

# Tiempo entre el Uso de Tacrolimo y el Nivel Sérico Objetivo en Pacientes Después de un Trasplante Hepático en Adultos

Paola Hoff Alves<sup>1,\*</sup> , Vittoria Sampaio<sup>1</sup> , Alexandre de Araújo<sup>2</sup> , Caroline Tortato<sup>1</sup> , Mário Reis Álvares da Silva<sup>2</sup> 

## RESUMEN

**Introducción:** El tacrolimo es uno de los inmunosupresores más utilizados en pacientes postrasplante hepático y suele existir una amplia variación en su nivel sérico. Es fundamental evaluar el tiempo medio para alcanzar el nivel sérico (NS) objetivo de tacrolimo después del trasplante de hígado, ya que los niveles muy bajos aumentan las posibilidades de rechazo del injerto y los niveles muy altos se asocian con toxicidad. **Metodología:** Estudio observacional de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Se incluyeron pacientes trasplantados de hígado entre diciembre de 2012 y diciembre de 2017 en uso de tacrolimo oral. Los pacientes que alcanzaron un nivel sérico entre 6 y 8 ng/mL durante el mes 1 posterior al trasplante se consideraron un nivel sérico objetivo. **Resultados:** el 78% (67/87) de los pacientes alcanzaron el NS objetivo dentro de los 10 días posteriores al trasplante hepático. Los pacientes que experimentaron rechazo más de 1 año después del trasplante tardaron alrededor de 9 días en alcanzar el SL objetivo durante la hospitalización-índice frente a los 7 días de los pacientes que no experimentaron rechazo. **Conclusión:** Nuestro estudio, al considerar valores objetivo terapéuticos entre 6-8 ng/mL en pacientes postrasplante hepático inmediato, mostró que esta población realizó un tiempo promedio que parece determinar un buen pronóstico ya que en menos de 2 semanas el 78% de los pacientes alcanzaron el objetivo de NS cercano al recomendado.

**Descriptor:** Inmunosupresión; Nivel Sérico; Trasplante de Hígado.

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\\_ESP](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.467_ESP)

Autora correspondiente:  
phoffalves@hcpa.edu.br

Editora de Sección:  
Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Recibido:  
Mayo 18, 2022

Aprobado:  
Set. 14, 2022

Conflicto de interés:  
Nada a declarar.

Cómo Citar:  
Alves PH, Sampaio V, Araújo A, Tortato C. Tiempo entre el Uso de Tacrolimo y el Nivel Sérico Objetivo en Pacientes Después de un Trasplante Hepático en Adultos. *BJT*. 2022.25(04):e0322. [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.467\\_ESP](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.467_ESP)

eISSN  
2764-1589



## INTRODUCCIÓN

Según la Asociación Brasileña de Trasplantes de Órganos (ABTO), de enero de 1997 a marzo de 2020 fueron realizados en Brasil 27.670 trasplantes de hígado, de los cuales 604 fueron realizados en el primer trimestre del 2020. Indicado, entre otros, en los casos de cirrosis por razones autoinmunes o no, algunos disturbios metabólicos, insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática crónica y carcinoma hepatocelular, el trasplante hepático es la última opción de tratamiento disponible y requiere empeño por parte de sus candidatos, dado que el número de órganos ofertados para donación no satisface la demanda 2020.<sup>1-3</sup> En Brasil, de enero a marzo del 2020, ingresaron en la lista de espera 796 candidatos, no obstante 160 de estos fallecieron mientras esperaban por el trasplante hepático.<sup>1</sup>

Para el mantenimiento de la salud del injerto y la prevención de complicaciones graves asociadas, el trasplante de órganos sólidos involucra el uso casi vitalicio de terapia inmunosupresora y otros medicamentos.<sup>4</sup> Los medicamentos inmunosupresores actúan en diferentes sitios de la cascada de células T y poseen el objetivo de reducir o inhibir la respuesta inmune del receptor a los aloantígenos presentes en el órgano trasplantado del donador. Son clasificados en: inhibidores

de calcineurina (inhiben la síntesis de IL-2), inhibidores de la síntesis de purinas (inhiben la síntesis de ácidos nucleicos), inhibidores de la enzima *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (inhiben la señal de proliferación de crecimientos de las células musculares lisas y linajes hematopoyéticos) y corticosteroides (actúan en varios niveles de la cascada).<sup>5</sup> Se sabe que las células T son responsables de desempeñar un papel central en la respuesta inmune adaptativa o adquirida, a partir de la cual, después de su activación, se desencadenan la producción y la liberación de moléculas solubles que tiene como objetivo combatir el antígeno, en este caso, el órgano transplantado (injerto).<sup>6</sup>

