



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

DIEGO JOCA PAIVA

ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TACROLIMO E
ALTERAÇÕES NO SUMÁRIO DE URINA EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE
RENAL

FORTALEZA
2023

DIEGO JOCA PAIVA

ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TACROLIMO E
ALTERAÇÕES NO SUMÁRIO DE URINA EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE
RENAL

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da
Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem da Universidade Federal do Ceará
como requisito parcial à obtenção do título de
Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa
Bezerra de Menezes

FORTALEZA

2023

DIEGO JOCA PAIVA

ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TACROLIMO E
ALTERAÇÕES NO SUMÁRIO DE URINA EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE
RENAL

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da
Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem da Universidade Federal do Ceará
como requisito parcial à obtenção do título de
Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa
Bezerra de Menezes

Aprovada em: 29/06/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Renata de Sousa Alves
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- J1a Joca Paiva, Diego.
Associação entre a Concentração Sérica de Tacrolimo e Alterações no Sumário de Urina em Pacientes Pós Transplante Renal / Diego Joca Paiva. – 2023.
47 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes.
1. Transplante renal. 2. Tacrolimo. 3. Urina. 4. Monitorização. I. Título.

CDD 615

RESUMO

O transplante renal constitui o tipo de transplante mais realizado no Brasil. O tacrolimo é um dos principais fármacos utilizados na terapia imunossupressora pós-transplante e possui como um de seus principais efeitos tóxicos a nefrotoxicidade, necessitando, portanto, de ajustes posológicos. O sumário de urina é um exame de coleta invasiva, simples e de resultado rápido. Através dele é fornecido alguns dados relacionados a urina, onde cada um deles fornece uma informação clínica importante que diz respeito a saúde do paciente. O presente estudo objetivou avaliar a associação entre alterações no sumário de urina e os níveis sanguíneos de tacrolimo em pacientes pós-transplante renal. Trata-se de um estudo observacional, quali-quantitativo e descritivo desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de abril a dezembro de 2022. Foram analisados os resultados dos exames de monitorização terapêutica de tacrolimo e dos parâmetros do sumário de urina, bem como os dados sociodemográficos de receptores de transplante renal, que realizaram exames laboratoriais entre os meses de janeiro de 2021 a julho de 2022 no período próximo a 1 ano após a data de realização do transplante. As variáveis analisadas na pesquisa foram colhidas a partir dos registros dos prontuários médicos. A população (n= 77) foi composta, em sua maioria, de homens, de cor parda, com idade média de 51,5 anos $\pm$ 12,5 anos e provenientes de cidades do interior do estado do Ceará. Os valores médios das dosagens sanguíneas de tacrolimo apresentaram-se fora dos valores de referência, já os dados dos sumários de urina apresentaram poucas alterações. Quanto ao percentual de pacientes que apresentaram alterações nas variáveis estudadas, 48,05% destes apresentaram alterações dos níveis sanguíneos de tacrolimo, somando-se os percentuais de pacientes acima e abaixo da faixa terapêutica estipulada. Quanto aos percentuais de pacientes com alterações nos resultados do sumário de urina, em relação ao aspecto 7,79% (n= 7) apresentaram a urina levemente turva, apenas 3,9% (n= 3) apresentaram presença de glicose. Já os leucócitos, 7,79% (n= 6) obtiveram uma cruz, 2,6% (n= 2) apresentaram duas cruzes e 5,19% (n= 4) obtiveram três cruzes. No que diz respeito aos cilindros, apenas 1,3% (n= 1) obteve raros hialinos e raros granuloses. Os dados obtidos pela pesquisa, apesar das limitações relacionadas a baixa sensibilidade do exame, bem como a dependência da perícia do analista, acendem um alerta aos pesquisadores em relação a presença de leucócitos na urina, mesmo que ainda haja a necessidade de realização de novos estudos para uma maior compreensão sobre o efeito do tacrolimo sobre a função renal desse grupo de pacientes.

Palavras-chave: transplante renal; tacrolimo; urina; monitorização.

