

Tempo entre Início do Uso de Tacrolimo e Nível Sanguíneo Alvo em Pacientes Pós-Transplante Hepático Adulto

Paola Hoff Alves^{1,*} , Vittoria Sampaio¹ , Alexandre de Araújo² , Caroline Tortato¹ , Mário Reis Álvares da Silva² 

1.Hospital de Clínicas de Porto Alegre  –
Seção de Farmácia Clínica – Serviço de
Farmácia – Porto Alegre/RS – Brasil

2.Hospital de Clínicas de Porto Alegre  –
Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia
– Porto Alegre/RS – Brasil

 https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.467_PT

*Autora correspondente:
phoffalves@hcpa.edu.br

Editora de Seção:
Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Recebido:
Maio 18, 2022

Aprovado:
Set. 14, 2022

Conflito de interesse:
Nada a declarar.

Como citar:
Alves PH, Sampaio V, Araújo A, Tortato C.
Tempo entre Início do Uso de Tacrolimo
e Nível Sanguíneo Alvo em Pacientes
Pós-Transplante Hepático Adulto. BJT.
2022.25(04):e0322. [https://doi.org/10.53855/
bjt.v25i4.467_PT](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.467_PT)

eISSN
2764-1589



RESUMO

Introdução: O tacrolimo é um dos imunossuppressores mais utilizados em pacientes após transplante hepático e com frequência se observa uma grande variação no seu nível sanguíneo (NS). Avaliar o tempo médio para se alcançar o NS alvo de tacrolimo pós-transplante hepático é fundamental, pois níveis muito baixos aumentam as chances de rejeição ao enxerto, e níveis muito altos estão associados a toxicidade. **Método:** Estudo de coorte observacional, retrospectivo, conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos pacientes transplantados hepáticos entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017 em uso de tacrolimo via oral. Foram considerados com NS alvo pacientes que atingiram NS entre 6–8 ng/mL durante o primeiro mês pós-transplante. **Resultados:** 78% (67/87) dos pacientes atingiram o NS alvo em até 10 dias após o transplante hepático. Pacientes que apresentaram rejeição ao longo de 1 ano após o transplante demoraram em torno de 9 dias para atingir o NS alvo durante a internação-índice versus 7 dias em pacientes que não apresentaram rejeição. **Conclusão:** Nosso trabalho, ao considerar alvo terapêutico valores entre 6–8 ng/mL em pacientes pós-transplante imediato de fígado, demonstrou que essa população teve um tempo médio que parece determinar bom prognóstico, uma vez que, em menos de 2 semanas, 78% dos pacientes atingiram NS alvo perto do preconizado.

Descritores: Imunossupressão; Nível Sanguíneo; Transplante de Fígado.

INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), de janeiro de 1997 a março de 2020 foram realizados no Brasil 27.670 transplantes de fígado, dos quais 604 foram realizados no primeiro trimestre de 2020. Indicado, entre outros, nos casos de cirrose por razões autoimunes ou não, alguns distúrbios metabólicos, insuficiência hepática aguda, insuficiência hepática crônica e carcinoma hepatocelular, o transplante hepático é a última opção de tratamento disponível e requer empenho por parte de seus candidatos, visto que o número de órgãos ofertados para doação não atende a demanda 2020.¹⁻³ No Brasil, de janeiro a março de 2020, ingressaram na lista de espera 796 candidatos, entretanto 160 destes foram a óbito enquanto aguardavam pelo transplante hepático.¹

Para a manutenção da saúde do enxerto e a prevenção de complicações graves associadas, o transplante de órgãos sólidos envolve o uso quase vitalício de terapia imunossupressora e outros medicamentos.⁴ Os medicamentos imunossuppressores agem em diferentes sítios da cascata de células T e possuem o objetivo de reduzir ou inibir a resposta imune do receptor aos aloantígenos presentes no órgão transplantado do doador. São classificados em: inibidores de calcineurina (inibem a síntese de IL-2), inibidores da síntese de purinas (inibem a síntese de ácidos nucleicos), inibidores da

enzima *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (inibem o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas) e corticosteroides (atuam em vários níveis da cascata).⁵ Sabe-se que as células T são responsáveis por desempenhar um papel central na resposta imune adaptativa ou adquirida, a partir da qual, após sua ativação, desencadeiam-se a produção e a liberação de moléculas solúveis que têm como objetivo combater o antígeno, no caso, o órgão transplantado (enxerto).⁶

