



Panorama do nível de tacrolimo em pacientes transplantados renais de um hospital do Ceará

Overview of tacrolimus levels in kidney transplant patients at a hospital in Ceará

Resumen de los niveles de tacrolimusen pacientes trasplante renal em um hospital de Ceará

Natasha Maria Lima Pinheiro¹, Izabell Maria Martins Teixeira¹, Bruna Ribeiro Duque¹, Mac Dionys Rodrigues da Costa¹, Maria Liliane Luciano Pereira¹, Carlos Eduardo Pereira Lima¹, Bruna Viana Barroso Martins¹, Ítalo Costa Monteiro¹, Diogo Thomas Ferreira de Lima¹, Tiago Lima Sampaio¹.

RESUMO

Objetivo: Relacionar medicamentos e fatores associados com alterações do nível de tacrolimo em pós-transplantados de um Hospital Universitário do Ceará. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo com dados de prontuários (n=181) (março/2019-maio/2022). Avaliaram-se variáveis sociodemográficas, comorbidades, níveis de tacrolimo no sangue (na data, 30 dias e 1 ano após a alta) e a farmacoterapia utilizada na alta. **Resultados:** Prevaleram pacientes entre 31 e 59 anos, do sexo masculino, incapazes de ler ou escrever ao 1º grau completo. Ademais, predominaram pacientes hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos. A internação média foi de $21,52 \pm 16,11$ dias, com 64,1% dos pacientes utilizando 5-10 medicamentos. Detectaram-se interações dos imunossupressores utilizados com anlodipino, isoniazida, omeprazol e prednisona. Trinta dias e um ano pós-alta, reduziram-se as alterações dos níveis de tacrolimo ($p = 0,0029$). Verificou-se correlação entre as idades e níveis de tacrolimo na alta ($Rho = 0,169$; $p = 0,023$) e um modelo de regressão linear em que diabetes *mellitus* prediz aumento de 1,195 ng/mL (IC95%=0,436-1,955) da concentração de tacrolimo na alta [$X^2(1; n=181) = 9,655$; $R^2 = 0,051$; $p = 0,002$]. **Conclusão:** Conclui-se, que idade e diabetes *mellitus* são fatores que podem interferir na concentração tacrolimo, havendo maior necessidade de acompanhamento dos pós-transplantados.

Palavras-chave: Imunossupressores, Interações medicamentosas, Monitoramento de medicamentos, Transplante de rim.

ABSTRACT

Objective: To correlate medication and associated factors with changes in tacrolimus levels in post-transplant patients at a University Hospital in Ceará. **Methods:** This was a retrospective observational study using data from medical records (n=181) (March/2019-May/2022). Sociodemographic variables, comorbidities, tacrolimus levels in the blood (on the date, 30 days, and 1 year after discharge), and the pharmacotherapy used at discharge were evaluated. **Results:** There was a predominance of male patients aged between 31 and 59 who were unable to read or write at the first-grade level. In addition, hypertensive, diabetic, and dyslipidemic patients predominated. The average hospital stay was 21.52 ± 16.11 days, with 64.1% of patients using 5-10 drugs. Interactions of the immunosuppressants used with amlodipine, isoniazid, omeprazole, and prednisone were detected. Thirty days and one year after discharge, changes in tacrolimus levels were reduced ($p = 0.0029$). There was a correlation between age and tacrolimus levels at discharge ($Rho = 0.169$; $p = 0.023$) and a linear regression model in which diabetes mellitus predicts an increase of 1.195 ng/mL (95%CI=0.436-1.955) in tacrolimus concentration at discharge [$X^2(1; n=181) = 9.655$; $R^2 = 0.051$; $p = 0.002$]. **Conclusion:** It can be concluded that age and diabetes mellitus are factors that can interfere with tacrolimus concentration, and there is a greater need to monitor post-transplant patients.

Keywords: Immunosuppressive agents, Drug interactions, Drug monitoring, Kidney transplantation.

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-Ceará.

RESUMEN

Objetivo: Correlacionar la medicación y los factores asociados con los cambios en los niveles de tacrolimus en pacientes postrasplante en un Hospital Universitario de Ceará. **Métodos:** Estudio observacional retrospectivo con datos de historias clínicas (n=181) (marzo/2019-mayo/2022). Se evaluaron variables sociodemográficas, comorbilidades, niveles de tacrolimus en sangre (en la fecha, 30 días y 1 año después del alta) y la farmacoterapia utilizada al alta. **Resultados:** Predominaban los pacientes varones de entre 31 y 59 años que no sabían leer ni escribir a nivel de primer grado. Además, predominaban los pacientes hipertensos, diabéticos y dislipidémicos. La hospitalización media fue de $21,52 \pm 16,11$ días, y el 64,1% de los pacientes utilizaron entre 5 y 10 fármacos. Se detectaron interacciones de los inmunosupresores utilizados con anlodipino, isoniazida, omeprazol y prednisona. Treinta días y un año después del alta, los cambios en los niveles de tacrolimus fueron reducidos ($p = 0,0029$). Hubo una correlación entre la edad y los niveles de tacrolimus al alta ($Rho = 0,169$; $p = 0,023$) y un modelo de regresión lineal en el que la diabetes mellitus predice un aumento de $1,195$ ng/mL (IC 95% = $0,436-1,955$) en la concentración de tacrolimus al alta [$X^2(1; n=181) = 9,655$; $R^2 = 0,051$; $p = 0,002$]. **Conclusión:** Se puede concluir que la edad y la diabetes mellitus son factores que pueden interferir en la concentración de tacrolimus y que existe una mayor necesidad de monitorizar a los pacientes postrasplante.

