; Ciclosporina; Tacrolimo.

ABSTRACT

In Brazil, the demographic transition process is characterized by population aging, with a consequent increase in the incidence of chronic degenerative diseases, such as chronic renal

failure. For better patient survival, renal replacement therapy should be implemented, including peritoneal dialysis, hemodialysis, and kidney transplantation. Kidney transplantation has been shown to be more cost-effective and its maintenance requires the use of immunosuppressive drugs such as tacrolimus and cyclosporine. Tacrolimus represents a superior therapeutic innovation compared to cyclosporine, with greater benefit in reducing the number of episodes of acute rejection. However, based on the literature, no significant data can be evidenced to confirm its advantages. Thus, the present study, using the deductive method, classified as qualitative revision, aims to perform a comparative analysis between tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive therapy in renal transplant patients.

Keywords: Kidney transplantation; Immunosuppression; Cyclosporine; Tacrolimus.

INTRODUÇÃO

O processo de transição demográfica brasileiro é caracterizado pelo envelhecimento populacional, o que contribui para o aumento na incidência de doenças crônico-degenerativas, com destaque para insuficiência renal crônica, responsável pela perda da qualidade de vida do paciente. (GUERRA JUNIOR *et al.*, 2010). A perda progressiva da função renal exige que o indivíduo tenha acesso à terapia renal substitutiva (TRS) para uma maior sobrevivência. Segundo Almeida *et al.* (2013), estima-se que existam 2,9 milhões de brasileiros com um terço ou menos da taxa de filtração glomerular quando comparado com indivíduos normais. (ALMEIDA *et al.*, 2013)

Dentre as TRS estão a diálise peritoneal, a hemodiálise e o transplante renal. O sistema público de saúde brasileiro possui um dos maiores programas de transplantes de órgãos do mundo, o qual é responsável pela realização de mais de 95% dos transplantes nacionais. (MEDINA-PESTANA *et al.*, 2011)

O transplante renal tem sido considerado o tratamento de escolha, dentre as TRS, para grande parte dos pacientes com insuficiência renal crônica em fase avançada, uma vez que os indivíduos que realizaram o transplante demonstram sobrevivência superior e melhor qualidade de vida em longo prazo quando comparados aos que utilizam outras modalidades de TRS, como hemodiálise e diálise peritoneal. (NGA *et al.*, 2018)

Segundo a literatura, o transplante renal tem demonstrado melhor custo-efetividade dentre as terapias de substituição renal, permitindo maior reintegração do paciente às suas atividades cotidianas, através da melhor expectativa e qualidade de vida do paciente. A terapia imunossupressora contribui consideravelmente para que o transplante seja considerado a melhor opção de escolha. (GUERRA JUNIOR *et al.*, 2010)

Significativos avanços nas últimas décadas na terapia imunossupressora desencadearam uma importante diminuição da incidência de rejeição aguda, aumentando substancialmente a sobrevida de receptores de transplantes renais. No entanto, a perda crônica do enxerto renal foi pouco afetada por tais avanços, principalmente pelas agressões pós-transplante causadas por drogas nefrotóxicas, com destaque para os inibidores de calcineurina e a recorrência de doenças de base, como o diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e dislipidemias. (MANFRO, 2011)

MATERIAL E MÉTODOS

A presente obra pauta-se na utilização do método dedutivo, classificado como revisional qualitativo. Foram analisados e compilados, para elaboração deste trabalho, dissertações, teses, TCCs e artigos científicos oriundos de sites e revistas indexadas, como “Scielo” e “Pubmed”. A busca foi realizada tendo como base obras publicadas entre 2010 a 2019. Para consulta foram utilizadas as seguintes palavras chaves: “transplante renal”, “imunossupressão”, “ciclosporina” e “tacrolimo”, gerando 215 resultados. Quinze trabalhos foram utilizados para confecção deste artigo, os quais foram selecionados a partir da leitura de seus resumos, sendo eleitas as obras que despertaram maior interesse e pertinência ao tema.

