



Eventos adversos relacionados ao uso de imunossupressores em pacientes transplantados

Letícia Santana da Silva Soares, MSc

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde e integrante do grupo de Pesquisa em Acesso a Medicamentos e Uso Responsável da Universidade de Brasília

Evelin Soares de Brito

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde e integrante do grupo de Pesquisa em Acesso a Medicamentos e Uso Responsável da Universidade de Brasília

Emília Vitória da Silva, MSc, PhD

Professora do Curso de Farmácia e integrante do grupo de Pesquisa em Acesso a Medicamentos e Uso Responsável da Universidade de Brasília

Dayani Galato, MSc, PhD

Professora do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde e integrante do grupo de Pesquisa em Acesso a Medicamentos e Uso Responsável da Universidade de Brasília

Introdução

O Brasil é o segundo maior país transplantador do mundo, depois dos Estados Unidos, com mais de 95% dos transplantes realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sob a gerência do Sistema Nacional de Transplantes (SNT)¹.

Para a maioria dos transplantes, em especial de órgãos sólidos, como rins, coração e fígado, os pacientes devem fazer uso contínuo de medicamentos imunossupressores, cuja principal função é minimizar o risco ou tratar a rejeição do órgão transplantado, evitando assim a perda do enxerto. Como este risco é maior nos três primeiros meses após o transplante, em geral é necessário que o

nível de imunossupressão seja inicialmente mais elevado, para que, depois, seja reduzido durante a terapia de manutenção².

A maioria dos esquemas inclui uma combinação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação, para permitir efeitos sinérgicos e diminuir a toxicidade e os eventos adversos^{3,4}. A escolha da combinação de medicamentos e doses também deve ser feita levando-se em consideração o tipo de transplante, aspectos clínicos e imunológicos dos pacientes^{4,5}, bem como os protocolos clínicos².

Um evento adverso relacionado a medicamentos é conceituado como qualquer prejuízo terapêutico, em qualquer grau, causado

pelo uso, ou não, de um ou mais fármacos⁶. Nesse contexto, danos causados aos pacientes pela utilização contínua, bem como baixa adesão ao tratamento, subdoses ou dose elevadas, ou ainda qualquer problema relacionado a medicamentos, devem ser observados quanto à possibilidade de prevenção e necessidade de notificação⁷.

Neste sentido, o objetivo deste texto é apresentar, por meio de revisão narrativa da literatura, os principais imunossuppressores utilizados por pacientes transplantados, além de informações sobre eventos adversos e estratégias para o aumento da segurança no uso desses medicamentos.

O uso de imunossuppressores

De acordo com os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas de imunossupressão em pacientes transplantados, desenvolvidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS², os principais medicamentos utilizados para esta finalidade são: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, azatioprina, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, ciclosporina, tacrolimo, everolimo e sirolimo.

Além disso, também podem ser utilizados outros medicamentos, como basiliximabe, muronomabe, imunoglobulina humana e imunoglobulina antitimócito, na tentativa de alcançar a imunossupressão em situações específicas^{2,8}, como por exemplo, para reduzir eventos adversos às terapias convencionais, além de serem uma opção de tratamento para pacientes que apresentam falta de resposta a esses medicamentos⁸.

Apesar dos transplantes serem benéficos e restabelecerem a funcionalidade dos pacientes com doenças crônicas tratáveis com essa terapia, os medicamentos utilizados nos

esquemas de imunossupressão podem acarretar riscos e propiciar o desenvolvimento de novos problemas de saúde, como alterações no sistema nervoso - sendo mais comuns tremores e parestesias -, alterações metabólicas que incluem dislipidemias, hipertensão arterial e obesidade; perda óssea, que pode levar à osteoporose; nefrotoxicidade e hepatotoxicidade; maior propensão a infecções, principalmente por citomegalovírus; e supressão medular, com aumento de chance de desenvolvimento de anemia^{2,9,10}. No Quadro 1 estão apresentadas as principais classes e os medicamentos utilizados na imunossupressão em pacientes transplantados, com a descrição de eventos adversos. Para avaliar o manejo clínico dos possíveis eventos adversos devem ser consideradas algumas situações^{11, 12, 18}, entre elas:

- Durante o uso de imunossuppressores, tendo em vista a maior suscetibilidade à infecção, deve-se monitorar atentamente os sinais e sintomas e instituir o tratamento apropriado, se necessário. Orientar os pacientes em relação às medidas de higiene;
- Orientar o paciente a evitar exposição ao sol e usar medidas de foto proteção, como roupas e protetores solares, devido ao risco aumentado principalmente para linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele;
- Os efeitos sobre o sistema nervoso central relacionados ao uso da ciclosporina podem ser reversíveis com a descontinuação do medicamento ou após a redução da dose;
- Nos casos de efeitos metabólicos relacionados à hiperglicemia, intolerância à glicose e diabetes mellitus, deve-se monitorar as concentrações de glicose no sangue, em jejum, regularmente;

- Monitorar regularmente a função renal quando houver suspeita de nefrotoxicidade, para avaliar a necessidade de ajuste da dose. No caso de uso de tacrolimo ou everolimo, considerar a possibilidade de mudança da terapia imunossupressora (exemplo, por ciclosporina e corticosteroides), se os níveis séricos de ureia e creatinina permanecerem persistentemente altos, apesar dos ajustes de dose. Evitar terapia concomitante de tacrolimo ou everolimo com ciclosporina. Se necessário, usar com cautela outros medicamentos nefrotóxicos;
- Quando no uso de tacrolimo, monitorar a função e o estado neurológico. O tremor e a dor de cabeça podem responder à redução da dose;
- Ao utilizar tacrolimo, monitorar regularmente os níveis séricos de potássio e sinais de hiperpotassemia, além de evitar o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio;
- Nos casos de uso de corticosteroides, deve-se avaliar a necessidade de suplementação com cálcio e vitamina D, e bisfosfonatos (por exemplo, alendronato, risedronato), tendo em vista possíveis problemas musculoesqueléticos. Um programa de exercícios com peso que mantenham a massa muscular é também terapia de primeira linha, visando a reduzir o risco de eventos adversos;
- O uso de corticosteroides deve ser acompanhado de restrição dietética de sal e, se necessário, de suplementação de potássio, buscando minimizar os distúrbios de fluidos e eletrólitos;
- Quando no uso de sirolimo, as concentrações séricas de colesterol e triglicé-

deos devem ser monitoradas. Caso haja necessidade, terapia dislipidêmica deve ser instituída;

- Ao utilizar azatioprina deve-se monitorar a ocorrência de malignidades.

Uma recente revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sobre imunossupressão de manutenção pós-transplante¹³ mostra a chance de ocorrerem eventos adversos, conforme a classe farmacológica utilizada. Os achados mostram que o micofenolato e os inibidores da mTOR (mammalian Target Of Rapamycin; alvo de rapamicina em células de mamíferos ou alvo mecanicista de rapamicina) têm maiores chances de desencadear eventos adversos nos pacientes participantes de ensaios clínicos, o que possivelmente se repete no uso clínico.

Diante das possibilidades da ocorrência de eventos adversos aos imunossupressores, é importante que seu uso seja monitorado, bem como seja feita a notificação voluntária dos eventos adversos observados aos núcleos de segurança do paciente (disponível nos serviços de saúde)⁷ e, quando pertinente, por meio do site VigiMed, o qual é possível acessar pelo site <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>.

Cabe destacar que as concentrações de parte dos imunossupressores podem ser monitoradas por dosagem plasmática e que há metas terapêuticas definidas em protocolos clínicos para os diferentes tipos de transplantes ou fases da imunossupressão⁵; contudo, estudos mais recentes têm apontado novas concentrações plasmáticas como alvo terapêutico. Concentrações menores que aquelas desejáveis podem estar relacionadas à inefetividade terapêutica, o que pode levar à rejeição do enxerto, enquanto doses

maiores predisõem ao maior risco de desenvolvimento de eventos adversos descritos anteriormente^{5,14}.

