

CONVERSÃO PARA MICOFENOLATO DE SÓDIO EM PACIENTES RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL EM MANUTENÇÃO: ANÁLISE MULTICÊNTRICA RETROSPECTIVA

Conversion from Mycophenolate Mofetil to Mycophenolate Sodium in maintenance renal transplant recipients: a multicenter retrospective analysis

Mario Abbud-Filho¹, Maria Alice S F Baptista¹, Deise B M Carvalho², Jose Maria G Figueiro³, Valter Duro Garcia⁴, Luiz Felipe S Gonçalves⁵, Renato T Gonçalves⁶, Elizete Keitel⁴, Kikumi Kozaki⁷, Roberto C Manfro⁵, Tereza A Matuck², Geraldo Majella M Paula⁸, André B Pereira⁹, Glauca Prismich¹⁰, Abrahão Salomão-Filho¹¹, Eduardo R Silveira¹², Leon G A Soares¹³

RESUMO

O micofenolato de mofetila (MMF) é um imunossupressor que pode ter os resultados prejudicados por causa de reduções de dose ou suspensão da medicação necessárias em caso de eventos adversos (EA). Uma formulação com revestimento gastro-resistente, o micofenolato de sódio (EC-MPS), foi desenvolvida na tentativa de reduzir os EA do trato gastrointestinal (GI). **Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo avaliar as razões da mudança da terapia imunossupressora (conversão) de qualquer droga adjuvante para EC-MPS em adultos receptores de transplante renal (RTx) em fase de manutenção. **Casística e Método:** foram avaliados 109 RTx que foram convertidos de qualquer terapia imunossupressora adjuvante para EC-MPS em 12 centros de transplante no Brasil. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (62%), 71% caucasianos, com idade média de 43 ± 13 anos e 53% receptores de doadores vivos. Após um período de 13 ± 10 meses os pacientes foram convertidos para EC-MPS, em grande parte (35%) por causa de eventos adversos. **Resultados:** Oitenta e três pacientes (76%) foram convertidos de MMF e em 36 deles (33%) a conversão foi exclusivamente por EA-GI, sendo a diarreia o motivo mais freqüente (83%). Um mês e 10 meses após a conversão de MMF para EC-MPS 57% e 13% e 62% e 5% dos pacientes com sintomas GI apresentaram melhora total ou parcial, respectivamente. Alterações das doses pré e pós conversão foram observadas respectivamente em 83% e 14%. A creatinina sérica média, o peso e os parâmetros hematológicos não mudaram significativamente antes e após a conversão. **Conclusão:** as principais razões de conversão para EC-MPS relatadas pelos centros foram: eletiva e por eventos adversos gastrointestinais. A conversão em pacientes com eventos adversos gastrointestinais em uso de MMF para EC-MPS foi clinicamente segura e melhorou as queixas totalmente ou parcialmente em 67% dos pacientes.

Descritores: imunossupressão, micofenolato de sódio, micofenolato de mofetila, Transplante Renal

Instituições:

¹ Instituto de Urologia e Nefrologia e CINTRANS-HB/FAMERP, São Jose do Rio Preto, São Paulo, Brasil

² Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brasil

³ Hospital Felício Rocho, Minas Gerais, Brasil

⁴ Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁵ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁶ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brasil

⁷ Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo, Brasil

⁸ Hospital São Francisco de Assis, Minas Gerais, Brasil

⁹ Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

¹⁰ Novartis Biociências SA, São Paulo, Brasil

¹¹ Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

¹² Hospital Vera Cruz, Minas Gerais, Brasil

¹³ Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brasil

Correspondência:

Mario Abbud Filho, MD

Instituto de Urologia e Nefrologia São Jose do Rio Preto

Rua Voluntários de São Paulo, 3826 – São José do Rio Preto – SP – Brasil

Tel: (17) 4009-9191 Fax: (19) 4009-9151

E-mail: mabbud@terra.com.br

Recebido em: 15.12.2007

Aceito em: 10.01.2008

INTRODUÇÃO

O micofenolato de mofetila (MMF) – uma pró-droga do ácido micofenólico (MPA) – está estabelecido como terapia adjuvante na prevenção de rejeição aguda no transplante renal.¹⁻³ Entretanto, sua eficácia pode ser prejudicada por ajustes de dose ou descontinuação da medicação por causa de eventos adversos (EA), particularmente as complicações gastrointestinais (EA-GI).⁴⁻⁶