A fin de mantener los medicamentos inmunosupresores dentro del rango terapéutico adecuado, el monitoreo de los niveles sanguíneos de los medicamentos es vital para el manejo de los pacientes después del trasplante.<sup>7</sup> En los pacientes postransplante hepático, la recogida de exámenes de sangre, principalmente del nivel sérico (NS) del inmunosupresor tacrolimo (TAC) es rutina estándar, y con frecuencia se observa una variación de estos niveles, algunas veces brusca. Niveles muy bajos de tacrolimo aumentan las oportunidades de rechazo al injerto y niveles muy altos están asociados a la toxicidad, siendo la nefrotoxicidad uno de los efectos adversos más importantes.<sup>8</sup>

Algunos factores impactan en la variabilidad de los niveles sanguíneos de tacrolimo, como: factores farmacogenéticos, gastrointestinales (interfiriendo en la absorción), hipoalbuminemia, entre otros. Por tanto, intentar conocer el tiempo promedio para la obtención del blanco terapéutico inmunosupresor puede guiar estrategias de optimización de terapia previniendo disfunción precoz del injerto además de evitar reacciones adversas. El objetivo de este trabajo fue determinar el tiempo promedio para alcanzar el NS blanco de tacrolimo en pacientes postransplante hepático adulto.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte observacional, retrospectivo, que fue realizado a través del análisis de prontuario en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre, con pacientes adultos transplantados hepáticos entre diciembre del 2012 y diciembre del 2017.

La población del estudio estuvo compuesta por pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, transplantados hepáticos y en uso de tacrolimo vía oral como inmunosupresor. Fueron excluidos del estudio pacientes que tuvieron otros órganos transplantados, pacientes en uso de tacrolimo sublingual y endovenoso y/o fallecimiento en la internación-índice o retrasplante.

Fueron analizadas las siguientes variables: sexo, edad en el momento del trasplante, enfermedad de base (indicación de trasplante), fecha del trasplante, tasa de filtración glomerular, creatinina, valores de NS de tacrolimo y tiempo de internación-índice. Además de esto, se evaluó la presencia de las siguientes comorbilidades: diabetes, insuficiencia renal, neoplasias, fractura ósea, tuberculosis, dislipidemia, complicaciones de vías biliares, hepatitis C, hepatitis B, citomegalovirus, hipotiroidismo, hepatitis por otras causas, síndrome metabólico, osteoporosis, esteatosis, enfermedad hepática grasa no alcohólica y rechazo agudo.

## DEFINICIONES

### Nivel sanguíneo blanco de tacrolimo

Fueron considerados en el blanco pacientes que alcanzaron NS entre 6–8 ng/mL durante el mes 1 postransplante de acuerdo con el protocolo institucional.

El tiempo promedio para NS blanco de tacrolimo fue evaluado en días, que también fue supervisado durante la internación y hasta un mes después del trasplante, siendo el delta de variación calculado a partir de la fecha del inicio del medicamento hasta la fecha del primer valor entre 6–8 ng/mL. Se realizó un análisis puntual del NS en el D30 postransplante.

### Rechazo agudo

Fueron considerados todos los pacientes que presentaron rechazo confirmado por biopsia en menos de un año después del trasplante.

La variable continua “tiempo promedio para NS blanco de tacrolimo” fue descrita en media  $\pm$  desvío-estándar y/o mediana (25–75%), conforme la distribución. Variables categóricas, como enfermedad de base, fueron descritas en frecuencia absoluta (n) y relativa (%). Los datos recolectados fueron almacenados en base de datos electrónicos (Microsoft Excel) y fueron analizados usándose el programa estadístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS) versión 18.0. La recogida de datos del prontuario fue realizada después de la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Clínicas de Porto Alegre y recibió aprobación de dictamen 44616421600005327.