A fim de manter os medicamentos imunossupressores dentro da faixa terapêutica adequada, o monitoramento dos níveis sanguíneos dos medicamentos é vital para o manejo dos pacientes após o transplante.⁷ Nos pacientes pós-transplante hepático, a coleta de exames de sangue, principalmente do nível sérico (NS) do imunossupressor tacrolimo (TAC) é rotina padrão, e com frequência se observa uma variação desses níveis, algumas vezes brusca. Níveis muito baixos de tacrolimo aumentam as chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade, sendo a nefrotoxicidade um dos efeitos adversos mais importantes.⁸

Alguns fatores impactam na variabilidade dos níveis sanguíneos de tacrolimo, como: fatores farmacogenéticos, gastrointestinais (interferindo na absorção), hipoalbuminemia, entre outros. Portanto buscar conhecer o tempo médio para obtenção do alvo terapêutico imunossupressor pode nortear estratégias de otimização de terapia prevenindo disfunção precoce do enxerto além de evitar reações adversas. O objetivo deste trabalho foi determinar o tempo médio para atingir o NS alvo de tacrolimo em pacientes pós-transplante hepático adulto.

MÉTODOS

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

A população do estudo foi composta por pacientes que atendiam aos seguintes critérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos, transplantados hepáticos e em uso de tacrolimo via oral como imunossupressor. Foram excluídos do estudo pacientes que tiveram outros órgãos transplantados, pacientes em uso de tacrolimo sublingual e endovenoso e/ou óbito na internação-índice ou retransplante.

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade no momento do transplante, doença de base (indicação de transplante), data do transplante, taxa de filtração glomerular, creatinina, valores de NS de tacrolimo e tempo de internação-índice. Além disso, avaliou-se presença das seguintes comorbidades: diabetes, insuficiência renal, neoplasias, fratura óssea, tuberculose, dislipidemia, complicações de vias biliares, hepatite C, hepatite B, citomegalovírus, hipotireoidismo, hepatite por outras causas, síndrome metabólica, osteoporose, esteatose, doença hepática gordurosa não alcoólica e rejeição aguda.

DEFINIÇÕES

Nível sanguíneo alvo de tacrolimo

Foram considerados no alvo pacientes que atingiram NS entre 6–8 ng/mL durante o mês 1 pós-transplante de acordo com protocolo institucional.

O tempo médio para NS alvo de tacrolimo foi avaliado em dias, que também foi acompanhado durante a internação e até um mês após o transplante, sendo o delta de variação calculado a partir da data do início do medicamento até a data do primeiro valor entre 6–8 ng/mL. Realizou-se uma análise pontual do NS no D30 pós-transplante.

Rejeição aguda

Foram considerados todos os pacientes que apresentaram rejeição confirmada por biópsia em até um ano após o transplante.

A variável contínua “tempo médio para NS alvo de tacrolimo” foi descrita em média \pm desvio-padrão e/ou mediana (25–75%), conforme distribuição. Variáveis categóricas, como doença de base, foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%). Os dados coletados foram armazenados em banco de dados eletrônicos (Microsoft Excel) e analisados usando-se o programa estatístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS) versão 18.0. A coleta de dados do prontuário foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e recebeu aprovação de parecer 44616421600005327.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, 125 pacientes foram submetidos ao transplante hepático no hospital em questão. Desses, 38 pacientes preencheram critérios de exclusão e, diante disso, 87 pacientes transplantados hepáticos foram incluídos no estudo e acompanhados durante 1 mês após o transplante.