ABSTRACT

Kidney transplantation is the most common type of transplant performed in Brazil. Tacrolimus is one of the main drugs used in post-transplant immunosuppressive therapy and has nephrotoxicity as one of its main toxic effects, therefore requiring dosage adjustments. The urine summary is an invasive, simple and quick result collection test. Through it, some data related to urine is provided, where each one of them provides important clinical information regarding the patient's health. The present study aimed to evaluate the association between changes in urine output and blood levels of tacrolimus in post-kidney transplant patients. This is an observational, quali-quantitative and descriptive study carried out at the Hospital Universitário Walter Cantídio from April to December 2022. The results of the therapeutic monitoring tests for tacrolimus and the parameters of the urine summary were analyzed, as well as the sociodemographic data of kidney transplant recipients who underwent laboratory tests between the months of January 2021 and July 2022 in the period close to 1 year after the date of the transplant. The variables analyzed in the research were collected from medical records. The population (n=77) was mostly composed of men, of brown color, with a mean age of 51.5 years $\pm$ 12.5 years and from cities in the interior of the state of Ceará. Mean values of tacrolimus blood dosages were outside the reference values, whereas data from urine summaries showed few changes. As for the percentage of patients who presented alterations in the studied variables, 48.05% of these presented alterations in the blood levels of tacrolimus, adding up the percentages of patients above and below the stipulated therapeutic range. As for the percentage of patients with alterations in the results of the urine summary, in relation to the appearance, 7.79% (n=7) had slightly cloudy urine, only 3.9% (n=3) had glucose. As for leukocytes, 7.79% (n=6) had one cross, 2.6% (n=2) had two crosses, and 5.19% (n=4) had three crosses. With regard to casts, only 1.3% (n=1) obtained hyaline rares and granular rares. The data obtained by the research, despite the limitations related to the low sensitivity of the test, as well as the dependence on the analyst's expertise, alert researchers to the presence of leukocytes in the urine, even though there is still a need for further studies. for a better understanding of the effect of tacrolimus on renal function in this group of patients.

Keywords: kidney transplantation; tacrolimus; urine; monitoring.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
FDA	Food and Drug Administration
FKBP-12	Proteína-12 de Ligação do FK506
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
NKF	National Kidney Foundation
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo geral	10
2.2	Objetivos específicos	10
3	REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1	Transplante de órgãos sólidos	11
3.1.1	<i>Mecanismos de Rejeição a Transplantes</i>	<i>13</i>
3.1.2	<i>Tratamento Farmacológico da Rejeição de Transplantes</i>	<i>14</i>
3.2	Farmacologia do tacrolimo	15
3.3	Monitoramento Laboratorial da Função Renal	17
3.4	Sumário de urina	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1	Delineamento e local de pesquisa	25
4.2	CrITÉRIOS de exclusão e inclusão	25
4.3	Variáveis estudadas	26
4.4	Coleta e análise dos dados	26
4.5	Aspectos éticos	26
5	RESULTADOS.....	27
6	DISCUSSÃO	30
7	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS	35
	APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	39
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	40

1 INTRODUÇÃO

Um dos avanços mais bem-sucedidos da medicina moderna sem dúvidas é o transplante de órgãos. Para aqueles pacientes com doença em estágio terminal, em que as terapias convencionais já não resultam mais benefícios, o transplante geralmente oferece sua última chance de sobrevivência, melhorando drasticamente a qualidade de vida desses pacientes (BEZINOVER, SANER, 2019). O Brasil é um País referência na realização de transplantes (SOARES *et al.*, 2020), sendo o transplante renal, realizado em pacientes em estágio terminal de doença renal crônica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021), o mais realizado no país (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2021).

O acompanhamento clínico pós-transplante é uma etapa fundamental para garantir o sucesso do tratamento. Os pós-transplantados são pacientes particularmente sensíveis devido à multiplicidade de riscos e complicações associadas a comorbidades e ao tratamento imunossupressor, o qual protege contra a rejeição aguda e crônica do enxerto, mas, por outro lado, também aumenta o risco de doenças cardiovasculares, malignidades e infecções, que são as principais causas de mortes desses pacientes (SZYMANSKA, 2022).

No contexto dos transplantes renais, o tacrolimo é um dos principais fármacos utilizados na terapia imunossupressora de manutenção pós-transplante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Esse fármaco pertence à classe dos inibidores da calcineurina e atua na promoção da imunossupressão por meio da inibição da ativação dos linfócitos T. Apesar de seus efeitos terapêuticos, o tacrolimo é capaz de produzir diversos efeitos tóxicos, sendo o mais notável destes a nefrotoxicidade. A monitorização das concentrações sanguíneas do tacrolimo é um método de controle dos efeitos produzidos por esse fármaco, por ele ser um fármaco de janela terapêutica estreita, ou seja, as concentrações terapêuticas encontram-se próximas das tóxicas. Por isso, essa monitorização busca minimizar a ocorrência de efeitos tóxicos no organismo promovidos pela presença de tacrolimo em concentrações acima da janela terapêutica, evitando os efeitos tóxicos, bem como prevenir a falha da terapia devido à presença de concentrações subterapêuticas (BENTATA, 2019).