O micofenolato de sódio na forma de comprimidos revestidos gastro-resistentes (EC-MPS) foi desenvolvido para reduzir os EA especialmente relacionados ao GI superior. O EC-MPS é uma formulação para liberação lenta do MPA no intestino delgado, diferente do MMF que tem sua liberação no estômago.⁷ A equivalência terapêutica entre as duas drogas foi comprovada por vários estudos e a eficácia e segurança do EC-MPS foi demonstrada em pacientes receptores de transplante renal de novo e em manutenção.⁸⁻¹²

Além disso, pacientes adultos receptores de transplante renal (RTx) em uso de MMF podem ser convertidos com segurança para a terapia com EC-MPS sem comprometer a eficácia.¹² A incidência de eventos adversos GI foi semelhante para o MMF e EC-MPS, apesar de uma tendência a menor gravidade dos EA-GI nos RTx com EC-MPS em fase de manutenção.¹² Ainda, a conversão de MMF para EC-MPS foi associada com melhora na intensidade dos sintomas GI e na qualidade de vida dos pacientes receptores de transplante renal.¹⁴ Relatos anteriores mostraram que menor número de RTx em uso de EC-MPS *de novo* precisaram de reduções de dose, retirada ou suspensão da medicação por causa de eventos adversos GI, em comparação com RTx em uso de MMF.^{10,11}

O objetivo deste estudo foi identificar as razões que levaram à conversão dos pacientes receptores de transplante renal de qualquer terapia adjuvante para EC-MPS na prática clínica e avaliar os resultados dessa estratégia, especialmente naqueles convertidos por EA GI.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram coletados dados dos pacientes receptores de transplante renal (RTx) de ambos os sexos e de qualquer idade de 12 centros brasileiros. Todos os pacientes incluídos eram receptores de transplante renal de doador vivo ou falecido e receberam regime imunossupressor inicial com qualquer terapia adjuvante exceto EC-MPS, que em algum momento no pós-transplante foram convertidos para EC-MPS. Os registros desses pacientes foram avaliados visando avaliar as razões que levaram à troca de medicação, as características demográficas e os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes após a conversão. O estudo foi aprovado pelos Comitês

de Ética em Pesquisa. A análise estatística foi feita usando o teste T de Student e o teste de Wilcoxon para os valores paramétricos e não-paramétricos e os resultados foram expressos em média e desvio padrão (DP). Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software Graph Pad InStat (Chicago, USA) versão 3.0 e os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Dados clínicos e laboratoriais de 109 RTx foram disponibilizados para análise. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (n=68; 62%), caucasiana (n=77; 71%), com idade média de 43 ± 13 anos e com tempo de acompanhamento pós-transplante de 48 ± 34 meses. Cinquenta e três por cento (58/109 pacientes) eram receptores de doadores vivos e a imunossupressão inicial foi realizada com inibidores de calcineurina (CIN; 95%) em associação com micofenolato de mofetila (MMF; 76%) e prednisona (100%). Trinta e quatro pacientes (31%) tiveram pelo menos uma droga modificada no regime antes da conversão para EC-MPS.

Oitenta e três (76%) RTx com MMF e 26 (24%) com outra medicação foram convertidos para EC-MPS. O tempo médio de acompanhamento após a conversão para EC-MPS foi de 13 ± 10 meses e as principais razões alegadas para troca de medicação foram: eletiva (n=41/109; 38%), EA-GI (n=37/109; 34%) disfunção crônica do enxerto ou deterioração da função renal (n=14/109; 13%). Outras razões para conversão incluíram: febre, pielonefrite, dislipidemia e pancitopenia. A Tabela 1 mostra que os valores médios para os parâmetros laboratoriais permaneceram estáveis após a conversão para EC-MPS.

Ocorreram três episódios de rejeição aguda que necessitaram de tratamento com esteróides após a conversão para EC-MPS, um deles cinco dias após a conversão; três pacientes que apresentavam valores de creatinina sérica > 3mg/dl, antes da introdução do EC-MPS, perderam o enxerto e retornaram à diálise depois de 3, 10 e 11 meses, respectivamente. Um paciente morreu de septicemia seis meses após a conversão.