A média de idade foi 55,7 anos, sendo 64,4% pacientes do sexo masculino. Com relação ao motivo do transplante, a maioria dos pacientes realizaram transplante pelas seguintes doenças: 56,3% (49/87) cirrose por vírus da hepatite C (HCV), 10,3% (9/87) cirrose por HCV + álcool, 4,6% (4/87) cirrose por vírus da hepatite B (HBV), 3,4% (3/87) por cirrose alcoólica e os demais 25,4% (22/87) possuíam outras doenças de base.

Dos 87 pacientes incluídos no estudo, obteve-se um total de 763 amostras de NS de tacrolimo, resultando numa média de 8 amostras por paciente. A média de dias de internação desses pacientes foi de 14 dias.

Atingiram o NS alvo 78% dos pacientes em uma média de 10 ($\pm 3,2$) dias após o transplante hepático. Pacientes que apresentaram rejeição ao longo de 1 ano após o transplante demoraram em torno de 9 dias para atingir o NS alvo durante a internação-índice. Já os pacientes que não apresentaram rejeição atingiram NS alvo em um período de 7 dias após início do imunossupressor. Na Fig. 1, observa-se a distribuição geral dos níveis sanguíneos de tacrolimo ao longo de 30 dias após o transplante.

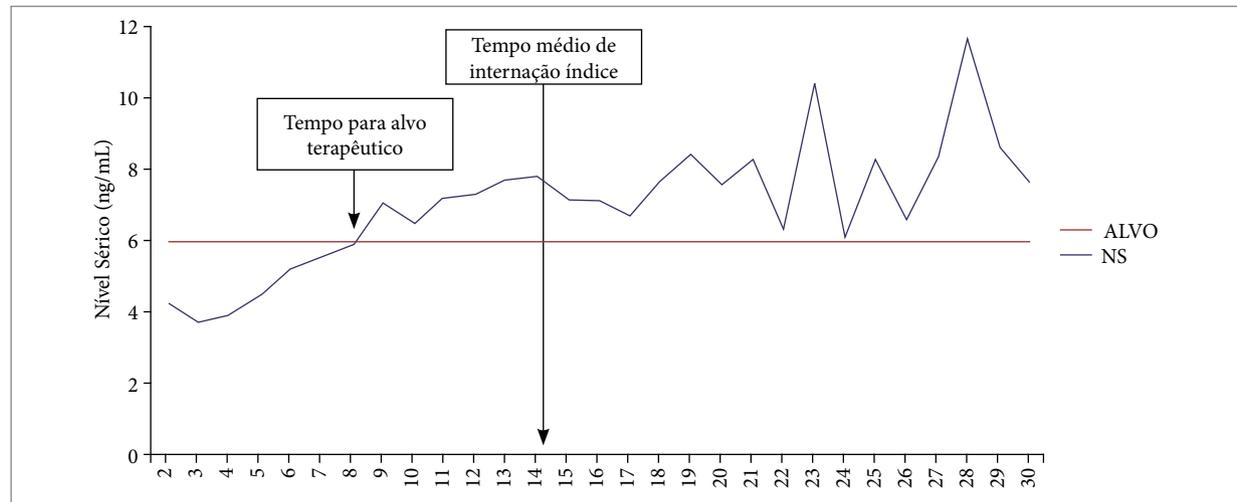


Figura 1. Distribuição dos níveis sanguíneos médios de tacrolimo da população em estudo em relação aos dias pós-transplante.

Na avaliação longitudinal, foram determinados os NS no tempo D30 após início do uso de tacrolimo, estando o valor alvo em 27% das vezes.