Palabras clave: Inmunosupresores, Interacciones farmacológicas, Monitoreo de drogas, Trasplante de riñón.

INTRODUÇÃO

Segundo dados do Observatório Global de Doações e Transplantes, produzido em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2022 foram realizados 157.494 transplantes de órgão em todo o mundo, dos quais 102.090 foram transplantes renais, ocupando a posição de transplante mais realizado no mundo (GODT, 2022). No Brasil, foram registrados 60.608 transplantes renais de acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes de janeiro de 2014 a setembro de 2024 (ABTO, 2024).

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda irreversível da função renal, que acarreta, consequentemente, para o desfecho do transplante deste órgão. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, estima-se que 1,5% da população brasileira maior que 18 anos é portadora de DRC (IBGE, 2019). Essa doença está principalmente associada a outras comorbidades. Dados de uma unidade de tratamento dialítico no Brasil aponta que 72,2% dos prontuários analisados de pacientes portadores de DRC possuíam diagnóstico para hipertensão arterial (HAS) e 48,7% para diabetes mellitus (DM) (PRETTO CR, et al., 2020).

A fim de que se possa evitar a rejeição do aloenxerto em transplantados e, consequentemente, aumentar a sua sobrevida, a terapia com imunossupressores se mantém como o pivô central no cuidado e na manutenção do bem-estar desses pacientes (ZWART TC, et al., 2021). A medicação relacionada à imunoterapia pode ser dividida em três etapas: indução, manutenção e anti-rejeição (TAMMISSETTI VS, et al., 2023).

Evidencia-se que na fase de manutenção é utilizada uma combinação de imunossupressores, sendo geralmente uma associação de um inibidor da calcineurina (tacrolimo) com fármaco antiproliferativo (micofenolato de sódio), ou um inibidor da *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (sirolimo) e corticosteroides (COR), podendo o esquema ser alterado devido a reação do paciente (ZWART TC, et al., 2021). É válido ressaltar que a imunoterapia pode ou não ser combinada com o uso de corticosteroides, que regulam negativamente a expressão gênica de citocinas em linfócitos, acarretando menor concentração de IL-2 e inibição da diferenciação de macrófagos e funções dos neutrófilos (TAMMISSETTI VS, et al., 2023).

Apesar da relativa segurança para os pacientes e dos incontáveis benefícios, os imunossupressores, a longo prazo, podem trazer outras complicações para os transplantados, como hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensão, maior risco de infecções (Parlakpınar e Gunata, 2021). O tacrolimo (TAC) se destaca como o principal fármaco utilizado na terapia de imunossupressão após procedimentos de transplante de órgãos sólidos (TOS), além do sirolimo (SIR) e micofenolato de sódio (MDS) (BRUNET M, et al., 2019).

Todavia, seu manejo é complexo, devido a sua curta janela terapêutica e a alta variabilidade farmacocinética, tendo sua concentração em excesso ligado a eventos como nefrotoxicidade,

neurotoxicidade e malignidade, em contrapartida que, ao se administrar uma concentração abaixo da necessária, os riscos de rejeição aumentam, comprometendo o sucesso do transplante e da terapia. Portanto, é pertinente um olhar clínico mais cuidadoso e individual para que a imunoterapia seja a mais adequada o possível para cada caso (BRUNET M e PASTOR-ANGLADA M, 2022; ZWART TC, et al., 2021)

A monitorização terapêutica de medicamentos (MTM) é uma estratégia essencial para garantir que o medicamento permaneça na sua janela terapêutica adequada. Atualmente a MTM consiste em ajustes individuais de dosagem do medicamento de forma a alcançar uma determinada concentração mínima alvo no sangue total de forma a diminuir os efeitos adversos, mas existem limitações para alcançar a terapia personalizada com tacrolimo, como a resposta individual do paciente BRUNET M e PASTOR-ANGLADA M, 2022).

A polifarmácia é caracterizada como o uso concomitante de 5 ou mais medicamentos, sendo uma realidade dentre os pacientes que realizaram transplante renal (OOSTING IJ, et al., 2024). Logo, o uso de vários medicamentos pode interferir na biodisponibilidade dos imunossuppressores, influenciando assim na concentração sanguínea dos fármacos, visto que há medicamentos que são indutores das enzimas de biotransformação como carbamazepina, fenobarbital, isoniazida, fenitoína, caspofungina e rifampicina, diminuindo o nível do fármaco, além dos medicamentos que são inibidores enzimáticos como bloqueadores de canal de cálcio, antibióticos macrolídeos, antifúngicos, omeprazol, cloranfenicol e metilprednisolona, aumentam o nível do imunossupressor (BRASIL, 2021; GARCIA CD, et al., 2017).

Dessa forma, devido a importância da MTM após o transplante renal, o presente trabalho tem como objetivo de identificar prováveis interações medicamentosas e fatores associados com alterações do nível de TAC no sangue como dados sociodemográficos, clínicos e outros interferentes dos níveis do tacrolimo em pacientes pós transplante renal de um Hospital Universitário do Ceará, a fim de garantir a efetividade do tratamento e evitar a rejeição do órgão transplantado.

MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de um estudo observacional e retrospectivo realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), localizado em Fortaleza - Ceará. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC sob o nº 67093523.2.0000.5045 e parecer 5.896.752. Foram coletados dados dos prontuários de pacientes que realizaram transplante renal no HUWC no período entre março de 2019 e maio de 2022 e que mantiveram regime de imunossupressão de manutenção após o transplante. Dentre os prontuários coletados, foram desconsiderados aqueles que não apresentaram uso do tacrolimo como terapia de imunossupressão.

As variáveis qualitativas analisadas foram sexo, escolaridade, comorbidades, terapia imunossupressora inicial como tacrolimo com micofenolato de sódio (TAC + MDS) ou tacrolimo com sirolimo (TAC + SIR) e os medicamentos utilizados na alta hospitalar. Em relação às variáveis quantitativas foram analisadas idade, nível de tacrolimo no sangue e tempo de internação.

Os níveis de tacrolimo foram avaliados de acordo com o protocolo interno do complexo hospitalar HUWC. Os valores de referência no período de alta e 30 dias após a alta são 6 a 8 ng/mL para o esquema TAC + MDS + COR, 7 a 9 ng/mL para TAC + MDS e 4 a 7 ng/mL para TAC + SIR. Além disso, os valores recomendados no período de 1 ano após a alta estão entre 4 a 7 ng/mL para os esquemas TAC + MDS + COR e TAC + MDS e 4 a 5 ng/mL para TAC + SIR. As prováveis interações dos imunossuppressores com os outros medicamentos utilizados foram identificadas por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão em Transplante Renal e do Manual de Doação de Transplantes (BRASIL, 2021)

As análises estatísticas foram realizadas no software estatístico IBM-SPSS® versão 22. Os dados numéricos foram representados como média $\pm$ desvio-padrão e os dados categóricos foram apresentados como frequências absoluta (n) e relativa (%). A avaliação entre variáveis categóricas foi realizada pelo teste qui-quadrado. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre variáveis contínuas de até dois grupos foi analisada por teste T de Student. Além disso, a correlação entre duas variáveis contínuas independentes não paramétricas foi analisada por meio da

Correlação de Spearman para avaliar a medida de relação linear entre as variáveis, enquanto para as análises de predição foi realizado regressão linear. Será adotado $p < 0,05$ como critério de significância estatística.

RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos na amostra 181 pacientes de transplante renal, todos estando adequados aos critérios de inclusão e exclusão. A idade média foi de $48,20 \pm 13,708$ anos, tendo a faixa etária de 31 a 59 anos maior frequência em comparação com as demais, uma vez que abrangeu 66,3% ($n=120$) da amostra; 68,5% ($n=124$) dos transplantados eram do sexo masculino e 64,6% ($n=117$) dos pacientes variaram da incapacidade de ler ou escrever ao 1º grau completo. Ressalta-se, que dentre a amostra coletada não houve diferença de idade ($p=0,106$) entre os pacientes do sexo feminino ($47,77 \pm 12,795$ anos) e masculino ($49,32 \pm 14,016$ anos). As características sociodemográficas da população estão detalhadas na **Tabela 1**.

Entre as comorbidades, destacou-se a presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (63%; $n=114$), Diabetes Mellitus (DM) (33,7%; $n=61$) e Dislipidemias (7,7%; $n=14$), enquanto 41 (22,7%) pacientes apresentaram nenhuma comorbidade, conforme presentes na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Dados sociodemográficos e comorbidades dos pacientes de transplante renal.

Dados sociodemográficos		N = 181	
Sexo		N	%
	Feminino	57	31,5%
	Masculino	124	68,5%
Idade		Média ± Desvio Padrão	p
	Feminino	47,77 ± 12,795	0,106 ^a
	Masculino	49,32 ± 14,016	
	Total	48,20 ± 13,708	
Faixa Etária		N	%
	abaixo de 18 anos	1	0,55%
	18 a 30 anos	18	9,9%
	31 a 59 anos	120	66,3%
	acima de 59 anos	42	23,2%
Escolaridade		N	%
	Não saber ler ou escrever	15	8,3%
	Alfabetização	8	4,4%
	1º grau incompleto	37	20,4%
	1º grau completo	57	31,5%
	2º grau incompleto	4	2,2%
	2º grau completo	56	30,9%
	Superior incompleto	1	0,6%
	Superior completo	3	1,7%
Comorbidades		N	%
	Hipertensão Arterial Sistêmica	114	63%
	Diabetes Mellitus	61	33,7%
	Dislipidemias	14	7,7%
	Disfunções tireoidianas	5	2,8%
	Lúpus Eritematoso Sistêmico	4	2,2%
	Gota	3	1,6%
	Cardiopatias	3	1,6%
	Hepatite	2	1,1%
	Câncer de mama	1	0,6%
	Epilepsia	1	0,6%
	Hemofilia	1	0,6%
	HIV	1	0,6%
	TDAH	1	0,6%
	Glaucoma	1	0,6%
	Cirrose	1	0,6%
	Transtorno de ansiedade generalizada	1	0,6%
	Déficit cognitivo	1	0,6%
	Sem Comorbidades	41	22,7%

^aTeste T não pareado; HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana; TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.

Fonte: Pinheiro NML, et al., 2025.

Do total, 116 (64,1%) pacientes fizeram uso de 5 a 10 medicamentos simultaneamente, obtendo uma média no estudo igual a $9,71 \pm 2,462$ medicamentos utilizados por paciente, caracterizando como pacientes com polifarmácia. Além disso, o tempo médio de internamento foi de $21,52 \pm 16,110$ dias, com o tempo mínimo de internamento de 6 dias e o tempo máximo de 110 dias. O presente estudo observou predominância da associação terapêutica de TCR + MDS e TCR + SIR, como as principais terapias imunossupressoras de manutenção (**Tabela 2**).