O monitoramento preciso e não invasivo dos aloenxertos renais pós-transplante é essencial para a detecção precoce da rejeição aguda do transplante. Os biomarcadores laboratoriais da função renal possuem grande importância no que diz respeito ao acompanhamento de pacientes pós-transplante renal, principalmente quando estes fazem uso de fármacos com conhecido potencial nefrotóxico como o tacrolimo. Entretanto, os biomarcadores utilizados atualmente na rotina laboratorial possuem limitações. A mensuração

de suas concentrações, em alguns casos, pode não condizer com o real estado da função renal do indivíduo, o que pode prejudicar o correto diagnóstico de um possível dano renal no paciente (DUSSE *et al.*, 2017).

Ademais, um exame barato, indolor, de simples coleta e resultado rápido que pode ser usado como auxiliar no diagnóstico da saúde renal é o sumário de urina, o qual é usado como método diagnóstico complementar desde o século II. Através dele são fornecidos alguns dados relacionados a urina e paralelamente à função renal, dentre eles: glicose, proteínas, hemácias, leucócitos, cristais e células epiteliais e cilindros. Cada um deles fornece uma informação clínica importante que diz respeito a saúde do paciente (WALD *et al.*, 2022).

Outrossim, o sumário de urina possui algumas limitações, como por exemplo, além dos fatores relacionados com a fase pré analítica, que corresponde a coleta e armazenamento da amostra, diversas outras condições como: jejum, ingestão hídrica, dieta, esforço físico e gravidez são capazes de alterar a concentração dos componentes urinários, interferindo no resultado, apesar do processo analítico estar correto, ademais, a leitura do exame pelo bioquímico também pode variar de pessoa a pessoa (LABTEST, 2016).

Assim, é de grande importância monitorar o paciente transplantado, a fim de garantir que o tratamento seja efetivo, e, para isso, além de identificar o comportamento dos marcadores laboratoriais de função renal em pacientes tratados com tacrolimo, deve-se também monitorar o sumário de urina, para auxiliar na tomada de decisão clínica e no ajuste de dosagem. Portanto, o presente projeto teve como objeto de estudo avaliar uma possível associação entre as concentrações sanguíneas de tacrolimo dos pacientes transplantados em uso desse fármaco e a presença de alterações no sumário de urina destes indivíduos, e indicar a utilização da monitorização terapêutica, em associação aos exames de avaliação da função renal, na predição de dano renal em pacientes transplantados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar uma possível associação entre alterações do sumário de urina e os níveis sanguíneos de tacrolimo em pacientes pós-transplante renal.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar os resultados dos exames de monitorização terapêutica de tacrolimo de pacientes pós-transplante renal;
- Avaliar as alterações do sumário de urina nos pacientes em tratamento com tacrolimo;
- Relacionar a associação entre alterações no sumário de urina com os níveis sanguíneos de tacrolimo.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Transplante de órgãos sólidos

Em relação à transplante de órgãos sólidos, o Brasil é considerado uma referência mundial; além disso, em 2018, aproximadamente 96% dos procedimentos foram financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em todo o país. Há dois tipos de transplante: os intervivos, menos comum, onde o doador é um indivíduo vivo, possível apenas para alguns órgãos, como o rim e fígado; e o transplante de doador falecido. Nesse caso, quando o órgão vem de um doador que recebeu diagnóstico de morte encefálica, o órgão-alvo da doação mantém-se em funcionamento, o consentimento dos familiares é obtido e, ademais, conta-se com o consentimento expresso do receptor. Essa sistemática foi estabelecida com a publicação da Lei Nº 9.434/97, posteriormente alterada pelo Decreto Nº 9.175/2017, o que permitiu a implantação do sistema centralizado de captação e distribuição de órgãos no país. No âmbito do SUS, as informações sobre transplantes de órgãos e tecidos são gerenciadas pelo Sistema Nacional de Transplantes (SOARES *et al.*, 2020).