DISCUSSÃO

No total, foram incluídos no nosso estudo 87 pacientes, sendo que a média de idade dos pacientes foi 55,7 anos, a maioria do sexo masculino (64,4%). As características da população em estudo quanto ao fator idade e sexo se assemelham a estudos prévios com pacientes transplantados hepáticos. No estudo de Su et al.,⁹ cujo objetivo foi descrever as tendências na idade entre os registrantes e receptores de transplante de fígado, nos Estados Unidos, entre 2002 e 2014, a idade média aumentou de 51,2 anos em 2002 para 55,7 anos em 2014. Outro estudo,¹⁰ que avaliou o índice de variabilidade do NS de tacrolimo, em Nova York, entre 2007 e 2010, mostrou que dos 150 pacientes incluídos no estudo, 47% (70 pacientes) realizaram o transplante entre 51 e 60 anos de idade. O dado de aumento na idade de transplante pode refletir o aumento da expectativa de vida da população e os avanços nos últimos anos das terapias relacionadas às doenças de base, como novos fármacos para tratamento de vírus C que possuem menos efeitos adversos e maior eficácia que o interferon, refletindo no controle da doença e prolongando a necessidade do transplante.

A idade avançada por si só não é uma causa de rejeição do enxerto, no entanto vários estudos mostraram que o risco de complicações imunológicas e não imunológicas é maior em receptores de transplante de fígado com idade avançada. Receptores de transplante idosos são considerados respondedores imunológicos fracos, a sobrevida do enxerto e do paciente nessa faixa etária pode ser reduzida significativamente em um único episódio de rejeição aguda.¹¹⁻²⁸

Com relação ao sexo, estudo de Bhat et al.,¹² cujo objetivo foi identificar pacientes com maior risco de neoplasias após transplante hepático em grande banco de dados multicêntrico, relatou que 64,6% dos pacientes transplantados eram do sexo masculino, o que se assemelha ao encontrado em nosso estudo.

Quanto ao motivo do transplante, encontramos que a maioria dos pacientes 56,3% (49/87) transplantaram com cirrose por HCV, 10,3% (9/87) cirrose por HCV + álcool, 4,6% (4/87) cirrose por HBV, 3,4% (3/87) por cirrose alcoólica e os demais 25,4% (22/87) possuíam outras doenças de base. Em estudos mais antigos, como o de Ciesek e Wedemeyer,¹³ relata-se que a infecção pelo HCV era a principal causa de transplante de fígado em todo o mundo, o que se compara com o estudo de Supelana et al.,¹⁰ que

avaliou o índice de variabilidade do NS de tacrolimo, em Nova York, entre 2007 e 2010, e mostrou que, dos 150 pacientes incluídos no estudo, 77 (51%) realizaram o transplante pela doença de base cirrose por HCV.

Durante a última década, a composição da lista de espera e as indicações para transplante de fígado mudaram significativamente na Europa e em todo o mundo devido ao desenvolvimento de novos medicamentos antivirais, mudanças no estilo de vida e comportamento nutricional.¹⁴

Desde a introdução de drogas antivirais de ação direta,^{15,16} a proporção de transplante hepático devido a infecção por HCV diminuiu significativamente de 21% em 2014 para 11% em 2017 de acordo com o *European Liver Transplant Registry*. Por outro lado, o câncer (principalmente o carcinoma hepatocelular) foi a indicação com o maior aumento de 12% em 1997 para 24% entre 2007 e 2016.¹⁴ Observações semelhantes também foram relatadas pelo *Nordic Transplant Registry*,¹⁷ no qual o carcinoma hepatocelular como indicação primária para transplante hepático aumentou de 2,5% em 1994 para 20% em 2015. Outro estudo, cujo objetivo foi analisar o perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para transplante hepático no Espírito Santo entre janeiro de 2015 a janeiro de 2018, concluiu que, de 244 pacientes incluídos no estudo, 56 (22,95%) possuíam como doença de base câncer primário de fígado, seguido de cirrose alcoólica em 53 (21,72%) pacientes.¹⁸ O período em que a população deste estudo foi analisada pode ter sido motivo pelo qual a principal causa de transplante ainda foi hepatite por HCV.