DESENVOLVIMENTO

TRANSPLANTE RENAL

A insuficiência renal aguda ocorre quando os rins param de funcionar de forma rápida e por período determinado, enquanto a crônica, ocorre quando há lesão ou reduzido nível da função renal por período superior a três meses, independente do diagnóstico. (GUERRA JÚNIOR, 2010)

Com elevada taxa de morbidade e mortalidade, a insuficiência renal crônica (IRC), quando em sua fase mais avançada, é conhecida como doença renal crônica terminal, provocando perda progressiva e irreversível da função renal. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da patologia são diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doença renal policística, malformações congênitas, doença cardiovascular, histórico familiar de doença renal crônica, além do envelhecimento. O aumento da população idosa no Brasil está

correlacionado ao crescimento do número de hipertensos e diabéticos, indicando perspectiva no acréscimo do número de pacientes sujeitos às doenças renais. (GUERRA JÚNIOR, 2010)

O diagnóstico da IRC é realizado pela identificação de grupo de risco, alterações no exame de urina, tais como microalbuminúria, hematúria e proteinúria, e pela redução da taxa de filtração glomerular, avaliada pelo clearance renal de creatinina. (DURÃES, 2013)

Elevadas incidência e prevalência de IRC implicam no grande número de pacientes submetidos à terapia renal substitutiva, que consistem em diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, há um aumento anual médio de 8,1% de pacientes dialíticos. (GUERRA JÚNIOR, 2010).

O transplante renal tem sido configurado como uma valiosa opção terapêutica, dentre as TRS, para portadores de insuficiência renal crônica, uma vez que está associado à independência de dispendiosas sessões de diálise, melhor promoção da qualidade de vida e maior expectativa de vida quando comparado com pacientes dialíticos e/ou hemodialíticos. (GUERRA JÚNIOR, 2010)

No Brasil, o transplante de órgãos foi outorgado, desde 23 de março de 2001, pela Lei Nº 10.211. Tal legislação dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para finalidade terapêutica, sendo permitida a retirada em pacientes falecidos, mediante autorização formal do responsável legal. (BRASIL, 2011)

Adicionalmente, para que o transplante renal possa ser realizado, o processo requer que haja compatibilidade entre os tecidos, a qual é demonstrada por meio da tipagem de antígenos de leucócitos humanos. Já a técnica cirúrgica em si consiste em um procedimento relativamente simples, mas que necessita de ações importantes posteriores, tais como o uso de medicamentos imunossupressores e acompanhamento ambulatorial para avaliação dos resultados e gerenciamento clínico. (MENDONÇA *et al.*, 2014)

O procedimento consiste na retirada de um rim em boas condições de funcionamento de um doador vivo ou não, e então alocado em um paciente com insuficiência renal crônica. (DURÃES, 2013)

O sucesso, em curto e longo prazo, do transplante depende de vários fatores. A qualidade do enxerto está associada à idade do receptor e do doador, o tipo de doador, tempo de isquemia fria do órgão doado, tempo de isquemia quente e o tamanho do rim em relação à anatomia do receptor, além de doenças preexistentes. O maior risco de rejeição e a função retardada do enxerto demandarão a adoção de esquemas imunossupressores diferenciados. Outros aspectos que também devem ser considerados na escolha do esquema imunossupressor são as características da população e do indivíduo, como os riscos imunológicos e não-imunológicos e fatores socioeconômicos e culturais, a infraestrutura para dispensação e monitorização das drogas e disponibilidade destas no sistema de saúde. (GUERRA JÚNIOR, 2010, p. 18)

Uma das variáveis mais importantes no monitoramento do paciente transplantado inclui a função renal durante o primeiro ano após o transplante, pois prenuncia a aceitação do enxerto e a sobrevida do indivíduo. Vários são os motivos responsáveis pela perda do transplante, como falhas na técnica cirúrgica, morte do receptor com enxerto funcionando, reincidência da doença base no enxerto, rejeição crônica (nefropatia crônica), além da rejeição aguda. As rejeições agudas podem desenvolver-se pela resposta inadequada de doses elevadas de corticosteróides (corticó-resistentes). (GUERRA JUNIOR *et al.*, 2010)