O total de medicamentos utilizados foi de 104, destacando-se os expostos na **Tabela 2**. Os outros fármacos que fizeram parte da terapia obtiveram a frequência de utilização dentre os pacientes inferior a 9%, a exemplo da Hidralazina 8,84% (n=16), Doxazosina 6,08% (n=11), Ranitidina 4,97% (n=9) e Sinvastatina 4,42% (n=8).

Tabela 2 - Terapia inicial de imunossupressores, faixa de uso de medicamentos e principais medicamentos utilizados.

Dados clínicos	n = 181	100%
Terapia inicial	N	%
Tacrolimo + Micofenolato de sódio	82	45,3%
Tacrolimo + Sirolimo	99	54,7%
Faixa de medicamentos utilizados	N	%
0 a 4 medicamentos	1	0,6%
5 a 10 medicamentos	116	64,1%
11 a 15 medicamentos	62	34,3%
acima de 15 medicamentos	2	1,1%
Medicamentos Utilizados	N	%
Tacrolimo	181	100%
Nistatina	170	93,92%
Sulfametoxazol + Trimetoprim	168	92,82%
Omeprazol	161	88,95%
Sirolimo	101	55,80%
Anlodipino	89	49,17%
Eprex/Eritropoetina	79	43,65%
Micofenolato de sódio	79	43,65%
Isoniazida	69	38,12%
Piridoxina (vitamina B6)	67	37,02%
Clonidina	51	28,18%
Furosemida	45	24,86%
Prednisona	44	24,31%
Insulina NPH	42	23,20%
Atenolol	37	20,44%
Bicarbonato de sódio	36	19,89%
Insulina Regular	30	16,57%
Carvedilol	24	13,26%
Poliestirenosulfonato de Cálcio	21	11,60%
AAS	18	9,94%
Sulfato Ferroso	17	9,39%

Fonte: Pinheiro NML, et al., 2025.

Após verificar que o perfil de utilização de medicamentos era compatível com o de polifarmácia, avaliou-se as prováveis interações medicamentosas com os imunossupressores. Neste estudo, o maior número de prováveis interações com o TAC foi detectado nos pacientes que faziam o uso de Anlodipino (49,17%; n=89), Isoniazida (38,12%; n=69), Omeprazol (88,95%; n=161) e Prednisona (23,76%; n=43); enquanto o medicamento SIR possuiu prováveis interações com Isoniazida (19,89%; n=36) e Anlodipino (29,28%; n=53), e o MDS apresentou prováveis interações com Omeprazol (38,67%; n= 70). As prováveis interações com os imunossupressores são descritas na **Tabela 3**.

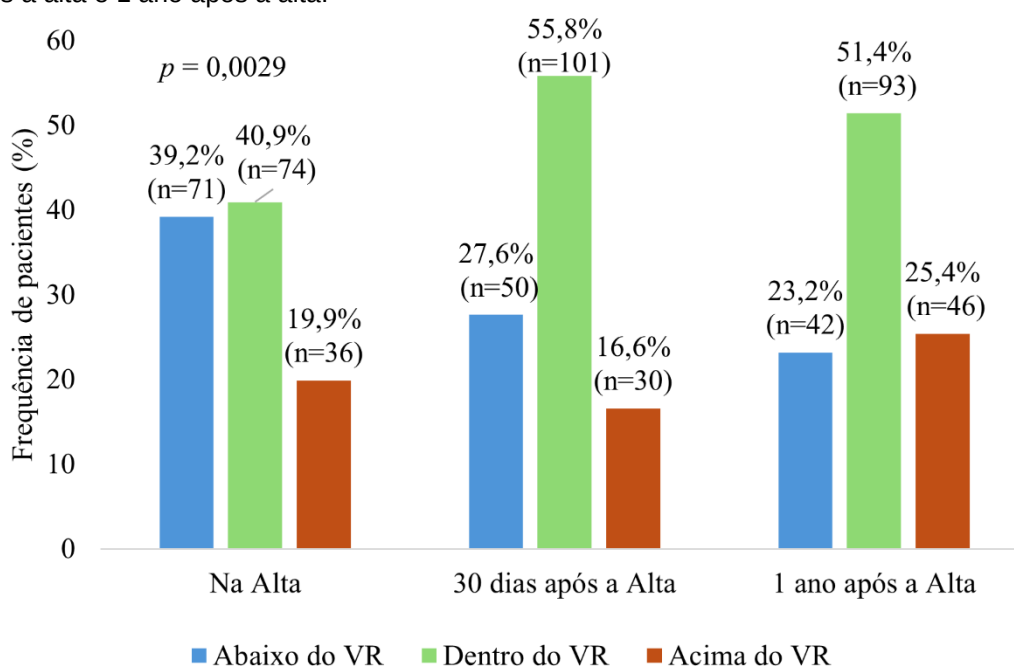
Tabela 3 - Interações medicamentosas envolvendo Tacrolimo, Sirolimo e Micofenolato de sódio.