Órgãos transplantados podem desencadear uma forte reação de natureza imunológica em seu receptor, visto que este entende, inicialmente, como um invasor, o que pode levar à rejeição do enxerto. Uma medida adotada para evitar danos à sobrevivência do paciente bem como do órgão transplantado, é a utilização de medicamentos imunossupressores após a realização do transplante. Os fármacos imunossupressores atuam inibindo o reconhecimento imunológico e ativação de uma resposta contra o enxerto, prevenindo assim a ocorrência de rejeições agudas e crônicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (2022), no período de janeiro a setembro de 2022, o órgão sólido que recebeu o maior número de transplantes foi os rins, o que mostra que a sua demanda é consideravelmente maior em relação aos outros órgãos, como pode ser visto na figura 1.

Os rins são responsáveis por uma série de mecanismos de manutenção da vida. São elas: sustentar e manter o equilíbrio de fluidos e eletrólitos e ácido-base metabólico, que é realizado através da regulação de solutos e fluidos, conservação de nutrientes e excreção de resíduos corporais metabólicos, funções endócrinas, as quais incluem a ativação da vitamina D para a incorporação de cálcio nos ossos e a síntese de hormônios para a regulação da pressão arterial e síntese de glóbulos vermelhos, e funções exócrinas, que envolvem o equilíbrio de fluidos e eletrólitos, regulação ácido-base e excreção de resíduos corporais regulando e mantendo mecanismos biológicos críticos no corpo (NABER; PUROHIT, 2021).

Figura 1 - Número de Transplantes de Órgãos Sólidos e Tecidos entre Janeiro e Setembro de 2022.

ÓRGÃOS					
Órgãos	Total	Vivo	Falecido	PMP	Nº Equipes
Coração*	269	-	269	1,7	35
Fígado	1.584	118	1.466	9,9	74
Intestino	0	-	0	0	0
Multivisceral	2	-	2	0,0	2
Pâncreas	100	-	100	0,6	x
Pulmão*	73	-	73	0,5	7
Rim	3.827	536	3.291	23,9	150
Total	5.855	654	5.201		

*realizado 3 transplante de coração/pulmão

Fonte: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (2022)

A doença renal crônica é uma síndrome clínica secundária à alteração definitiva da função e/ou estrutura do rim e caracteriza-se por sua irreversibilidade e evolução lenta e progressiva (AMMIRATI, 2020). A National Kidney Foundation (NKF) define a doença renal crônica como um declínio na taxa de filtração glomerular para $<15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou a presença de dano renal persistente por pelo menos três meses (NABER; PUROHIT, 2021).

O transplante renal é uma medida terapêutica indicada para pacientes acometidos por doença renal crônica em fase terminal (estágio 5), proporcionando uma melhor qualidade de vida e sobrevida ao paciente quando comparado à diálise (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Após a realização do transplante, o paciente deve ser acompanhado continuamente por um profissional médico e fazer uso de terapia imunossupressora a fim de evitar a ocorrência de rejeição do enxerto (SILVA *et al.*, 2011). Essa terapia é realizada em duas fases, sendo a primeira de indução, onde a atividade dos linfócitos T é inibida pela utilização de agentes biológicos, e a segunda de manutenção, onde é utilizada uma combinação de medicamentos por um longo período.

3.1.1 Mecanismos de Rejeição a Transplantes

O sucesso de qualquer transplante consiste especificamente na capacidade do organismo controlar a sua resposta imune, permitindo a adaptação do transplante e evitando a sua rejeição. Os principais genes responsáveis pelo reconhecimento de antígenos externos, o complexo de histocompatibilidade maior (MHC), estão localizados no braço curto do cromossoma 6. Nos seres humanos, estes genes codificam várias proteínas da superfície da membrana celular. Estes aloantígenos são conhecidos como antígenos de leucócitos humanos (HLA) e o seu elevado polimorfismo permite ao sistema imune reconhecer antígenos self e non-self (JOHNSON; BECKER; TRUITT, 1999).

Os genes MHC podem ser divididos em duas classes: MHC de classe I e de classe II. Os de classe I encontram-se em praticamente todas as superfícies celulares. Esta classe reconhece antígenos proteicos externos, incluindo tecidos transplantados e são reconhecidos por linfócitos T com especificidade antigénica. Geralmente, as moléculas dessa classe são reconhecidas por linfócitos T citotóxicos ou CD8+. O MHC de classe II, por sua vez, encontra-se apenas em células APC (células apresentadoras de antígenos) como os linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. Essa classe desempenham o papel predominante na resposta imunitária inicial a antígenos de tecidos transplantados. Ao entrarem em contacto com um antígeno non- self, os HLA de classe II ativam os linfócitos T Helper ou CD4+ que, por sua vez, sofrem uma expansão clonal através da produção de citocinas e ampliam a resposta inflamatória (JOHNSON; BECKER; TRUITT, 1999).