Na rejeição aguda do enxerto ocorre rápida deterioração de suas funções, associada com características histopatológicas específicas, podendo envolver mecanismos celular e/ou humoral, podendo ser observada através da diminuição do débito urinário, febre, hipertensão arterial sistêmica e sensibilidade aumentada no enxerto. Pode iniciar uma semana após o transplante, mas ocorre depois de 3 a 6 meses na maioria dos casos. Níveis elevados de creatinina sérica levam a suspeita de deterioração na função do enxerto, que deve ser confirmada com biópsia do órgão. (DURÃES, 2013)

Segundo Guerra Junior *et al.* (2010), diversos fatores podem influenciar, a curto ou longo prazo, a sobrevida do enxerto, dentre eles:

(...) grau de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos, as crises de rejeição aguda, necrose tubular aguda no pós-operatório, imunossupressão inadequada, tempo de isquemia do órgão doado e incompatibilidade no tamanho deste para as necessidades do receptor, raça, sexo, idade do doador e do receptor, hiperlipidemia, infecções, hipertensão arterial, tempo em diálise, dentre outros. (...) As taxas de sobrevida em pacientes transplantados, após um ano do enxerto, são ligeiramente maiores para aqueles que receberam o órgão de doador relacionado, do que para os que receberam o órgão de doador cadáver. Isso acontece porque vários fatores interferem no sucesso do procedimento, ou seja, é necessário que tanto o doador quanto o paciente preencham critérios específicos para doação e recepção do órgão a ser transplantado. Resultados menos favoráveis em pacientes que recebem o órgão de doador cadáver persistem a longo prazo. (GUERRA JUNIOR *et al.*, 2010, p. 169-171)

A principal causa da perda do transplante é a rejeição crônica, que ocorre após o primeiro ano. Caracterizada pela perda gradativa da função renal com manifestação clínica de proteinúria, elevação progressiva da creatinina, hipertensão arterial e alterações histológicas, tais como: atrofia tubular, hiperplasia da túnica íntima das artérias, fibrose intersticial e glomerulopatia do enxerto. (MANFRO, 2011)

Ademais, complicações infecciosas estão presentes após o transplante renal e podem desencadear significativas morbidades e mortalidade no paciente. Diversos fatores de risco estão envolvidos com essa complicação, com destaque para a necessidade de utilização

permanente de imunossupressores. Cerca de 80% de todos os receptores apresentam alguma complicação infecciosa pós-transplante. (SOUSA *et al.*, 2010)

O aprimoramento tecnológico na terapia de imunossupressão foi fator crucial para a prevenção de rejeições do órgão, sendo um fator imprescindível para a consideração do transplante renal como melhor opção ao portador de IRC. Aumentar a sobrevida do enxerto é o principal objetivo da terapia imunossupressora. (GUERRA JÚNIOR, 2010)

O organismo do receptor é responsável por gerar uma resposta imunológica contra o órgão transplantado, acarretando rejeição ao enxerto, constituindo, assim, a maior causa de insucesso dos transplantes. A resposta do sistema imune contra o órgão transplantado é mediada pela proliferação de células T após sua ativação pelo antígeno, o que causa apoptose das células halogênicas, produção de citocinas e expansão clonal dos linfócitos. (DURÃES, 2013)

Secretada pelos linfócitos T auxiliares (CD4⁺) ativados, a interleucina 2 (IL-2) é o principal fator de crescimento para as células T, induzindo sua expansão clonal. Sendo assim, a IL-2 é um potente catalisador do processo de rejeição de enxertos. (COSTA, 2012)

TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

Visando a sobrevida do transplante renal, se faz necessária a utilização de terapia de imunossupressão de manutenção adjuvante, uma vez que sem ela o enxerto apresentaria uma robusta resposta aloantigênica, de difícil controle, tornando a efetividade do enxerto fadada ao insucesso. (HADI *et al.*, 2015)