Três subgrupos de pacientes convertidos de MMF para EC-MPS foram avaliados: 1-RTx em terapia com MMF (n=83); 2- pacientes convertidos em virtude de apresentarem quadro clínico de disfunção crônica do enxerto ou deterioração da função renal (n=14); 3- RTx apresentando apenas EA-GI (n=36).

No subgrupo de 83 pacientes em terapia com MMF e convertidos para EC-MPS a maioria era do sexo masculino (n=49; 59%) e caucasiana (n=61; 73%). A média de idade na época do transplante era 39 ± 14 anos e a média de tempo de acompanhamento pós-transplante de 16

Tabela 1. Parâmetros laboratoriais pré e pós conversão para EC-MPS (média \pm DP)

	Antes N = 109	1 mês N = 99	p	Última visita N = 103	p
Creatinina sanguínea (mg/dl)	1,9 \pm 0,7	1,8 \pm 0,9	NS	1,8 \pm 1,3	NS
Hemoglobina (g/dl)	12,2 \pm 5,4	12,1 \pm 4,5	NS	12,7 \pm 4,5	NS
Leucócitos / mm ³	7939 \pm 1975	8392 \pm 1675	NS	7803 \pm 1539	NS
Plaquetas (x 10 ³)	232 \pm 67	243 \pm 89	NS	233 \pm 67	NS
Peso (Kg)	64,7 \pm 18	64,3 \pm 19	NS	65,2 \pm 17	NS

Tabela 2. Imunossupressão inicial de 83 RTx na época da conversão para EC-MPS

Regime imunossupressor	n (%)
Ciclosporina + MMF + prednisona	49 (59%)
Tacrolimo + MMF + prednisona	29 (35%)
Sirolimo + MMF + prednisona	2 (2%)
MMF + prednisona	3 (4%)

± 11 meses. Quarenta e quatro pacientes (53%) receberam rins de doadores vivos e a imunossupressão inicial utilizada está descrita na Tabela 2. Trinta e dois RTx (38,5%) apresentaram pelo menos uma mudança de medicação no regime imunossupressor antes da conversão para EC-MPS e as razões alegadas para conversão foram: EA-GI (44,5%; n=37), conversão eletiva (42%) e disfunção crônica do enxerto ou deterioração da função renal (5%); outras razões alegadas foram leucopenia e pancitopenia. Avaliação dos parâmetros laboratoriais desses pacientes não mostrou mudanças significativas em relação aos valores basais após conversão para EC-MPS, exceto por um aumento significativo no peso corporal observado na última visita (Tabela 3).

No grupo de 83 pacientes, ocorreram duas perdas de enxertos e três episódios de rejeição aguda. Em relação à dose de MMF, no momento da conversão para EC-MPS, observou-se que 50/83 pacientes (61%) foram convertidos para mesma dose equimolar do MMF, 18 (22%) receberam doses de EC-MPS maiores que a dose equimolar e 14 (17%) deles receberam EC-MPS em doses menores que as doses equimolares de MMF.

No subgrupo de pacientes convertidos para EC-MPS por disfunção crônica do enxerto ou deterioração da função renal (n=14), análise da função renal mostrou que a creatinina sérica desses pacientes permaneceu estável após um período de acompanhamento de 6,5 meses, com tendência para redução desses valores após 10 meses. Os valores da creatinina sérica foram: pré-conversão: $2,1 \pm 0,5$ mg/dl vs. $2,0 \pm 0,6$ mg/dl um mês após a introdução do EC-MPS (p=NS) vs. $1,7 \pm 0,3$ mg/dl na última visita (p=0,059).

Para verificar se os pacientes em terapia com MMF referindo EA-GI poderiam obter melhora dos sintomas após a mudança de tratamento, foi avaliado um subgrupo de 36 RTx que haviam sido convertidos para EC-MPS. Nos RTx desse grupo o evento adverso relatado com maior frequência foi a diarreia (80%, n=31), seguido de dor abdominal associada à diarreia (8%), diarreia e náusea (5%) e dor abdominal isolada em um paciente.