Nos transplantes, podem ocorrer três tipos principais de rejeição: hiperaguda, aguda e crônica. Independentemente do tipo de rejeição, os sinais e sintomas clínicos incluem febre, hipertensão, edemas, aumento súbito de peso, mudança no ritmo cardíaco, falta de ar, dor e sensibilidade no local do transplante. A rejeição hiperaguda ocorre minutos ou dias após a transplantação, é mediada por anticorpos IgG contra HLA de classe I no órgão transplantado. A função do órgão perde-se como resultado da deposição de anticorpos, ativação do sistema complemento e destruição vascular (JOHNSON; BECKER; TRUITT, 1999).

Os transplantes renais são muito susceptíveis à rejeição hiperaguda. Atualmente, este tipo de rejeição pode ser prevenido detectando o anticorpo cross-matching simples antes da transplantação. A rejeição aguda é a mais comum, ocorrendo frequentemente nos primeiros seis meses após a transplantação. Depois de seis meses, o corpo adapta-se ao novo órgão e a rejeição aguda é menos provável. Este tipo de rejeição é mediado por linfócitos T, que infiltram o órgão transplantado, sofrem expansão clonal e causam destruição de tecidos. As drogas

imunossupressoras são muito eficazes na prevenção deste tipo de rejeição, E por fim, a rejeição crônica é o termo usado quando a função do órgão transplantado vai lentamente se deteriorando, existindo evidências histológicas de hipertrofia e fibrose. Pode ocorrer em todos os tipos de transplante de órgãos. Em transplantes renais aparece como fibrose intersticial progressiva, atrofia tubular e isquemia glomerular (JOHNSON; BECKER; TRUITT, 1999).

3.1.2 Tratamento Farmacológico da Rejeição de Transplantes

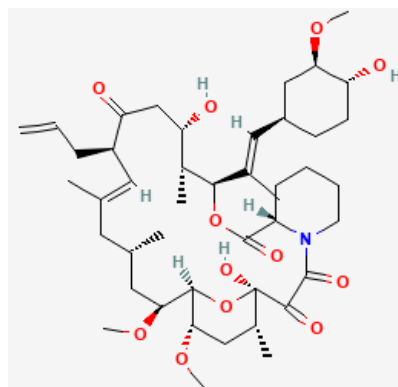
A terapia de imunossupressão em pacientes transplantados é dividida em duas fases: indução da imunossupressão e manutenção, podendo haver a necessidade de tratamento da rejeição. A terapia de indução consiste na utilização de agentes biológicos que inibem a atividade do linfócito T. É utilizada imediatamente antes do transplante, onde tem como objetivo aumentar a eficácia da imunossupressão, a fim de reduzir o risco de rejeição ou permitir a minimização dos componentes do esquema de manutenção. Os fármacos disponíveis são os corticosteroides (metilprednisolona), o anticorpo anti-receptor de interleucina-2 (basiliximabe) e a imunoglobulina antitimócitos humanos (coelho) ou timoglobulina. A terapia de manutenção consiste na utilização a longo prazo de uma combinação de fármacos imunossupressores, com o objetivo de prevenir a rejeição, preservando a função renal e minimizando os efeitos adversos. Pode ser iniciada dias antes do transplante ou até 24h após a cirurgia. A associação de fármacos consiste em um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com fármaco anti-proliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico), ou um inibidor da mammalian target of rapamycin (mTOR) (sirolimo e everolimo) e corticosteroides (prednisona). Uma vez que todas as condutas já citadas tenham falhado em prevenir os eventos imunomediados e a rejeição ocorra, este episódio deve ser tratado. Assim, o tratamento da rejeição é caracterizado pela utilização de agentes imunossupressores em elevadas doses com o objetivo de reduzir a agressão da resposta imune celular ou mediada por anticorpos no enxerto renal. O arsenal terapêutico para rejeição hiperaguda inclui metilprednisolona, timoglobulina, imunoglobulina humana e plasmaferese. Na rejeição aguda consiste em uso de pulsoterapia com metilprednisolona ou timoglobulina. E na rejeição crônica pode-se prescrever pulsoterapia com metilprednisolona ou sessões de plasmaferese associada à administração de imunoglobulina humana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Diante do exposto e considerando o regime imunossupressor de manutenção em pacientes submetidos a transplantes renais, aprofundaremos as descrições acerca do fármaco mais utilizado, o tacrolimo.