Qualquer paciente que tenha sido submetido ao transplante de órgãos irá necessitar do tratamento, ao longo da vida, com medicamentos imunossupressores, uma vez que este constitui um ponto crucial para o sucesso do procedimento. O intuito da terapia é evitar a rejeição ao enxerto, melhorando significativamente a taxa de sobrevida do órgão e reduzindo sua rejeição aguda. (SÁ; SOARES, 2016)

A estratégia da terapia imunossupressora se baseia na administração de agentes biológicos que determinam a depleção dos linfócitos plasmáticos periféricos e dos tecidos linfoides ou um antagonista de interleucina-2, reduzindo, assim, a incidência e a severidade dos episódios de rejeição aguda ao órgão, principalmente em pacientes de alto risco imunológicos. (SAMPAIO *et al.*, 2010)

Para manutenção do procedimento, é necessária a utilização de fármacos imunossupressores, visando reduzir a ocorrência de rejeição aguda ou crônica e aumentar a

sobrevida do órgão transplantado e do paciente. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), elaborado pelo Ministério da Saúde, vigente a partir de 2012, recomenda a adoção do esquema ciclosporina ou tacrolimo (inibidores de calcineurina) + azatioprina (antimetabólico) + corticosteroides na manutenção do transplante renal, para receptores de doador vivo ou falecido. (ALMEIDA *et al.*, 2013)

Os inibidores da calcineurina atuam formando um complexo com uma proteína da família das imunofilina, o qual, posteriormente, liga-se a calcineurina, inibindo a atividade das enzimas fosfatases, responsáveis pelos sinais de ativação celular e ativação de fatores implicados na regulação da transcrição dos genes codificantes para formação da IL-2 e de outras citocinas. (DURÃES, 2013)

Tais imunossuppressores são os mais eficazes no tratamento e utilizados na maior parte dos protocolos de imunossupressão. Entretanto, a ocorrência da nefrotoxicidade relacionada ao seu uso é tida como uma das maiores causas de disfunção de enxertos renais. Estudos sugerem que a substituição da ciclosporina por tacrolimo possa levar à melhora da função do enxerto. (MANFRO, 2011)

Fármaco extraído do fungo *Tolypocladium inflatum*, a ciclosporina atua ao ligar-se no receptor citoplasmático da ciclofilina (imunofilina), inibindo a atividade da calcineurina e, conseqüentemente, impedindo a transcrição do gene da IL-2. (GUERRA JÚNIOR, 2010). Adicionalmente, a ciclosporina é um potente indutor da expressão do fator de crescimento transformante beta (TGF- β), que é um potente inibidor da proliferação celular mediada pela IL-2 e da geração de linfócitos T citotóxicos. (DURÃES, 2013)

Suas principais reações adversas incluem hipertensão arterial, diabetes pós-transplante, hepatotoxicidade, hiperplasia gengival, dislipidemia, tremores, síndrome hemolítica-urêmica e nefrotoxicidade crônica, sendo esta última a reação adversa mais importante associada ao uso prolongado dessa classe de imunossuppressores, uma vez que é um dos principais motivos de sua descontinuidade do tratamento. (DURÃES, 2013)

O tacrolimo representa uma inovação terapêutica superior quando comparado à ciclosporina, com maior benefício na redução do número de episódios de rejeição aguda, conseqüentemente menor risco de nefropatia crônica do enxerto. (GUERRA JUNIOR *et al.*, 2010) Embora a ciclosporina seja o inibidor de calcineurina mais frequentemente usado nos esquemas imunossuppressivos de manutenção no Brasil, o tacrolimo possui maior eficácia na redução da incidência de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante, além de melhor função do enxerto quando confrontado com a ciclosporina. Apesar de o tacrolimo possuir menor risco de nefropatia crônica, assim como na ciclosporina, seus efeitos nefrotóxicos podem levar a perda do enxerto a longo-prazo. (DURÃES, 2013)