Tabela 3. Parâmetros clínicos e laboratoriais de 83 RTx em uso de MMF que foram convertidos para EC-MPS (média ± DP)

	Pré conversão	Última visita	p
	N =83	N = 33	
Creatinina sanguínea (mg/dl)	1,88 ± 0,93	1,8 ± 1,3	NS
Hemoglobina (g/dl)	12,1 ± 2,2	12,7 ± 2,0	NS
Leucócitos / mm ³	8120 ± 2908	7825 ± 2557	NS
PLaquetas (x 10 ³)	231,5 ± 77	239 ± 74	NS
Peso (Kg)	63,5 ± 16	65,5 ± 16	0,021

Rejeição aguda ocorreu em 11 (31%) desses pacientes antes da conversão para EC-MPS e em apenas um (3%) paciente após a conversão. Em relação às mudanças nas dosagens de MMF, 32/36 (89%) pacientes apresentaram pelo menos uma modificação de dose, 11/36 (31%) apresentaram pelo menos duas modificações de dose e 2/36 (6%) pacientes apresentaram mais que três alterações de doses. Após a conversão para EC-MPS apenas cinco (14%) pacientes necessitaram ajustes de doses devido à diarreia (n=3), infecção (n=1) e em um paciente não foi possível recuperar a informação. Não foram observadas alterações de peso corporal ou nos valores de hemoglobina, plaquetas e creatinina após a conversão quando comparados com seus respectivos valores basais. Na última visita foi observada significativa diminuição do número de leucócitos depois da conversão para EC-MPS (Tabela 4).

Um mês após a conversão de MMF para EC-MPS, 21 (58%) e cinco (14%) pacientes com sintomas GI apresentaram melhora total ou parcial dos sintomas, respectivamente. Na última visita, após 10 meses de seguimento, 62% e 5% referiam melhora total ou parcial dos sintomas, respectivamente.

DISCUSSÃO

Os dados obtidos nessa análise multicêntrica corroboram achados de estudos anteriores mostrando que RTx podem ser convertidos, de forma segura, de MMF para EC-MPS.^{12,13}

No presente estudo observamos que os EA-GI relatados em 34% dos pacientes que participaram dessa análise foram os principais motivos alegados pelos transplantadores para conversão de MMF para EC-MPS. A conversão não alterou o peso, a creatinina sérica e não teve impacto nos parâmetros hematológicos avaliados após um período médio de acompanhamento de 10 meses. Quando o regime imunossupressor continha MMF em combinação com outra medicação os EA-GI foram responsáveis pela conversão para EC-MPS em 44,5% dos casos.

Análise do subgrupo de pacientes convertidos devido à disfunção crônica do enxerto, embora sem significância estatística, mostrou uma tendência para níveis menores de creatinina sérica após 6,5 meses de acompanhamento. Talvez essa observação esteja relacionada aos EA-GI crônicos que regrediram depois da troca de medicação. Da mesma maneira, e corroborando esse achado, a melhora dos EA-GI poderia também explicar o aumento significativo de peso corporal observado após a conversão para EC-MPS no subgrupo de 83 RTx.

Dentro do subgrupo de 36 RTx que foram convertidos para EC-MPS exclusivamente por causa de EA-GI foi observada redução

Tabela 4: Parâmetros clínicos e laboratoriais de 36 RTx convertidos de MMF para EC-MPS em consequência de efeitos adversos GI.

	Antes	Última visita	p
	n = 36	n = 33	
Creatinina sanguínea (mg/dl)	1,99 ± 0,89	2,07 ± 1,7	NS
Hemoglobina (g/dl)	11,2 ± 2,2	11,8 ± 2,4	NS
Leucócitos /mm ³	8363 ± 2905	6584 ± 1937	<0,01
Plaquetas (x10 ³)	278 ± 83	262 ± 110	NS
Peso (Kg)	65 ± 19	64,7 ± 17,5	NS

significante no número de leucócitos após a conversão. É possível que esse fato seja resultado da menor necessidade de ajustes de doses e, conseqüentemente, de melhor absorção do EC-MPS, gerando níveis sanguíneos de MPA mais elevados nesse grupo.