Interações	n = 181	100%
Interações com Tacrolimo	N	%
Omeprazol + Tacrolimo	161	88,95%
Anlodipino + Tacrolimo	89	49,17%
Isoniazida + Tacrolimo	69	38,12%
Prednisona + Tacrolimo	43	23,76%
Fluconazol + Tacrolimo	3	1,66%
Carbamazepina + Tacrolimo	1	0,55%
Diltiazem + Tacrolimo	1	0,55%
Fenitoína + Tacrolimo	1	0,55%
Interações com Sirolimo	N	%
Anlodipino + Sirolimo	53	29,28%
Isoniazida + Sirolimo	36	19,89%
Clonazepam + Sirolimo	3	1,66%
Levanlodipino + Sirolimo	2	1,10%
Nifedipino + Sirolimo	1	0,55%
Gabapentina + Sirolimo	1	0,55%
Fluconazol + Sirolimo	1	0,55%
Interações com Micofenolato de sódio	N	%
Omeprazol + Micofenolato de sódio	70	38,67%

Fonte: Pinheiro NML, et al., 2025.

Vale também destacar a importância do acompanhamento dos níveis de tacrolimo em pacientes transplantados nos períodos da alta, 30 dias após a alta e 1 ano após a alta. Foi possível observar que no período da alta, houve uma taxa de 59,1% (n=107) dos pacientes que possuíam alteração da concentração de tacrolimo no sangue quando comparado com o valor de referência, havendo uma redução dessa porcentagem durante 30 dias após a alta (44,2%; n=80) e 1 ano após alta (48,6%; n=88), sendo observado uma diferença entre os três períodos χ^2 (4, N = 181) = 16,06, $p = 0,0029$, cLomo detalhado na **Gráfico 1**.

Gráfico 1 - Frequência de pacientes com alterações no nível de Tacrolimo no sangue no momento da alta, 30 dias após a alta e 1 ano após a alta.



Qui-quadrado; VR: Valor de Referência

Fonte: Pinheiro NML, et al., 2025.

Cruzamentos estatísticos foram realizados com o objetivo de descrever fatores relacionados ou associados com a concentração sanguínea de TAC, onde utilizando a Correlação de Spearman, verificou-se que a idade do paciente teve uma correlação positiva com o nível de tacrolimo na data da alta ($Rho = 0,169$; $p = 0,023$). Entretanto, não houve correlação significativa da idade com os outros períodos de avaliação da concentração de tacrolimo no sangue (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Correlação de Spearman da variável independente, idade, e da variável dependente, concentração sanguínea de tacrolimo nos diferentes períodos de alta.

Variável	Rho	p
Alta	0,169	0,023
30 dias após alta	-0,100	0,180
1 ano após alta	-0,067	0,371

Fonte: Pinheiro NML, et al., 2025.

Ao verificar se a presença de DM é capaz de prever alterações dos níveis de tacrolimo, foi obtido um modelo significativo de regressão linear que prediz a concentração no momento da alta [$X^2(1; n=181) = 9,655$; $p = 0,002$; $R^2 = 0,051$]. Logo, pacientes que possuíam DM no momento da alta estavam associados com aumento de 1,195 ng/mL (IC95% = 0,436 a 1,955) de Tacrolimo.

DISCUSSÃO

O transplante renal é um dos mais realizados no mundo, logo os níveis de tacrolimo no sangue obtidos neste estudo são foco da monitorização de medicamentos, a fim de garantir a concentração do fármaco no intervalo terapêutico no tratamento de imunossupressão (BRUNET M e PASTOR-ANGLADA M, 2022; GODT, 2022). Dessa forma, os resultados sociodemográficos, comorbidades, terapia inicial de imunossupressores, medicamentos utilizados e prováveis interações medicamentosas com os imunossupressores dos pacientes transplantados foram importantes para compreender o panorama que está associado aos níveis do tacrolimo no sangue.

Como visto nos resultados, o sexo masculino foi o mais frequente. Este mesmo padrão é compartilhado em estudos recentes realizados com pacientes em tratamento dialítico ou submetidos a transplante renal (NASCIMENTO L, et al. 2024; PRETTO CR, et al., 2020). O que justifica essa prevalência é o fato de indivíduos do sexo feminino possuírem um maior autocuidado, o que gera um aumento do tratamento preventivo e redução, consequentemente, da busca de serviços de alta complexidade para a realização por exemplo de transplantes (SOARES ACO, et al, 2022).

Foi encontrado uma maior prevalência de indivíduos com idade superior a 31 anos, o que pode ser explicado pelo surgimento de comorbidades como a hipertensão e a diabetes *mellitus*, que são fatores de risco para o desenvolvimento da DRC (GOICOCHEA-RIOS EDS, et al., 2024). Em relação à escolaridade, 64,6% correspondem a indivíduos que não sabiam ler ou escrever até o 1º grau completo, essa alta prevalência pode ser explicada pela falta de instrução e compreensão do autocuidado, podendo levar a uma maior susceptibilidade às comorbidades que estão associadas à DRC (ROCHA KT e FIGUEIREDO A, 2019). Desse modo, foram encontrados resultados com relação à faixa etária e escolaridade condizentes com outros estudos publicados na literatura (GOUVÊA ECDP, et al., 2022; PRETTO CR, et al., 2020).

Entre as comorbidades mais presentes em pacientes transplantados renais, no presente estudo, destacaram-se a hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e dislipidemias. Sabe-se que HAS e DM são as principais comorbidades que acompanham o transplantado renal, o que se assemelha com os resultados obtidos neste estudo (FRAGA JM, et al., 2021; MAGRO PSD, et al., 2024).