3.2 Farmacologia do Tacrolimo

O tacrolimo é uma lactona macrolídica (Figura 2) de 23 membros isolada da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* em 1987 pela primeira vez. Em 1994, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou pela primeira vez esse medicamento para transplante de fígado. Devido à sua excelente eficácia, o tacrolimo foi ampliado como regime de primeira linha para transplante de rim, coração, pulmão, intestino e medula óssea. A dose inicial de tacrolimo de um paciente é determinada com base no peso corporal e ajustada de acordo com a sua concentração no sangue, pois, devido sua estreita janela terapêutica, possui toxicidade considerada (YU *et al.*, 2018).

Figura 2 - Estrutura Molecular do Tacrolimo. Fortaleza, 2023.



Fonte: Pubchem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tacrolimus>>. Acesso em: 27 de maio de 2023.

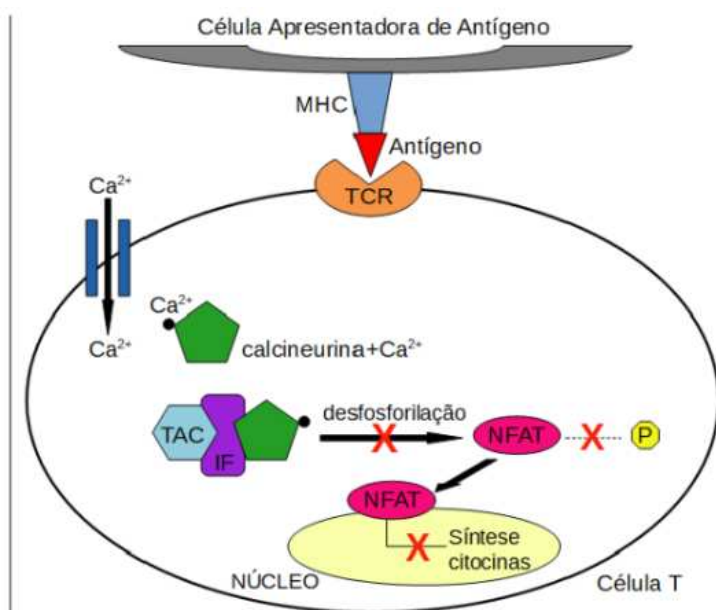
Ao ser administrado por via oral, esse fármaco atinge o pico de suas concentrações sanguíneas no período de 30 min a 4h após a sua administração e é metabolizado majoritariamente pela ação das enzimas do sistema citocromo P450 no fígado, possuindo uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 12h e apresentando alta variação individual. O tacrolimo é completamente metabolizado antes de sua eliminação, sendo mínima a sua excreção na forma inalterada (ONG; GASTON, 2021). Cerca de 95% de seus metabólitos são excretados pela bile, e cerca de 2% são excretados pela urina. A excreção da forma inalterada do fármaco representa apenas 0,5% do total absorvido e ocorre pela urina e também pelas fezes (YU *et al.*, 2018).

O tacrolimo é metabolizado via citocromo P450 (CYP3A) enzimas (principalmente CYP3A4 e CYP3A5) presentes no fígado e no trato gastrointestinal superior (intestino delgado proximal). Quando administrado por via oral, o tacrolimus sofre extenso metabolismo pré-sistêmico no trato gastrointestinal, o que limita sua biodisponibilidade oral a aproximadamente

25%. Ademais, este fármaco sofre com uma variabilidade interpaciente da farmacogenética, visto que, polimorfismos genéticos do gene CYP3A5 influenciam a expressão dessa enzima e, portanto, a extensão e a taxa de metabolismo pré-sistêmico do tacrolimus no trato gastrointestinal é mais extenso, sendo sua exposição duas vezes menor ao tacrolimo por dose unitária em comparação com indivíduos homozigotos para o alelo da CYP3A5. O tacrolimus, como já mencionado, tem um índice terapêutico estreito, dessa forma, pequenas alterações na exposição sistêmica ao tacrolimus podem ser clinicamente significativas. Logo, o monitoramento frequente desse fármaco é necessário e implementado rotineiramente na prática clínica (BANAS *et al.*, 2020).