No presente estudo, 61% dos 83 RTx em terapia com MMF apresentando qualquer tipo de evento adverso puderam ser convertidos para doses equimolares de MMF, 18 (22%) para doses maiores que a dose equimolar enquanto 14 RTx (17%) receberam EC-MPS em doses menores que a dose equimolar de MMF. Esses dados confirmam o estudo de Massari et col. relatando que apenas 24/218 (11%) dos pacientes convertidos de MMF para EC-MPS necessitaram redução de dose por EA-GI. Esses autores concluíram ainda que a conversão podia se feita com segurança a partir de diferentes doses de MMF para a dose padrão de EC-MPS.¹³

Chan et al relataram que pacientes apresentando AE-GI, relacionados ao uso do MMF que foram convertidos para EC-MPS,

obtiveram melhora significativa na intensidade dos sintomas e na qualidade de vida depois da conversão.¹⁴ Quando avaliamos os 36 RTx em uso de MMF convertidos para EC-MPS devido a EA-GI, observamos que após 10 meses, 67% desses pacientes referiram melhora parcial ou total dos sintomas, sem alteração nos parâmetros laboratoriais. Além disso, nosso estudo demonstrou que após conversão, apenas 14% desses pacientes necessitaram alterar suas doses por causa de diarreia contra 86% dos pacientes antes da conversão para EC-MPS.

CONCLUSÃO

Concluímos que pacientes com eventos adversos GI em uso de MMF podem ser convertidos com segurança para EC-MPS. Essa conversão proporcionou melhora total ou parcial dos sintomas gastrintestinais para 67% dos pacientes convertidos até 10 meses de seguimento.

ABSTRACT

Mycophenolate mofetil (MMF) is an effective immunosuppressive agent but its benefits can be jeopardized if dose reductions/discontinuations are required due to adverse events (AE). An enteric-coated formulation of mycophenolate sodium (EC-MPS) has been designed to reduce AEs in the upper gastrointestinal (GI) tract. **Purpose:** The aim of this retrospective analysis was to evaluate the reasons of conversion from any immunosuppressive adjuvant therapy to EC-MPS in adult renal transplant recipients and in addition to study the outcome of this group of patients. **Casistic and Method:** One hundred and nine renal transplant recipients converted from any immunosuppressive adjuvant drug to EC-MPS, were evaluated in 12 transplant centers from Brazil. The recipients were predominantly male (62%), 71% Caucasian, with a mean age of 43 ± 13 years and 53% of them were recipients of living related donors. After a follow up time of 13 ± 10 months, patients were converted to EC-MPS mostly (35%) due to gastrointestinal adverse events (GI-AEs). **Results:** Most of the patients (n=83; 76%) were switched from MMF therapy and in 36 (33%) the conversion was exclusively due to GI-AE of which diarrhea was the most frequent reported GI-AE (83%). One month after the conversion from MMF to EC-MPS 57% and 13% of the patients with GI symptoms reported resolution of the symptoms (RS) or partial improvement (PI), respectively. After a mean time of follow-up of 10 months, 62% and 5% of the patients reported resolution or PI, respectively. Changes of drug dosage pre- and post-switch were 83% and 14%, respectively. The mean serum creatinine, weight and hematological parameters did not change significantly before and after conversion. **Conclusion:** The main reasons reported by centers to switch patients to EC-MPS were electiveness and GI adverse events. Conversion of patients with GI AEs from MMF to EC-MPS is clinically safe and provided resolution or partial improvement of GI symptoms in 67% of these patients.

Keywords: immunosuppression, mycophenolate mofetil, mycophenolate sodium, renal transplantation.

REFERÊNCIAS

1. European Mycophenolate Mofetil Study Group: Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*. 1995;345:1321.
2. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61:1029.
3. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*. 1995;60:225.
4. Pelletier RP, Akin B, Henry ML, Bumgardner GL, Elkhammas EA, Rajab A, et al: The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17:200.
5. Machnicki G, Ricci JF, Brennan DC, Schnitzler MA. Economic impact and long-term graft outcomes of mycophenolate mofetil dosage modifications following gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:951.
6. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C.. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2381.
7. Bjarnason I. Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant Proc*. 2001;32:3238.
8. Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant*. 2005;9:199.
9. Granger DK. Enteric-coated mycophenolate sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplant Proc*. 2001;33:3241.
10. Salvadori M. Therapeutic equivalence of mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001;33:3245.