Na literatura, são encontrados estudos que comparam a eficácia e segurança de esquemas terapêuticos com associação do tacrolimo, contudo, os dados não são consolidados para permitir conclusões sobre eficácia e segurança na sobrevida do paciente e do enxerto. (DURÃES, 2013). Produzido a partir do fungo *Streptomyces tsukubaensis*, o tacrolimo, assim como a ciclosporina, também inibe a atividade da calcineurina ao ligar-se à proteína FKBP-12 (imunofilina), impedindo a transcrição do gene da IL-2. Apresenta-se mais potente que a ciclosporina, uma vez que seu complexo possui maior afinidade à calcineurina, inibindo-a com maior intensidade. (SAMPAIO *et al.*, 2010)

Entretanto, pode igualmente ocasionar nefrotoxicidade e síndrome hemolítico-urêmica, mas menor hiperlipidemia, hipertensão e efeitos cosméticos indesejáveis. Como ponto negativo, tem apresentado maior incidência de diabetes *mellitus* pós-transplante. Enquanto alguns estudos iniciais apontam menores índices de rejeições com o uso do tacrolimos, estudos mais recentes têm apresentado resultados conflitantes. (GUERRA JÚNIOR, 2010)

O tacrolimo apresenta rápida absorção intestinal, mas baixa biodisponibilidade oral (25%). Sua máxima concentração plasmática é atingida dentro de uma a três horas após ingestão. Esse fármaco tem sido associado a menor rejeição ao órgão e melhor função renal em comparação com a ciclosporina, em ensaios clínicos. Além de estudos evidenciarem uma melhora notória na função do enxerto em pacientes com lesão crônica induzida pela substituição da ciclosporina pelo tacrolimo, com maior sobrevida em longo prazo do órgão. (SAMPAIO *et al.*, 2010)

A ocorrência de diabetes *mellitus* pós-transplante está correlacionado ao aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos, doença vascular periférica, falência do enxerto e morte. Uma vez que os inibidores de calcineurina são geralmente usados concomitantes com esteróides, torna-se difícil identificar se a diabetes é devido ao inibidor de calcineurina ou aos esteróides, já que esse último aumenta a resistência insulínica periférica e o tacrolimos parece inibir a produção de insulina. Adicionalmente, essa complicação é mais evidente no uso do tacrolimo quando confrontado com a ciclosporina. (DURÃES, 2013)

É de grande importância ressaltar que as reações adversas ao medicamento são mais prováveis de ocorrer quando as doses tóxicas. Entretanto também podem ocorrer, em menor frequência, em níveis terapêuticos, sendo a hipertensão arterial e a nefrotoxicidade aguda e crônica as reações adversas mais evidentes da terapia com inibidores da calcineurina. Apesar de ambos os representantes da classe apresentarem efeitos colaterais semelhantes, o tacrolimo possui menor incidência de hiperlipidemia, hipertensão arterial, hipurtismo e

hiperplasia gengival, enquanto a ciclosporina possui menor capacidade de induzir diabetes pós-transplante e neurotoxicidade, quando comparada ao tacrolimo. (SÁ; SOARES, 2016)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados observados, a partir dos artigos selecionados para estudo, foram resumidos e podem ser identificados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Benefícios evidenciados pelos autores revisados na terapia com Ciclosporina quando comparada ao Tacrolimo.

Benefício da terapia imunossupressora com Ciclosporina	Autor
Menor incidência de infecção por herpes. Não foram observadas variações na incidência de infecções respiratórias.	SOUSA <i>et al.</i> , 2010
Menor falha terapêutica ao longo prazo.	GUERRA JÚNIOR, 2010
Menor capacidade de induzir diabetes pós-transplante e neurotoxicidade.	SÁ; SOARES, 2016

Fonte: Os autores (2019)

Tabela 2 – Benefícios evidenciados pelos autores revisados na terapia com Tacrolimo quando comparada à Ciclosporina.