Para garantir a segurança de pacientes em uso de imunossupressores existem condutas recomendadas e advertências quanto a procedimentos que devem ser evitadas no sentido de prevenir a ocorrência de eventos adversos, conforme descrito no Quadro 2.

Por fim, destaca-se que os imunossupressores representam apenas uma fração dos medicamentos em uso pelos pacientes transplantados, o que também os expõe a um risco maior de eventos adversos^{15,16}. A participação de profissionais da saúde na prevenção e no manejo desses eventos adversos promove um melhor cuidado dos pacientes¹⁴, já as notificações permitem a farmacovigilância e ações que propiciem mais segurança aos pacientes.

Quadro 1 - Medicamentos imunossupressores, suas classes terapêuticas, principais eventos adversos e respectivos manejos clínicos.

| Classe | Fármaco | Principais eventos adversos ^{11,12,18} |
|----------------------------|---|---|
| Inibidores da calcineurina | Ciclosporina | Efeitos renais: nefrotoxicidade, possível hiperpotassemia, hipomagnesemia, diminuição da concentração sérica de bicarbonato e hiperuricemia. Efeitos hepáticos: hepatotoxicidade. Efeitos cardiovasculares: hipertensão. Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma. Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção. Infecções virais latentes: aumento do risco de reativação de infecções virais latentes, incluindo nefropatia associada ao vírus BK (um poliomavírus). Efeitos hematológicos: leucopenia, anemia e trombocitopenia. Efeitos neurológicos: potencial para convulsões e encefalopatia. Outros sinais/sintomas comuns: tremor, hirsutismo e hiperplasia da gengiva. |
| | Tacrolimo | Efeitos metabólicos: aumento do risco de hiperglicemia ou diabetes <i>mellitus</i> pós-transplante. Efeitos renais: potencial para nefrotoxicidade, especialmente em doses elevadas. Neurotoxicidade: risco de neurotoxicidade (por exemplo, tremor, cefaleia, outras alterações na função motora, estado mental ou função sensorial), especialmente em doses elevadas. Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção. Aumento do risco de reativação de infecções virais latentes. Efeitos renais: hiperpotassemia. Efeitos gastrointestinais: anorexia, náusea, vômito, diarreia ou desconforto abdominal. Pode acontecer elevação dos níveis séricos da aminotransferase, com leve hiperbilirubinemia. Efeitos cardiovasculares: hipertrofia do miocárdio. Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele. |
| Corticosteróides | Prednisona ou Prednisolona ou Metilprednisolona | Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção. Efeitos musculoesqueléticos: desgaste muscular, dor muscular ou fraqueza, atraso na cicatrização de feridas e atrofia da matriz proteica do osso. Distúrbios de fluidos e eletrólitos: podem ocorrer retenção de sódio com edema resultante, perda de potássio e elevação da pressão arterial. Efeitos endócrinos e metabólicos: hipercortisolismo (estado cushingoide) e amenorreia ou outros problemas menstruais. Aumento ou diminuição da motilidade e número de espermatozoides em alguns homens. Pode diminuir a tolerância à glicose, produzir hiperglicemia e agravar ou precipitar o diabetes <i>mellitus</i> , especialmente em pacientes predispostos ao diabetes <i>mellitus</i> . Efeitos oftalmológicos: risco de desenvolvimento de catarata e glaucoma. |