## RESULTADOS

En el período de enero del 2012 a diciembre del 2017, 125 pacientes fueron sometidos al transplante hepático en el hospital en cuestión. De estos, 38 pacientes cumplieron criterios de exclusión y, ante esto, 87 pacientes transplantados hepáticos fueron incluidos en el estudio y fueron supervisados durante 1 mes después del transplante.

La media de edad fue 55,7 años, siendo 64,4% pacientes del sexo masculino. Con relación al motivo del transplante, la mayoría de los pacientes realizaron transplante por las siguientes enfermedades: 56,3% (49/87) cirrosis por virus de la hepatitis C (HCV), 10,3% (9/87) cirrosis por HCV + alcohol, 4,6% (4/87) cirrosis por virus de la hepatitis B (HBV), 3,4% (3/87) por cirrosis alcohólica y los demás 25,4% (22/87) poseían otras enfermedades de base.

De los 87 pacientes incluidos en el estudio, se obtuvo un total de 763 muestras de NS de tacrolimo, resultando en una media de 8 muestras por paciente. La media de días de internación de estos pacientes fue de 14 días.

Alcanzaron el NS blanco 78% de los pacientes en una media de 10 ( $\pm$  3,2) días después del transplante hepático. Pacientes que presentaron rechazo a lo largo de 1 año después del transplante demoraron en torno de 9 días para alcanzar el NS blanco durante la internación-índice. Ya los pacientes que no presentaron rechazo alcanzaron NS blanco en un período de 7 días después del inicio del inmunosupresor. En la Fig. 1, se observa la distribución general de los niveles sanguíneos de tacrolimo a lo largo de 30 días después del transplante.

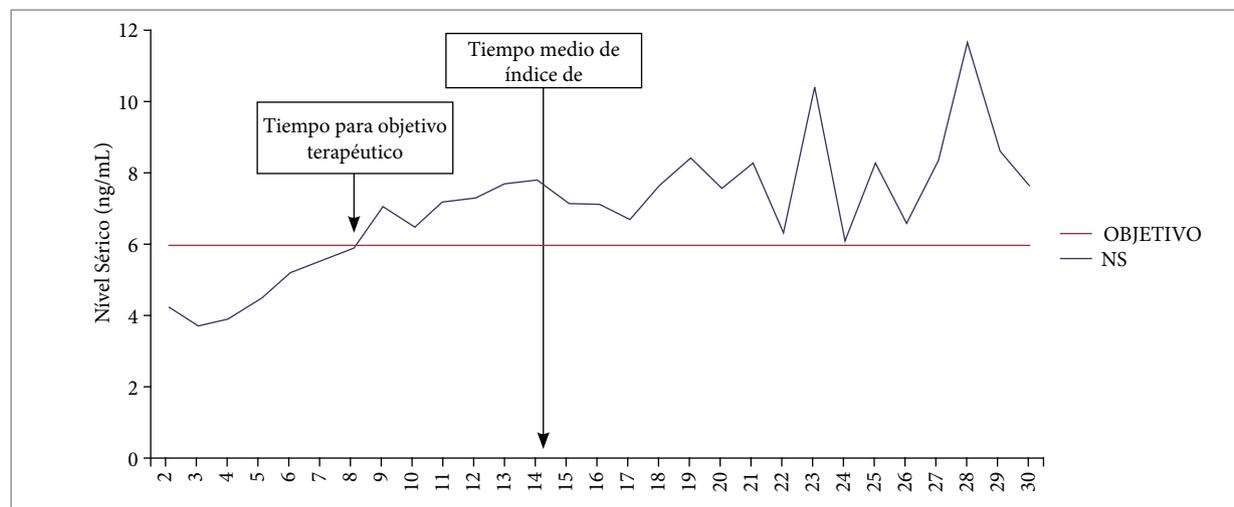


Figura 1. Distribución de los niveles sanguíneos medios de tacrolimo de la población en estudio con relación a los días posttransplante.

En la evaluación longitudinal, fueron determinados los NS en el tiempo D30 después de inicio del uso de tacrolimo, estando el valor blanco en el 27% de las veces.