Avaliando as coletas para determinação de NS, obteve-se um total de 763 amostras, resultando numa média de 8 amostras por paciente. A média de dias de internação desses pacientes foi de 14 dias. Segundo Neuberger et al.,¹⁹ recomenda-se a coleta de 1 amostra por paciente a cada 2 ou 3 dias nos 15 primeiros dias após o transplante, fazendo com que, dentro de um período de 14 dias, fossem coletadas 7 amostras, o que reflete adequação do nosso processo, em que os dados foram semelhantes. O protocolo de coleta a cada 3 dias se embasa no tempo médio de estabilidade do medicamento, que possui meia-vida média no sangue total de aproximadamente 43 horas, sendo assim, não se faz necessária a coleta diária, uma vez que a farmacocinética do medicamento não vai refletir valores fidedignos de níveis séricos, podendo atuar como confundidor no ajuste de dose.

Questões controversas são discutidas no que se refere ao NS alvo. Na nossa população consideramos a recomendação de Neuberger et al.,¹⁹ que preconizam alvo terapêutico em níveis entre 6–8 ng/mL no primeiro mês pós-transplante hepático. Nosso achado demonstrou que a maioria dos pacientes obtiveram NS alvo em uma média de 10 dias após início do uso, sendo que na análise de subgrupo os pacientes que apresentaram rejeição aguda atingiram alvo em 9 dias versus 7 daqueles sem rejeição.

Rodríguez-Perálvarez et al.,²⁰ que avaliaram a exposição ao tacrolimo nos primeiros 15 dias após o transplante de fígado, constataram que pacientes com níveis superiores a 7 ng/mL apresentaram menos rejeição moderada/grave em comparação com pacientes com níveis inferiores a 7 ng/mL. Jia et al.,²¹ cujo objetivo era investigar o efeito da estratégia de ‘minimização da exposição a tacrolimo na sobrevida a longo prazo de pacientes após o transplante de fígado, com utilização de menores alvos terapêuticos como meta e consequentemente, menores doses, demonstraram que pacientes com concentração sanguínea média de tacrolimo de 5–10 ng/mL não impactou na sobrevida a longo prazo, mesmo considerando alvo terapêutico menor.

Outro trabalho, cujo objetivo foi investigar a associação da variação dos níveis de tacrolimo com os desfechos clínicos em uma amostra com 127 pacientes no período de 2006 a 2013, identificou que houve variação maior ou igual a dois desvios-padrão em 41% dos pacientes, caracterizando alta variabilidade do medicamento. Destes pacientes, 8 tiveram rejeição (15%), porém a associação da rejeição com a variação não foi significativa. No entanto houve associação significativa entre taxa de variação de NS maior ou igual a dois desvios-padrão com mortalidade e sobrevida, concluindo que piores desfechos estão associados ao aumento da variação dos níveis sanguíneos de tacrolimo. Especula-se que a não associação estatística significativa com a variável rejeição pode ser justificada pelo número da amostra.²²

Estudos têm procurado determinar fatores que possam identificar predisposição à má adesão e à variabilidade de NS de tacrolimo na tentativa de atuar precocemente com estratégias de melhorias na imunossupressão para esses pacientes. No nosso trabalho, observamos alta variabilidade do NS de tacrolimo a partir do dia 17 pós-transplante. Uma vez que a média de internação foi de 14 dias a alta variabilidade encontrada pode estar relacionada com a má adesão dos medicamentos após alta. Um método sugerido para tentar identificar precocemente o paciente risco, é o índice de variação de medicamento (MLVI). Tal índice representa o grau de flutuação entre os níveis sanguíneos de medicamento, de forma individual, que pode ser calculado em receptores de transplante de fígado através do desvio-padrão dos níveis séricos de tacrolimo. Sugere-se que valores de MLVI mais altos representam imunossupressão errática, considerando como fator mais provável a baixa adesão medicamentosa. No estudo de Supelana et al.,²³ foram obtidos dados dos prontuários médicos de 150 destinatários adultos transplantados hepáticos selecionados aleatoriamente. O MLVI foi significativamente maior em pacientes que tiveram rejeição confirmada por biópsia (média de MLVI = 3,8) em comparação com o resto da coorte (média de MLVI = 2,3).