Benefício da terapia imunossupressora com Tacrolimo	Autor
Menor risco de rejeição aguda ao enxerto, mas inconclusivo em relação à sobrevida do paciente.	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2013
Aumento na sobrevida inicial de pacientes transplantados. Reduzida perda do enxerto com óbito.	GUERRA JÚNIOR, 2010
Superioridade na rejeição tardia em receptores transplantados renais. Menor taxa de resistência renal e menor hipertensão.	PALACIOS; CONTRERAS, 2018
Uso indicado somente para pacientes com maior risco de rejeição do enxerto ou toxicidade.	GUERRA JUNIOR <i>et al.</i> , 2010
Maior eficácia na redução da incidência de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante e no melhoramento da função renal.	DURÃES, 2013
Menor incidência de hiperlipidemia, hipertensão arterial, hisurtismo e hiperplasia gengival.	SÁ; SOARES, 2016

Fonte: Os autores (2019)

De acordo com estudo elaborado Almeida *et al.* (2013), há aspectos relevantes relacionados à eficácia e efetividade do uso de tacrolimo, uma vez que existem evidências de que o seu uso apresenta menor risco de rejeição aguda ao enxerto, entretando, a vantagem é inconclusiva ao se observar a sobrevida do paciente. (ALMEIDA *et al.*, 2013)

Episódios de infecções por herpes simples ou quadros clínicos severos de herpes zoster correspondem a quase 10% dos episódios infecciosos em pacientes transplantados renais, com episódios de reincidência aumentando ao longo dos pós-transplante. Neste estudo, realizado com 224 pacientes, foi reportada uma maior incidência de infecção por herpes quando era utilizado o esquema com tacrolimo em comparação com o grupo que utilizava ciclosporina. Já para infecções respiratórias, que correspondem a 8,9% de todos os episódios infecciosos, não foi observada variação na incidência quando comparado com as terapias utilizadas. (SOUSA *et al.*, 2010)

Segundo Guerra Júnior (2010), a associação de tacrolimos no tratamento imunossupressor, quando comparado aos regimes com ciclosporina, tem demonstrado aumento na sobrevida inicial de pacientes transplantados, além de estar sendo amplamente utilizado em países nos EUA e Europa, e mais atualmente no Brasil. Estudos demonstram que a perda do enxerto com óbito foi significativamente reduzida nos usuários de tacrolimo, no entanto a sobrevida de pacientes recebendo imunossupressão com ciclosporina ou tacrolimos após 5 anos do enxerto foi equivalente para ambas as drogas. (GUERRA JÚNIOR, 2010)

Entretanto são escassos os dados em relação à segurança e efetividade, em longo prazo, que comprovem as vantagens do tacrolimo sobre a ciclosporina na terapêutica do transplante renal. Adicionalmente, é importante considerar que a manutenção do enxerto com tacrolimos associado ao micofenolato é um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento de nefropatia pelo vírus polyoma, causa comum de falha de transplante renal. (GUERRA JÚNIOR, 2010)

De acordo com a revisão sistemática realizada por Palacios e Contreras (2018) em 10 artigos científicos que comparavam a eficácia do tacrolimo em relação à ciclosporina na rejeição tardia do enxerto, 80% deles demonstraram uma superioridade do tacrolimo em diminuir a rejeição tardia em receptores transplantados renais. Entretanto, 10% das referências não identificaram diferenças estatísticas significantes na eficácia entre as duas terapias. Além disso, os artigos mencionaram menor taxa de resistência renal e menor hipertensão com o uso do tacrolimo. (PALACIOS; CONTRERAS, 2018)

O protocolo clínico mais utilizado no Brasil inclui ciclosporina, mas o número de pacientes tratados com tacrolimos tem aumentado, o que não deveria ocorrer. A maioria dos transplantes renais é realizado com doadores vivos, sendo a maioria realizada entre parentes próximos, o que, em tese, garante uma melhor compatibilidade entre doador e receptor. Sendo assim, a recomendação, geralmente, é iniciar a terapia imunossupressora com ciclosporina, devendo o uso de tacrolimos ser considerado quando as condições clínicas

indicarem maior risco de rejeição do enxerto ou toxicidade para o paciente. (GUERRA JUNIOR *et al.*, 2010)