## DISCUSIÓN

En total, fueron incluidos en nuestro estudio 87 pacientes, siendo que la media de edad de los pacientes fue 55,7 años, la mayoría del sexo masculino (64,4%). Las características de la población en estudio con respecto al factor edad y sexo se asemejan a estudios previos con pacientes transplantados hepáticos. En el estudio de Su et al.,<sup>9</sup> cuyo objetivo fue describir las tendencias en la edad entre los registrantes y receptores de transplante de hígado, en los Estados Unidos, entre 2002 y 2014, la edad media aumentó de 51,2 años en el 2002 para 55,7 años en el 2014. Otro estudio,<sup>10</sup> que evaluó el índice de variabilidad del NS de tacrolimo, en Nueva York, entre 2007 y 2010, mostró que, de los 150 pacientes incluidos en el estudio, 47% (70 pacientes) realizaron el transplante entre 51 y 60 años. El dato de aumento en la edad de transplante puede reflejar el aumento de la expectativa de vida de la población y los avances en los últimos años de las terapias relacionadas a las enfermedades de base, como nuevos fármacos para tratamiento de virus C que poseen menos efectos adversos y mayor eficacia que el interferón, reflejándose en el control de la enfermedad y prolongando la necesidad del transplante.

La edad avanzada por si sola no es una causa de rechazo del injerto, no obstante, varios estudios mostraron que el riesgo de complicaciones inmunológicas y no inmunológicas es mayor en receptores de transplante de hígado con edad avanzada. Receptores de transplante ancianos son considerados respondedores inmunológicos débiles, la sobrevida del injerto y del paciente en esta edad puede ser reducida significativamente en un único episodio de rechazo agudo.<sup>11-28</sup>

Con relación al sexo, estudio de Bhat et al.,<sup>12</sup> cuyo objetivo fue identificar pacientes con mayor riesgo de neoplasias después de trasplante hepático en gran base de datos multicéntrico, relató que el 64,6% de los pacientes transplantados eran del sexo masculino, lo que se asemeja al encontrado en nuestro estudio.

Con respecto al motivo del trasplante, encontramos que la mayoría de los pacientes 56,3% (49/87) trasplantaron con cirrosis por HCV, 10,3% (9/87) cirrosis por HCV + alcohol, 4,6% (4/87) cirrosis por HBV, 3,4% (3/87) por cirrosis alcohólica y los demás 25,4% (22/87) poseían otras enfermedades de base. En estudios más antiguos, como el de Ciesek y Wedemeyer,<sup>13</sup> se relata que la infección por el HCV era la principal causa de trasplante de hígado en todo el mundo, lo que se compara con el estudio de Supelana et al.,<sup>10</sup> que evaluó el índice de variabilidad del NS de tacrolimo, en Nueva York, entre 2007 y 2010, y mostró que, de los 150 pacientes incluidos en el estudio, 77 (51%) realizaron el trasplante por la enfermedad de base cirrosis por HCV.

Durante la última década, la composición de la lista de espera y las indicaciones para trasplante de hígado cambiaron significativamente en Europa y en todo el mundo debido al desarrollo de nuevos medicamentos antivirales, cambios en el estilo de vida y comportamiento nutricional.<sup>14</sup>

Desde la introducción de drogas antivirales de acción directa,<sup>15,16</sup> la proporción de trasplante hepático debido a infección por HCV disminuyó significativamente del 21% en 2014 para 11% en 2017 de acuerdo con el *European Liver Transplant Registry*. Por otro lado, el cáncer (principalmente el carcinoma hepatocelular) fue la indicación con el mayor aumento del 12% en 1997 para 24% entre 2007 y 2016.<sup>14</sup> Observaciones semejantes también fueron relatadas por el *Nordic Transplant Registry*,<sup>17</sup> en el cual el carcinoma hepatocelular como indicación primaria para trasplante hepático aumentó del 2,5% en 1994 para 20% en el 2015. Otro estudio, cuyo objetivo fue analizar el perfil epidemiológico de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático en Espíritu Santo entre enero del 2015 a enero del 2018, concluyó que, de 244 pacientes incluidos en el estudio, 56 (22,95%) poseían como enfermedad de base cáncer primario de hígado, seguido de cirrosis alcohólica en 53 (21,72%) pacientes.<sup>18</sup> El período en que la población de este estudio fue analizada puede haber sido motivo por el cual la principal causa de trasplante también fue hepatitis por HCV.