Em contrapartida, Alves et al.²⁴ avaliaram escore de índice de variação de NS de tacrolimo em uma população adulta pós-transplante hepático e não conseguiram associar valores de MLVI com piores desfechos, no trabalho os autores encontraram taxas de rejeição semelhantes utilizando um ponto de corte de MLVI de 2,5.

Na população pediátrica, muito se utiliza de escores como MLVI para se determinar predição de má adesão associando a alta variabilidade a piores desfechos. No estudo de Shemesh et al.,²⁵ 400 receptores de transplante de fígado pediátrico (1–17 anos) foram acompanhados durante 2 anos; 53% dos adolescentes com MLVI > 2 obtiveram rejeição tardia aguda no final do segundo ano em comparação com 6% daqueles com MLVI ≤ 2.

Além de má adesão, outros fatores podem estar relacionados com variabilidade no NS de tacrolimo e devem ser considerados nas estratégias para obtenção de alvo terapêutico. Fatores gastrointestinais como diarreia e vômito podem alterar concentrações de tacrolimo.²⁶ Hipoalbuminemia e anemia podem modificar a distribuição de tacrolimo, aumentando sua fração livre circulante, resultando em uma variabilidade expressiva e aumento da exposição.²⁷

Nosso trabalho possui algumas limitações. A primeira delas está relacionada ao tipo de estudo: os estudos de coorte estão sujeitos a perda de seguimento, o que pode impactar no tamanho da amostra e consequente força estatística para associação com o desfecho, além de não conseguir controlar todos os fatores de confusão. Também consideramos fatores limitantes o fato de não utilizarmos ferramentas de intervenção direta com o paciente para avaliação da adesão, o estudo ter sido conduzido em um único centro e o fato de o esquema posológico que se correlaciona com a variação do NS de tacrolimo não ter sido avaliado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada vez mais discute-se a individualização dos alvos terapêuticos para a determinação de tratamentos mais efetivos. Níveis sanguíneos alvo para imunossupressão podem variar de acordo com o órgão transplantado, e até mesmo com a mesma população transplantada, refletindo a necessidade de um acompanhamento integrado da equipe multiprofissional na determinação e acompanhamento do plano terapêutico destes pacientes.

Nosso trabalho, ao considerar alvo terapêutico valores entre 6–8 ng/mL em pacientes pós-transplante imediato de fígado, demonstrou na nossa população que o tempo médio para alvo terapêutico obtido parece determinar bom prognóstico baseado em trabalhos prévios, uma vez que em menos de 2 semanas 78% dos pacientes atingiram NS alvo. Foi possível observar ainda que pacientes que demoraram mais tempo para alvo terapêutico tiveram maior taxa de rejeição, sugerindo assim o impacto dos valores subterapêuticos nos desfechos clínicos.

O comportamento da curva de variação pós-alta chama a atenção e pode estar associada com má adesão medicamentosa. Mais estudos de intervenção direta com pacientes que relacionem adesão com variabilidade e desfecho clínicos são necessários para melhores conclusões.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Alves HP, Araújo A, Silva MRA; **Concepção e desenho:** Sampaio V, Alves HP, Araújo A; **Análise e interpretação dos dados:** Sampaio V, Alves HP; **Redação do artigo:** Sampaio V; **Revisão crítica:** Alves HP, Araújo A, Tortato C, Silva MRA; **Aprovação final:** Alves HP.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Serão fornecidos sob solicitação.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. [acesso em: 05 out. 2020]. São Paulo: ABTO. Disponível em: www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf

2. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol.* 2016;22(18):4438-45. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4438>
3. Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1347-54. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i10.1347>
4. Eaton CK, Gutierrez-Colina AM, Quast LF, Liverman R, Lee JL, Mee LL, et al. Multimethod assessment of medication nonadherence and barriers in adolescents and young adults with solid organ transplants. *J Pediatr Psychol.* 2018;43(7):789-99. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsy016>
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no transplante hepático em pediatria. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. [acesso em: 07 out. 2020]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_imunossupresso-no-transplante-heptico-em-pediatria_-isbn.pdf
6. Cruvinel WM, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Tieko T, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema imunitário – Parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(4):434-61. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>
7. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(6):404-30. <https://doi.org/10.2165/00003088-199529060-00003>
8. Russell CL, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, Thompson D, Hathaway D, et al. Medication adherence in older renal transplant recipients. *Clin Nurs Res.* 2010 May;19(2):95-112. <https://doi.org/10.1177/1054773810362039>
9. Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of liver transplant registrants and recipients: Trends and impact on waitlist outcomes, post-transplantation outcomes, and transplant-related survival benefit. *Gastroenterology.* 2016 Feb;150(2):441-53.e6; quiz e16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.043>
10. Supelana C, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K, et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2014;20(10):1168-77. <https://doi.org/10.1002/lt.23930>
11. Sonny A, Kelly D, Hammel JP, Albeldawi M, Zein N, Cywinski JB. Predictors of poor outcome among older liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 2015;29(3):197-203. <https://doi.org/10.1111/ctr.12500>
12. Bhat M, Mara K, Dierkhising R, Watt KD. Gender, race and disease etiology predict de novo malignancy risk after liver transplantation: Insights for future individualized cancer screening guidance. *Transplantation.* 2019;103(1):91-100. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002113>
13. Ciesek S, Wedemeyer H. Immunosuppression, liver injury and post-transplant HCV recurrence. *J Viral Hepat.* 2012;19(1):1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01548.x>
14. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018 Dec;31(12):1293-317. <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
15. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: The best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014;34(Suppl 1):69-78. <https://doi.org/10.1111/liv.12423>
16. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology.* 2017;153(4):996-1005. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>
17. Espen Melum. The Nordic Liver Transplant Registry (NLTR): Annual report 2020. [acesso em: 01 dez 2021]. Disponível em: <http://www.scandiatriansplant.org/members/nltr/TheNordicLiverTransplantRegistryANNUALREPORT2020.pdf>
18. Lemos LD, Silva M, Bertollo LA, Bertollo CA, Matos LA, Venturi AB, et al. Análise do perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para transplante de fígado no Espírito Santo / Analysis of the epidemiological profile of patients on waiting list for liver transplantation in Espírito Santo. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2020;65:e16. <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.65.016>
19. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: A guidance report and clinical checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation.* 2017;101(4):S1-56. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001651>
20. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinou E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: Relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol.* 2013;58(2):262-70. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.019>
21. Jia JJ, Lin BY, He JJ, Geng L, Kadel D, Wang L, et al. “Minimizing tacrolimus” strategy and long-term survival after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11363-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11363>
22. Maciel NB, Schwambach KH, Blatt CR. Transplante hepático: Variação dos níveis sanguíneos de tacrolimo e desfechos de sobrevida, rejeição e óbito. *Arq. Gastroenterol.* 2021;58(3):370-6. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-62>

23. Supelana C, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K, et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2014;20(10):1168-77. <https://doi.org/10.1002/lt.23930>
24. Alves PH, Adriaio BY, Álvares da Silva M, et al. Applicability of the medication level variability index (MLVI) in Adult hepatic transplantation and association with graft rejection rates. *J Bras Transpl.* 2021;24(2):1-80. <https://doi.org/10.53855/bjt.v24i2.009>
25. Shemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, Mazariegos GV, Alonso EM, Venick RS, et al. The Medication Level Variability Index (MLVI) predicts poor liver transplant outcomes: A prospective multi-site study. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2668-78. <https://doi.org/10.1111/ajt.14276>
26. Hochleitner BW, Bösmüller C, Nehoda H, Frühwirt M, Simma B, Ellemunter H, et al. Increased tacrolimus levels during diarrhea. *Transpl Int.* 2001;14(4):230-3. <https://doi.org/10.1007/s001470100331>
27. Chen D, Guo F, Shi J, Zhang C, Wang Z, Fan J, et al. Association of hemoglobin levels, CYP3A5, and NR1I3 gene polymorphisms with tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(3):249-53. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-13-rg-095>
28. Fijter JW. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging.* 2005;22(5):433-49. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522050-00007>