Na tese de Guerra Júnior (2010), foram observados em 5686 pacientes do Brasil um risco 1,38 vezes maior de falha terapêutica entre os pacientes usuários de tacrolimo quando comparados com aqueles em uso de ciclosporina. Uma menor sobrevida, com risco de cerca de 1.28, com o uso de tacrolimo também foi evidenciada por dados da Central de Distribuição de Órgãos dos Estados Unidos (UNOS) envolvendo mais de sete mil pacientes transplantados. Além disso, não foi observada vantagem terapêutica com o uso de regimes baseados em tacrolimus. (GUERRA JÚNIOR, 2010)

A dissertação elaborada por Durães (2013) reuniu estudos que comprovam que, embora os esquemas imunossupressores com tacrolimo possuam valor mais elevado, esse medicamento possui maior eficácia na redução da incidência de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante e no melhoramento da função renal quando comparado a ciclosporina. (DURÃES, 2013)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como objetivo analisar comparativamente a terapia imunossupressora com tacrolimo e ciclosporina em pacientes transplantados renais, na tentativa de corroborar a perspectiva de superioridade terapêutica proporcionada pelo tacrolimo. Os fatores de risco clínico e cirúrgico para transplante renal incluem idade menor de 5 ou maior de 50 anos, doenças sistêmicas como diabetes *mellitus*, amiloidose, doença de Fabry, esclerodermia, doença gastrointestinal prévia, doenças maligna, transplantes prévios, entre outros.

A partir das literaturas consultadas, foram observados dados conflitantes obtidos a partir de esquemas imunossupressores com uso de tacrolimo, sendo assim, ainda não podem ser evidenciados dados significativos e robustos que confirmem as vantagens, incluindo superioridade na intervenção, eficácia e segurança da imunossupressão acoplada à terapia com tacrolimo. Adicionalmente, um dado que pôde ser confirmado indica que a terapia com tacrolimo apresenta maior incidência do efeito adverso de diabetes *mellitus*, o que pode representar um dos motivos responsáveis pelo insucesso do transplante em longo prazo.

A terapêutica com tacrolimos deve ser escolha para pacientes de alto risco. Baseado na noção de que o medicamento reduz a rejeição aguda, quando comparado com a ciclosporina, o que geraria benefício para a sobrevida do enxerto. Entretanto, estudos não

puderam demonstrar vantagens na sobrevivência do enxerto com o uso de tacrolimus cronicamente. Pacientes nos quais a nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina esteja estabelecida, o manejo da terapia pode envolver a minimização da dose do fármaco ou a sua retirada, substituindo-a por outros imunossuppressores eficazes.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Daniel Emílio da Silva *et al.* Avaliação normativa do processo de prescrição e dispensação de imunossuppressores para pacientes transplantados renais no estado de Minas Gerais, Brasil, 2008. *In: Epidemiol. Serv. Saúde*, Santa Luzia, v. 4, n. 22, p.651-660, out. 2013. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742013000400011&script=sci_arttext>. Acesso em: 18 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei federal nº10.211/2011. **Sistema Nacional de Transplantes**. 2011. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/lei10211.htm>>. Acesso em: 02 nov. 2019.

COSTA, Roberta Dorneles Ferreira da. **A influência do uso de medicamentos no monitoramento terapêutico de tacrolimus em pacientes transplantados renais**. 2012. 30 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/96034>>. Acesso em: 18 set. 2019.

DURÃES, Carla Grazielle. **Avaliação dos imunossuppressores micofenolato, sirolimo e tacrolimo usados no tratamento de manutenção de transplantes renais realizados no Sistema Único de Saúde do Brasil entre 2000 e 2006**. 2013. 130 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-9MPHE2/1/disserta__o_mestrado_saude_publica_carla_grazielle_duraes.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.

GUERRA JÚNIOR, Augusto Afonso. **Avaliação de custo-efetividade entre esquemas imunossuppressores utilizados no transplante renal – um estudo farmacoepidemiológico e farmacoeconômico sobre o Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais no SUS de 2000 a 2004**. 2010. 143 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/premio2010/doutorado/trabalho_augustoguerrajunior_mh_d.pdf>. Acesso em: 18 set. 2019.