Evaluando las recogidas para determinación de NS, se obtuvo un total de 763 muestras, resultando en una media de 8 muestras por paciente. La media de días de internación de estos pacientes fue de 14 días. Según Neuberger et al.,<sup>19</sup> se recomienda la recogida de 1 muestra por paciente cada 2 o 3 días en los 15 primeros días después del trasplante, haciendo que, dentro de un período de 14 días, fuesen recolectadas 7 muestras, lo que refleja la adecuación de nuestro proceso, en que los datos fueron semejantes. El protocolo de recogida cada 3 días se basa en el tiempo promedio de estabilidad del medicamento, que posee media-vida promedio en la sangre total de aproximadamente 43 horas, siendo así, no se hace necesaria la recogida diaria, una vez que la farmacocinética del medicamento no reflejará valores fidedignos de niveles séricos, pudiendo actuar como confundidor en el ajuste de dosis.

Cuestiones controvertidas son discutidas en lo que se refiere al NS blanco. En nuestra población consideramos la recomendación de Neuberger et al.,<sup>19</sup> que preconizan blanco terapéutico en niveles entre 6–8 ng/mL en el primer mes postrasplante hepático. Nuestro descubrimiento demostró que la mayoría de los pacientes obtuvieron NS blanco en una media de 10 días después de inicio del uso, siendo que en el análisis de subgrupo los pacientes que presentaron rechazo agudo alcanzaron blanco en 9 días versus 7 de aquellos sin rechazo.

Rodríguez-Perálvarez et al.,<sup>20</sup> que evaluaron la exposición al tacrolimo en los primeros 15 días después del trasplante de hígado, constataron que pacientes con niveles superiores a 7 ng/mL presentaron menos rechazo moderado/grave en comparación con pacientes con niveles inferiores a 7 ng/mL. Jia et al.,<sup>21</sup> cuyo objetivo era investigar el efecto de la estrategia de ‘minimización de la exposición a tacrolimo en la sobrevida a largo plazo de pacientes después del trasplante de hígado, con utilización de menores blancos terapéuticos como meta y consecuentemente, menores dosis, demostraron que pacientes con concentración sanguínea media de tacrolimo de 5–10 ng/mL no impactó en la sobrevida a largo plazo, incluso considerando blanco terapéutico menor.

Otro trabajo, cuyo objetivo fue investigar la asociación de la variación de los niveles de tacrolimo con los resultados clínicos en una muestra con 127 pacientes en el período del 2006 al 2013, identificó que hubo una variación mayor o igual a dos desvíos-estándar en el 41% de los pacientes, caracterizando alta variabilidad del medicamento. De estos pacientes, 8 tuvieron rechazo (15%), sin embargo, la asociación del rechazo con la variación no fue significativa. No obstante, hubo asociación significativa entre tasa de variación de NS mayor o igual a dos desvíos-estándar con mortalidad y sobrevida, concluyendo que peores resultados están asociados al aumento de la variación de los niveles sanguíneos de tacrolimo. Se especula que la no asociación estadística significativa con la variable rechazo puede ser justificada por el número de la muestra.<sup>22</sup>

Estudios han buscado determinar factores que puedan identificar predisposición a la mala adhesión y a la variabilidad de NS de tacrolimo con la intención de actuar precozmente con estrategias de mejorías en la inmunosupresión para estos pacientes. En nuestro trabajo, observamos alta variabilidad del NS de tacrolimo a partir del día 17 postrasplante. Una vez que la media de internación fue de 14 días la alta variabilidad encontrada puede estar relacionada con la mala adhesión de los medicamentos después de alta. Un método sugerido para intentar identificar precozmente el paciente riesgo es el índice de variación de medicamento (MLVI). Tal índice representa el grado de fluctuación entre los niveles sanguíneos de medicamento, de forma individual, que puede

ser calculado en receptores de trasplante de hígado a través del desvío-estándar de los niveles séricos de tacrolimo. Se sugiere que valores de MLVI más altos representan inmunosupresión errática, considerando como factor más probable la baja adhesión medicamentosa. En el estudio de Supelana et al.,<sup>23</sup> fueron obtenidos datos de los prontuarios médicos de 150 destinatarios adultos transplantados hepáticos seleccionados aleatoriamente. El MLVI fue significativamente mayor en pacientes que tuvieron rechazo confirmado por biopsia (media de MLVI = 3,8) en comparación con el resto de la cohorte (media de MLVI = 2,3).