A hipertensão pode ser tanto causa quanto consequência da DRC (GOICOCHEA-RIOS EDS, et al., 2024). Em pacientes hipertensos, o aumento da pressão arterial causa lesão nos vasos sanguíneos, o que resulta em estreitamento do canal. Além disso, constituintes da proteína hialina se depositam nos vasos causando um quadro de aterosclerose, caracterizado por redução do fluxo sanguíneo nos vasos. Como

resultado disso, vários órgãos são afetados, incluindo os rins, causando lesão renal que pode resultar, a longo prazo, na DRC. Por outro lado, pacientes portadores da DRC podem vir a sofrer de hipertensão devido a alterações da função endotelial, hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como síntese aumentada de vasoconstritores e, principalmente, pela redução da eliminação de sódio (TKACHUK O, 2019).

Na DM, o acúmulo de glicose no sangue ocasiona diversas consequências sistêmicas. Dentre as principais, há o quadro de nefropatia diabética, que se desenvolve gradativamente nos pacientes portadores da DM. O aumento da glicose na circulação sobrecarrega a função de filtração realizada pelos rins, o que causa lesão renal progressiva, que culmina em insuficiência renal (AZEVEDO G, et al., 2022). A presença de dislipidemias em pacientes já foi evidenciada também na correlação com a progressão da DRC, devido a sua capacidade provocar danos nas células endoteliais e mesangiais (SOUSA LCM, et al., 2023).

Após a realização do transplante renal, existe a necessidade de uso de medicamentos imunossupressores com o objetivo de inibir o reconhecimento imunológico e a ativação da resposta alogênica celular e humoral, de modo a impedir a rejeição do enxerto (BRASIL, 2021; SZUMILAS K, et al., 2023). Concomitantemente à terapia imunossupressora é observado em pacientes transplantados o uso de medicamentos com o objetivo de tratar condições pré-existentes, como doenças de base, e de profilaxia medicamentosa, ou seja, o uso de medicamentos antiparasitários, antivirais e antibióticos com o objetivo de impedir o desenvolvimento de infecções oportunistas devido à imunossupressão (GALATO D, et al., 2022). O uso concomitante de diferentes medicamentos por um único indivíduo define-se como polifarmácia (SOARES ACO, et al., 2022).

O presente estudo observou o uso médio entre 5 a 10 medicamentos pela maioria dos indivíduos da amostra analisada, estando superior quando comparado com um estudo realizado em hospital público localizado em Recife, o qual apresentou uma prevalência de 1 a 5 medicamentos na amostra, embora o uso de 6 a 10 medicamentos tenha se apresentado com frequência consideravelmente elevada (MEDEIROS LKA, et al., 2022).

Esta pesquisa observou predominância da associação terapêutica de TCR + MDS e TCR + SIR, como as principais terapias imunossupressoras de manutenção. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal prevê a utilização de diferentes esquemas terapêuticos a depender das características doador-receptor, sendo as combinações destacadas neste estudo de elevada eficácia para o tratamento de rejeição aguda. Os esquemas de TAC associado a MDS ou a SIR apresentam eficácia semelhante. Ademais, além da farmacoterapia dupla, a adição de corticosteroides é indicada em pacientes com maior risco imunológico (BRASIL, 2021).

Identificou-se, neste trabalho, uma quantidade considerável de prováveis interações de tacrolimo e sirolimo com bloqueadores de canal de cálcio, no caso o anlodipino. Onde a interação medicamentosa é provocada por uma inibição quase completa da atividade enzimática do complexo CYP3A, diminuindo o metabolismo dos imunossupressores e, conseqüentemente, aumentando concentração no sangue (MOES DJAR, et al, 2015; YANG Y, et al., 2021). Ressalta-se que o TAC, por ativar o cotransportador de sódio e cloreto do túbulo renal, gera um aumento de pressão arterial em pacientes pós-transplante. O uso do diurético clortalidona, que é um inibidor desse cotransportador, reduz a pressão arterial de maneira semelhante ao anlodipino, além de causar diminuição da proteinúria e potencialmente competir com o mecanismo tóxico do tacrolimo (MOES AD, et al., 2017).

Outras interações medicamentosas prováveis foram identificadas como o uso de tacrolimo com omeprazol, o qual pode desencadear vários mecanismos que impactam diretamente na farmacocinética via competição pela isoenzima CYP3A4, elevando as concentrações do imunossupressor no sangue. Ademais, o omeprazol pode contribuir no mau funcionamento do rim transplantado dado seu efeito nefrotóxico (MIEDZIASZCZYK M e IDASIAK-PIECHOCKA I, 2023). Ressalta-se que já foi identificado que mutações nos genes de CYP3A ligadas ao metabolismo do tacrolimo interferem diretamente em sua concentração no sangue (LI Y, et al., 2022).

Ademais, o micofenolato de sódio é um comprimido de liberação retardada. A absorção para ser realizada de maneira facilitada necessita o pH do intestino seja superior a 5. Logo, a interação com o inibidor de bomba de próton (IBP), como o omeprazol utilizado pelos pacientes deste estudo, está vinculado há um aumento da concentração de MDS (ABDELHALIM MS, et al., 2020; SUNDERLAND A, et al., 2020). Ressalta-se também, que concentração de ácido micofenólico pode variar devido as alterações genéticas como o polimorfismo da isoenzima CYP2C19, metabolizadora de IBP, e as diferentes apresentações do fármaco, assim como foi demonstrado em um estudo, onde pacientes que estavam sob uso de MDS com um IBP e apresentavam um metabolizador lento do IBP, obtinham concentrações maiores de ácido micofenólico do que aqueles sob esquema terapêutico com micofenolato mofetil, o qual apresenta alta solubilidade em pH ácido (CIFTCI HS, et al., 2017).