CONTINUA NA PÁGINA 17>>>

| Classe | Fármaco | Principais eventos adversos ^{11,12,18} |
|-------------------------|---|---|
| Inibidores da mTOR | Everolimo | <p>Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção.</p> <p>Efeitos renais: aumento do risco de nefrotoxicidade, quando usado concomitantemente com doses padrão de ciclosporina.</p> <p>Efeitos vasculares: pode provocar angioedema; o risco é aumentado se utilizado concomitantemente com outro medicamento que provoque esse efeito, como os inibidores da ECA. Edema generalizado (periférico ou linfedema) ou localizado (efusão pericárdica, efusão pleural, ascite). Aumento de chance de trombose da artéria ou veia renal é relatado, principalmente nos primeiros 30 dias após o transplante.</p> <p>Efeitos hematológicos: depressão da medula óssea, com diminuição na contagem de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.</p> <p>Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.</p> <p>Efeitos metabólicos: hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, principalmente com altas doses.</p> |
| | Sirolimo | <p>Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção.</p> <p>Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.</p> <p>Efeitos metabólicos: aumento nas concentrações séricas de colesterol e triglicerídeos.</p> <p>Eventos vasculares: pode provocar angioedema; o risco é aumentado se utilizado concomitantemente com outro medicamento que provoque esse efeito, como os inibidores da ECA. Edema periférico, linfedema, ascite e efusões pleural e pericárdica podem acontecer.</p> <p>Efeitos renais: quando associado a ciclosporina, pode aumentar o nível sérico de creatinina e diminuir a taxa de filtração glomerular. Nefropatia associada à infecção viral.</p> |
| Agentes antimetabólicos | Micofenolato de sódio ou Micofenolato de mofetila | <p>Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção.</p> <p>Efeitos hematológicos: neutropenia, aplasia das células vermelhas.</p> <p>Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.</p> |
| | Azatioprina | <p>Linfomas e outras malignidades: aumento do risco de desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, como os de pele.</p> <p>Efeitos hematológicos: leucopenia grave, trombocitopenia, anemias, incluindo a anemia macrocítica e/ou pancitopenia.</p> <p>Complicações infecciosas: suscetibilidade aumentada à infecção.</p> <p>Efeitos gastrointestinais: náusea e vômito, mas também podem aparecer diarreia, febre, mal-estar, mialgia e anormalidades na função hepática.</p> |

Quadro 2 - Condutas recomendadas e advertências quanto a procedimentos para evitar eventos adversos relacionados ao uso da imunossupressão

| Classe | Condutas para reduzir o risco de eventos adversos ^{14,17} |
|----------------------------|--|
| Inibidores da calcineurina | <ul style="list-style-type: none"> - Não prescrever a pacientes com hipertensão grave, diabetes insulino-dependente, TFGE ≤ 40 mL/min ou lesões túbulo-intersticiais graves na biópsia renal. Não prescrever a pacientes com microangiopatia trombótica. - Não prescrever medicamentos que possam afetar as enzimas do citocromo p450 e alterar a farmacocinética do inibidor da calcineurina. - Não permitir o uso de <i>grapefruit</i> (toranja), pois aumenta os níveis sanguíneos do inibidor da calcineurina. - Reduzir as doses do inibidor da calcineurina na presença de um aumento sustentado da creatinina sérica $> 25\%$-30%, ou se o paciente se queixar de sinais extra-renais de toxicidade (tremor, problemas gastrointestinais, hipertricose, hipertensão). - Não prescrever em pacientes que desenvolvem malignidade ou nefropatia por vírus BK, (nesta situação, o inibidor da calcineurina deve ser progressivamente retirado e substituído por inibidores da mTOR que possam exercer alguma atividade antioncogênica e antiviral). |
| Corticosteroides | <ul style="list-style-type: none"> - Reduzir as doses de corticosteroides em pacientes com história de infecção crônica ou recente, idosos ou pessoas com doença grave. - Não usar corticosteroides de ação prolongada (dexametasona, betametasona) em doses fracionadas (de duas a 4 vezes ao dia) (evitar, devido ao risco aumentado de efeitos metabólicos e infecção). - Valorizar os eventos adversos, pois um tratamento tardio de eventos adversos pode aumentar o risco de complicações irreversíveis. - Evitar o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons para proteção de úlcera gástrica. - Estilo de vida adequado, pois fumar, comer demais e a inatividade física podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares, obesidade mórbida, diabetes, miopatia e osteopenia. - Interrupção lenta de corticosteroides, após administração por mais de 4 semanas, de forma a minimizar a precipitação de crise de hipoadrenalismo. |
| Inibidores da m-TOR | <ul style="list-style-type: none"> - Não permitir o uso de <i>grapefruit</i> (toranja), pois aumenta os níveis sanguíneos do inibidor da mTOR. - Não administrar em combinação com ciclosporina ou tacrolimo (evitar, devido ao risco aumentado de trombose na artéria hepática). |
| Agentes antimetabólicos | <ul style="list-style-type: none"> - Não usar sais de micofenolato durante as refeições ou após a administração de inibidores de bomba de prótons. Nestas condições, há uma absorção reduzida do fármaco. É sugerido tomar micofenolato pelo menos duas horas após as refeições. - Não administrar micofenolato a doentes com alto risco de infecção pelo citomegalovirus (CMV). - Não prescrever micofenolato a mulheres grávidas, pelo alto risco de perda de gravidez e malformação congênita; nesta situação, orientar sobre o uso de aziotriprina. |

Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Doação de órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador [internet]. Brasília: Assessoria de Comunicação Social; 2018 [acesso em 2019 jun 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2QyKu09>
2. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT. 2014 [acesso em 2019 jun 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2NWJxge>
3. Fuchs KM., Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin Perinatol.* 2007; 31(6), 363-71.
4. Enderby C, Keller CA. An Overview of Immunosuppression in Solid Organ Transplantation. *Am J Manag Care.* 2015; 21: S12-S23.
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Medicamentos imunossupressores [acesso em 2019 jul 1]. Disponível em: <https://bit.ly/2Xm2rjC>
6. World Health Organization - WHO. Glossary of terms related to patient and medication safety. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care, 2005 [acesso em 2019 jul 1]. Disponível em: <https://bit.ly/340gSwo>

7. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos. 2013 [acesso em 2019 jul 25]. Disponível em: <https://bit.ly/2QyKTzH>
8. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; 7(CD004756). [acesso em 2019 jul 1]. Disponível em: <https://bit.ly/2Xm2Lk>
9. Tizo JM; Macedo LC. Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. UNINGÁ Rev. 2015; 24(1):62-70. Disponível em: <https://bit.ly/32WKfyl>
10. Lucan VL, Berardinelli L. Gastrointestinal Side Effects of Post-Transplant Therapy. J Gastrointest Liver Dis, September 2016; 25(3): 367-373. Disponível em: <https://bit.ly/2CTnnFq>
11. EBSCO Dynamed website. [acesso em: 2019 jun 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2KsqTKT>
12. Nguyen L., Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C, Salem JE. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. Drug Saf. 2019; 42(7): 813-25.
13. Howell M, Yeo R, Tong A, Craig JC, Howard K, Wong G. Completeness of reporting of adverse events in trials of maintenance immunosuppression in kidney transplantation: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32: 1586-94. Disponível em: <https://bit.ly/2CQyhLZ>
14. Ponticelli C, Glascock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review J Nephrol. 2019. [acesso em 2019 jul 20]. Disponível em: <https://bit.ly/2Ok9G7M>
15. Monostory K. Metabolic Drug Interactions with Immunosuppressants. In: Tsoulfas G. Organ Donation and Transplantation - Current Status and Future Challenges. 2018:409-40 [acesso em 2019 jul 25]. Disponível em: <https://bit.ly/2qoyCTv>
16. Van Matre ET, Satyanarayana G, Page 2nd RL, Levi ME, Lindenfeld J, Mueller SW. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Immunosuppressant and Anti-Infective Agents: Antimetabolites and Corticosteroids. Ann Transplant. 2018; 23:66-74. Disponível em: <https://bit.ly/2r18Kgu>
17. Tatro DS. A to Z Drug Facts. New York: Facts and Comparisons, 2007.
18. Drugs.com [Internet]. 2019 [acesso em 2019 jul 25]. Disponível em: <https://bit.ly/33TQ7d6>