En contrapartida, Alves et al.<sup>24</sup> evaluaron score de índice de variación de NS de tacrolimo en una población adulta postransplante hepático y no lograron asociar valores de MLVI con peores resultados, en el trabajo los autores encontraron tasas de rechazo semejantes utilizando un punto de corte de MLVI de 2,5.

En la población pediátrica, mucho se utilizan scores como MLVI para determinar la predicción de mala adhesión asociando la alta variabilidad a peores resultados. En el estudio de Shemesh et al.,<sup>25</sup> 400 receptores de trasplante de hígado pediátrico (1–17 años) fueron supervisados durante 2 años; 53% de los adolescentes con MLVI > 2 obtuvieron rechazo tardío agudo al final del segundo año en comparación con 6% de aquellos con MLVI ≤ 2.

Además de mala adhesión, otros factores pueden estar relacionados con variabilidad en el NS de tacrolimo y deben ser considerados en las estrategias para la obtención de blanco terapéutico. Factores gastrointestinales como diarrea y vómito pueden alterar concentraciones de tacrolimo.<sup>26</sup> Hipoalbuminemia y anemia pueden modificar la distribución de tacrolimo, aumentando su fracción libre circulante, resultando en una variabilidad expresiva y aumento de la exposición.<sup>27</sup>

Nuestro trabajo posee algunas limitaciones. La primera de ellas está relacionada al tipo de estudio: los estudios de cohorte están sujetos a pérdida de seguimiento, lo que puede impactar en el tamaño de la muestra y consecuente fuerza estadística para asociación con el resultado, además de no poder controlar todos los factores de confusión. También consideramos factores limitantes el hecho de no utilizar herramientas de intervención directa con el paciente para la evaluación de la adhesión, el estudio haber sido conducido en un único centro y el hecho de que el esquema posológico que se correlaciona con la variación del NS de tacrolimo no haya sido evaluado.

## CONSIDERACIONES FINALES

Cada vez más se discute la individualización de los blancos terapéuticos para la determinación de tratamientos más efectivos. Niveles sanguíneos blanco para inmunosupresión pueden variar de acuerdo con el órgano transplantado, e incluso con la misma población transplantada, reflejando la necesidad de un seguimiento integrado del equipo multiprofesional en la determinación y seguimiento del plan terapéutico de estos pacientes.

Nuestro trabajo, al considerar blanco terapéutico valores entre 6–8 ng/mL en pacientes postransplante inmediato de hígado, demostró en nuestra población que el tiempo promedio para blanco terapéutico obtenido parece determinar un buen pronóstico basado en trabajos previos, una vez que en menos de 2 semanas el 78% de los pacientes alcanzaron NS blanco. Fue posible observar también que pacientes que demoraron más tiempo para blanco terapéutico tuvieron mayor tasa de rechazo, sugiriendo así el impacto de los valores subterapéuticos en los resultados clínicos.

El comportamiento de la curva de variación postalita llama la atención y puede estar asociada con mala adhesión medicamentosa. Más estudios de intervención directa con pacientes que relacionen adhesión con variabilidad y resultados clínicos son necesarios para mejores conclusiones.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Contribución científica e intelectual relevante para el estudio:** Alves HP, Araújo A, Silva MRA; **Concepción y diseño:** Sampaio V, Alves HP, Araújo A; **Análisis de los datos:** Sampaio V, Alves HP; **Escritura del manuscrito:** Sampaio V; **Revisión crítica:** Alves HP, Araújo A, Tortato C, Silva MRA; **Aprobación de la versión final:** Alves HP.

## DISPONIBILIDAD DE DATOS DE INVESTIGACIÓN

Se proporcionará a petición.

## FINANCIAMIENTO

No se aplica.

## AGRADECIMIENTOS

No se aplica.

## REFERENCIAS

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/abto03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf](http://www.abto.org.br/abto03/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](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 JB, 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, Frühwirth 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>