Sobre a farmacodinâmica do tacrolimo (Figura 3), ele é um fármaco imunossupressor que pertence à classe dos inibidores da calcineurina. A calcineurina é uma proteína citoplasmática com mecanismo de ação dependente de cálcio e calmodulina que, quando ativada, promove a desfosforilação de fatores de transcrição de interleucinas importantes para o desencadeamento da resposta inflamatória (ONG; GASTON, 2021). O tacrolimo se liga a uma imunofilina conhecida como proteína-12 de ligação do FK506 (FKBP-12), e em seguida forma um complexo com a calcineurina. Essa ação promove a inibição dessa proteína, impedindo, portanto, a síntese de fatores que levam à ativação dos linfócitos T responsáveis por dar início ao processo de rejeição do enxerto (DA SILVA, 2021).

Figura 3 - Mecanismo de ação do Tacrolimo. Fortaleza, 2023.



MHC= complexo maior de histocompatibilidade; IF = imunofilina (FKBP-12); NFAT = fator nuclear dos linfócitos T ativados; P = fósforo; TCR = receptor de célula T; TAC = tacrolimo.

Fonte: CASTRO, 2006.

O tacrolimo se mostrou resultados significantes para pacientes com transplante renal e ainda continua sendo a terapia imunossupressora de escolha. Embora melhorias nos resultados de curto prazo em transplantes tenham sido alcançadas nos últimos anos, manter a sobrevida do enxerto em longo prazo continua sendo um desafio no transplante renal. Minimizar os fatores de risco para má função e sobrevida do enxerto renal a longo prazo e modificar os regimes posológicos do tacrolimo nas fases inicial e de manutenção pós-transplante são essenciais para manter os resultados do transplante renal a longo prazo. Este fármaco tem uma janela terapêutica estreita, resultando em uma faixa bem definida entre a dose eficaz e segura e a dose tóxica (BANAS *et al.*, 2020).

Em relação aos efeitos adversos do tacrolimo, o que é bem conhecido e documentado na literatura é a sua nefrotoxicidade, o qual é bem significativo para os pacientes pós transplante renal, pois ele pode resultar em uma lesão crônica no órgão transplantado. Segundo a literatura, o mecanismo de nefrotoxicidade mais conhecido do tacrolimo é devido este causar uma vasoconstrição das arteríolas glomerulares aferentes e eferentes e reduzir o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (GFR), assim causando comprometimento substancial da função das células endoteliais. Consequentemente, há uma diminuição na produção de vasodilatadores (prostaglandinas e óxido nítrico) e um aumento na liberação de vasoconstritores (endotelina e tromboxano). Outros efeitos adversos incluem alopecia e desequilíbrio eletrolítico, como hipercalcemia e hipomagnesemia (SHRESTHA, 2017).

3.3 Monitoramento Laboratorial da Função Renal

Devido à nefrotoxicidade renal e a outros efeitos colaterais do tacrolimo, a função renal dos pacientes transplantados deve ser monitorada, principalmente em pacientes com uso crônico deste fármaco. Alguns biomarcadores importantes são: ureia, creatinina, ácido úrico e microalbuminúria. A ureia é resultante do catabolismo de proteínas e aminoácidos e tem excreção predominantemente renal. Durante anos a ureia era usada para determinar a função renal, mas com o tempo foi descoberto que a creatinina fornece informações melhores a respeito da função renal. Entretanto, a dosagem sérica e urinária da ureia ainda fornece informações úteis em situações específicas. A sua limitação consiste nos diversos fatores extra renais que influenciam na concentração sérica de ureia, como uma dieta rica em proteínas, aumento do catabolismo de proteínas, na presença de uma hemorragia gastrointestinal pode ocorrer uma

reabsorção de proteínas no sangue, tratamento com cortisol, desidratação e diminuição da perfusão dos rins presente, por exemplo, na insuficiência cardíaca (BURTIS; BRUNS, 2016).

O ácido úrico é o principal produto do catabolismo dos nucleotídeos de purina, adenosina e guanina. A hipouricemia pode ter como causa secundária a doença renal aguda e crônica, entretanto, esta condição é muito menos frequente do que a hiperuricemia. Portanto, o principal marcador de função renal, o qual pode oferecer mais informações clínicas sobre a função renal, é a creatinina (BURTIS; BRUNS, 2016).