Em razão do metabolismo do tacrolimo e do sirolimo ocorrer por meio de enzimas metabólicas do complexo CYP3A, o qual é induzido por alguns medicamentos como a isoniazida, corrobora com os dados obtidos de prováveis interações desses imunossupressores com a isoniazida (KUMONDAI M, et al., 2023; LIN YN, et al., 2017). A presença de provável interação de prednisona com TAC foi identificada no presente estudo. Apesar desse corticoide ser um inibidor da enzima CYP3A4, aumentando o nível de TAC no sangue, foi identificado em outros estudos que interações desses fármacos em baixas concentrações estavam associados a diminuição de proteinúria e uma relação segura com o uso (CHEN HX, et al., 2020; GARCIA CD, et al., 2017).

O aumento do nível de tacrolimo no sangue com o avançar da idade após realizar correlação, provavelmente pode ter ocorrido devido à capacidade reduzida de biotransformação do TAC no fígado em pessoas idosas, sendo, portanto, preconizado na bula menores doses para o início do tratamento (SANTOS LF, et al., 2022). Os níveis de TAC estavam fora no valor de referência principalmente no momento da alta, evidenciando a importância da monitorização terapêutica, visto que baixas dosagens podem gerar rejeição dos rins transplantados, enquanto as altas concentrações podem causar neurotoxicidade, nefrotoxicidade, diabetes, infecções oportunistas e aumento do risco cardiovascular (BRUNET M e PASTOR-ANGLADA M, 2022). Percebeu-se também que houve uma diminuição das concentrações de TAC alteradas com o decorrer do tempo após o transplante, possivelmente em decorrência do aumento da adesão à terapia imunossupressora durante o acompanhamento multiprofissional, principalmente do farmacêutico (SHI YX, et al., 2020).

No presente estudo foi encontrado que o diagnóstico de DM prediz o aumento dos níveis de tacrolimo no momento da alta, logo essa comorbidade pode ser um fator de risco para a sobredose de imunossupressores. Nesse sentido, estudos mostram que a doença renal diabética (DRD) leva a um declínio progressivo na taxa de filtração glomerular (TFG), levando à progressão da doença renal. Dessa forma, apesar de uma pequena parcela do tacrolimo ser excretada na urina (cerca de 2%), essa condição pode levar a um aumento dos níveis de TAC no sangue, tendo em vista a sua diminuição na excreção urinária (GAL A e BURCHELL RK, 2023).

O presente estudo apresentou a limitação de não haver acompanhamento prospectivo dos pacientes. Entretanto, os dados obtidos a partir dos pacientes de transplante renal foram relevantes por compreender a situação dos transplantados e assim corroborar com as medidas adotadas pela equipe multiprofissional do setor de transplante. Além disso, busca-se contribuir com a saúde pública na atualização de protocolos clínicos com novas estratégias adotadas durante a monitorização da farmacoterapia de imunossupressores e seu impacto na qualidade de vida desses pacientes, enfatizando o papel do farmacêutico nesse contexto crítico pós-transplante.

CONCLUSÃO

Portanto, os achados deste trabalho demonstram que o acompanhamento dos pacientes pós-transplante é importante para o sucesso terapêutico e redução de eventos adversos, visto que, com o passar do tempo após a alta, foi observado redução de níveis de tacrolimo fora dos valores de referência. Além disso, foi identificado que a idade e o diagnóstico de diabetes *mellitus* são fatores que podem interferir na

concentração TAC no sangue, evidenciando a importância da equipe multiprofissional de saúde, principalmente do farmacêutico. Sendo relevante a obtenção de uma visão do indivíduo como um todo, considerando idade, comorbidades, nível de escolaridade e outros medicamentos utilizados. A fim de que possibilite um eficaz tratamento de imunossupressão, minimizando as chances de rejeição após a realização do transplante.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento) e à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio concedido para a realização deste trabalho. Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas - Prof. Eurico Litton Pinheiro de Freitas-LACT pelo apoio durante os experimentos. Agradecemos também ao Centro de Análises - UFC/CT - Infra/Pro e à Capes Equipamentos.