GUERRA JÚNIOR, Augusto Afonso *et al.* Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. *In: Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p.163-174, jan. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2010000100017&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 18 set. 2019.

HADI, Riad Abdel *et al.* Transplante renal sem imunossupressão de manutenção. Pares monozigóticos e receptores de rim e medula óssea do mesmo doador. *In: J. Bras. Nefrol*, São Paulo, v. 37, n. 2, p.279-283, jun. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002015000200279&script=sci_arttext>. Acesso em: 02 nov. 2019.

MANFRO, Roberto Ceratti. Manejo da doença crônica do enxerto renal. *In: J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 4, n. 33, p.485-492, jul. 2011. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/108616>>. Acesso em: 18 set. 2019.

MEDINA-PESTANA, José O. *et al.* O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *In: J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 33, n. 4, p.472-484, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v33n4/14.pdf>>. Acesso em: 18 set. 2019.

MENDONÇA, Ana Elza Oliveira de *et al.* Mudanças na qualidade de vida após transplante renal e fatores relacionados. *In: Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, v. 3, n. 27, p.287-292, maio 2014. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/3070/307031542016.pdf>>. Acesso em: 02 nov. 2019.

NGA, Hong Si *et al.* Avaliação dos 1000 transplantes renais realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) da UNESP e a sua evolução ao longo dos anos. *In: J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 40, n. 2, p.162-169, jun. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002018000200162&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 18 set. 2019.

PALACIOS, Fatima Tatjana Fernandez; CONTRERAS, Ruth Magally Orco. **Eficacia del tacrolimus en comparación a la ciclosporina para disminuir la función retardada del injerto en adultos receptores renales de órgano trasplantado.** 2018. 40f. Monografía (Especialização) - Curso de Programa de Segunda Especialidad En Enfermería Enfermería En Nefrología, Universidad Privada Norbert Wiener Facultad de Ciencias de La Salud, Lima, 2018. Disponível em: <<http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/2173>>. Acesso em: 03 nov. 2019.

SÁ, Raphael Colares de; SOARES, Camilo Reuber de Sousa. Terapia imunossupressora no transplante de fígado: Contribuição para a enfermagem. *In: Rev. Aten. Saúde*, São Caetano do Sul, v. 14, n. 48, p.111-125, set. 2016. Disponível em: <http://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/viewFile/3992/pdf>. Acesso em: 02 nov. 2019.

SAMPAIO, Edison Luiz Mandia *et al.* Terapia de indução com alentuzumabe em receptores de transplante renal. *In: J. Bras. de Nefrol.*, São Paulo, v. 32, n. 1, p.91-99, 2010. Disponível em: <<http://www.bjn.org.br/details/1107/pt-BR/terapia-de-inducao-com-alentuzumabe-em-receptores-de-transplante-renal>>. Acesso em: 02 nov. 2019.

SOUSA, Sirlei Regina de *et al.* Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *In: J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 32, n. 1, p.77-84, mar. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002010000100013&script=sci_arttext>. Acesso em: 06 nov. 2019.

SOBRE OS AUTORES:

AUTOR 1: Graduanda do IV período do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade Bom Jesus do Itabapoana, batistadealmeidaamanda@gmail.com;

AUTOR 2: Graduando do IV período do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade Bom Jesus do Itabapoana, andebati@yahoo.com.br;

AUTOR 3: Professor orientador: Mestre (2013-2015) e Doutor (2015-2018) em Ciências Jurídicas e Sociais pela Universidade Federal Fluminense. Especialista *Lato Sensu* em Gestão Educacional e Práticas Pedagógicas pela Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) (2017-2018). Especialista *Lato Sensu* em Direito Administrativo pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2016-2018). Especialista *Lato Sensu* em Direito Ambiental pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2016-2018). Especialista *Lato Sensu* em Direito de Família pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2016-2018). Especialista *Lato Sensu* em Práticas Processuais Civil, Penal e Trabalhista pelo Centro Universitário São Camilo-ES (2014-2015). E-mail: taua_verdan2@hotmail.com