REFERÊNCIAS

1. ABDELHALIM MS, et al. The impact of omeprazole on mycophenolate pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2020; 39(4): 479–486.
2. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. 2024. Disponível em: https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/05/RBT-2024-jan-mar_POPULACAO.pdf. Acessado em: 18 de novembro de 2024.
3. AZEVEDO G, et al. Fisiopatologia e diagnóstico da nefropatia diabética: uma revisão integrativa / Physiopathology and diagnosis of diabetic nephropathy: an integrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(1): 3615–3637.
4. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Imunossupressão em Transplante Renal. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/imunossupressao-em-transplante-renal-pcdt.pdf>. Acessado em: 18 de novembro de 2024.
5. BRUNET M, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Therapeutic drug monitoring*, 2019; 41(3): 261–307.
6. BRUNET M, PASTOR-ANGLADA M. Insights into the Pharmacogenetics of Tacrolimus Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Pharmaceutics*, 2022; 14(9).
7. CHEN HX, et al. Efficacy and safety of tacrolimus and low-dose prednisone in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *World journal of pediatrics: WJP*, 2020; 16(2): 159–167.
8. CIFTCI HS, et al. Influence of Proton Pump Inhibitors on Mycophenolic Acid Pharmacokinetics in Patients With Renal Transplantation and the Relationship With Cytochrome 2C19 Gene Polymorphism. *Transplantation Proceedings*, 2017; 49(3): 490–496.
9. FRAGA JM, et al. Fatores que influenciam o tempo de internação no transplante renal. *Saúde Coletiva (Barueri)*, 2021; 11(68): 7617–7628.
10. GAL A, BURCHELL RK. Diabetes Mellitus and the Kidneys. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 2023; 53(3): 565–580.
11. GALATO D, et al. Avaliação do Índice de Complexidade da Farmacoterapia em Pacientes de um Ambulatório de Transplante Renal. *Brazilian Journal of Transplantation*, 2022; 25(2).
12. GARCIA CD, et al. Manual de Doação e Transplantes, 2017. Disponível em: https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Manual-dos-transplantes-ebook-versao-2022_compressed-1.pdf. Acessado em: 7 de fevereiro de 2025.
13. GODT. Global Observatory on Donation and Transplantation. Disponível em: <https://www.transplant-observatory.org/>. Acessado em: 18 de novembro de 2024.
14. GOICOCHEA-RIOS EDS, et al. Factors Associated with the Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 2024; 17: 113–123.
15. GOUVÊA ECDP, et al. Self-report of medical diagnosis of chronic kidney disease: prevalence and characteristics in the Brazilian adult population, National Health Survey 2013 and 2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2022; 31(nspe1): e2021385.
16. IBGE. Pesquisa nacional de saúde: Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>. Acessado em: 18 de novembro de 2024.

17. KUMONDAI M, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Blood Sirolimus and Tacrolimus Concentrations for Polypharmacy Management in a Lymphangioleiomyomatosis Patient Taking Two Cytochrome P450 3A Inhibitors. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2023; 260(1): 29–34.
18. LI Y, et al. Investigation of pharmacologic interactions between omeprazole and tacrolimus in a membranous nephropathy patient with CYP3A5 nonexpresser: a case report. *Pharmacogenetics and genomics*, 2022; 32(7): 268–271.
19. LIN YN, et al. Oleanolic Acid-Mediated Inhibition of Pregnane X Receptor and Constitutive Androstane Receptor Attenuates Rifampin-Isoniazid Cytotoxicity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2017; 65(39): 8606–8616.
20. MAGRO PSD, et al. Kidney transplantation and perioperative complications: a prospective cohort study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2024; 74(6): 844556.
21. MEDEIROS LKA, et al. Fatores associados à adesão a terapia imunossupressora em indivíduos transplantados renais. *Enferm. foco (Brasília)*, 2022; 13: 1–6.
22. MIEDZIASZCZYK M, IDASIAK-PIECHOCKA I. Safety analysis of co-administering tacrolimus and omeprazole in renal transplant recipients – A review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2023; 166: 115149.
23. MOES AD, et al. Chlorthalidone Versus Amlodipine for Hypertension in Kidney Transplant Recipients Treated With Tacrolimus: A Randomized Crossover Trial. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 2017; 69(6): 796–804.
24. MOES DJAR, et al. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug discovery today*, 2015; 20(10): 1243–1249.
25. NASCIMENTO L, et al. Economic Impact of Pharmaceutical Recommendations Carried Out in a Liver Transplant Unit of a University Hospital. *Brazilian Journal of Transplantation*, 2024; 27(1): e1424.
26. OOSTING IJ, et al. Polypharmacy in Patients with CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney360*, 2024; 5(6): 841-850.
27. PARLAKPINAR H, GUNATA M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 2021; 43(6): 651–665.
28. PRETTO CR, et al. Quality of life of chronic kidney patients on hemodialysis and related factors. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2020; 28: e3327.
29. ROCHA KT, FIGUEIREDO AE. Health literacy: Assessment of patients in renal replacement therapy. *EnfermeriaNefrológica*, 2019; 22(4): 388–397.
30. SANTOS LF, et al. A má administração medicamentosa de analgésicos e anti-inflamatórios em idosos. *Rev. Terra & Cult.*, 2022; 38: 278-296.
31. SHI YX, et al. Efficacy of Adherence-Enhancing Interventions for Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology*, 2020; 11: 578887.
32. SOARES ACO, et al. Determinants of access to hemodialysis services in a metropolitan region of Brazil. *BMC Public Health*, 2022; 22: 1868.
33. SOUSA LCM, et al. Health-related patterns and chronic kidney disease in the Brazilian population: National Health Survey, 2019. *Frontiers in Public Health*, 2023; 11: 1090196.
34. SUNDERLAND A, et al. Effect of the proton-pump Inhibitor pantoprazole on MycoPhenolicACid exposure in kidney and liver transplant recipients (IMPACT study): A randomized trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020; 35(6): 1060–1070.
35. SZUMILAS K. et al. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(12): 10301.
36. TAMMISSETTI VS, et al. Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation: Primer for Radiologists and Potential Complications. *Radiologic Clinics of North America*, 2023; 61(5): 913–932.
37. TKACHUK O. Fisiopatologia da Hipertensão Arterial na Doença Renal Crônica. *Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina)*. Universidade de Coimbra, Portugal, 2019; 41 p.
38. YANG Y, et al. CYP3A5 Genotype-Dependent Drug-Drug Interaction Between Tacrolimus and Nifedipine in Chinese Renal Transplant Patients. *Frontiers in Pharmacology*, 2021; 12: 692922.
39. ZWART TC, et al. Model-informed precision dosing to optimise immunosuppressive therapy in renal transplantation. *Drug discovery today*, 2021; 26(11): 2527–2546.