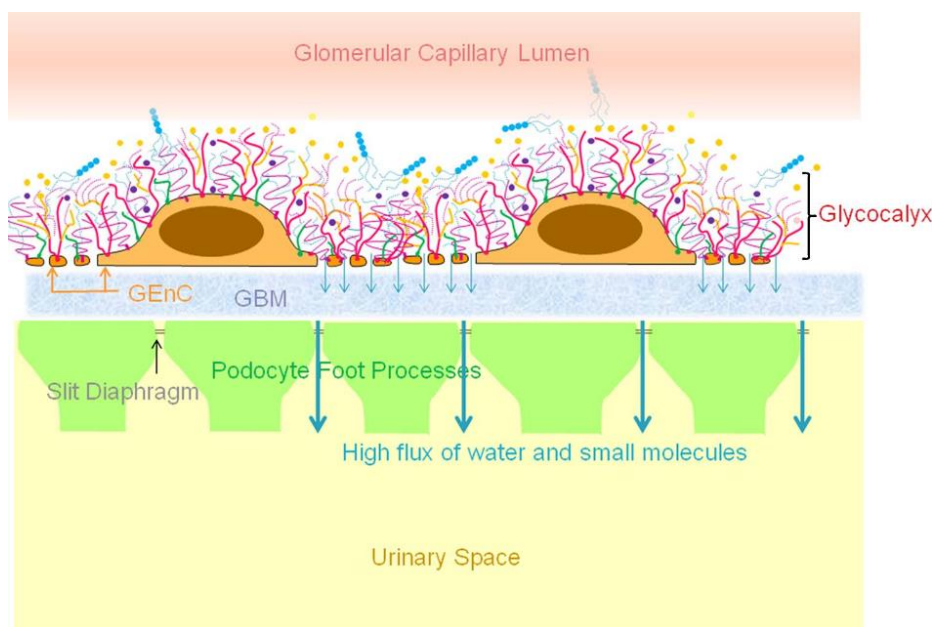
A creatinina é o anidrido cíclico da creatina que é produzido como produto final da decomposição da fosfocreatina, a qual é excretada na urina e as dosagens séricas de creatinina e sua depuração renal podem ser usadas como marcadores de função renal. Ela é um marcador endógeno da taxa de filtração glomerular, embora os marcadores exógenos sejam mais precisos, eles são muito caros e complexos para serem usados em rotina. A creatinina é filtrada no glomérulo e sua concentração é inversamente proporcional à taxa de filtração glomerular. Como a creatinina é derivada da creatina e fosfocreatina do músculo, em indivíduos com massa muscular maior e devido a possível suplementação de creatina, consequentemente a concentração sérica de creatinina nesses indivíduos pode ser maior. Além disso, a dosagem sérica de creatinina não consegue detectar a fase leve e moderada da doença renal crônica, portanto, apesar do aumento da creatinina indicar uma lesão renal, uma creatinina plasmática normalmente não significa necessariamente uma função renal normal (BURTIS; BRUNS, 2016).

Para ajudar as limitações da creatinina, em situações onde a medição do clearance de creatinina pelo método laboratorial não é possível, existem equações que permitem corrigir a relação entre creatinina e taxa de filtração glomerular, uma delas é a equação CKD-EPI, a qual estima com mais precisão a taxa de filtração glomerular. A taxa de filtração glomerular auxilia no diagnóstico da doença renal crônica e é um preditor independente de todas as causas de mortalidade cardiovascular e insuficiência renal (MATSUSHITA et al., 2012).

A microalbuminúria refere-se à uma quantidade relativamente pequena de albumina na urina, entre 30 a 300 mg. A relevância da microalbuminúria como preditor da função renal foi verificada através de vários estudos prospectivos e epidemiológicos em pacientes com diabetes e hipertensão. Os capilares dos glomérulos são seletivos e possuem alta permeabilidade à água e à pequenos solutos, porém, são altamente resistentes ao escape de macromoléculas, como a albumina, na urina. Essa seletividade é devido a uma estrutura de três camadas conhecida como barreira de filtração glomerular (Figura 4). No lado luminal é composto do endotélio glomerular fenestrado com seu glicocálice, podócitos (células epiteliais viscerais

glomerulares) no lado urinário e a membrana basal glomerular, que é imprensada entre os dois tipos de células. As alterações que justificam a presença de albumina na urina, que teoricamente não deveria estar presente devido a barreira de filtração glomerular, incluem um aumento no tamanho do glomérulo, espessamento da barreira de filtração glomerular, expansão do mesângio e apagamento dos podócitos (SINGH; SATCHELL, 2011).

Figura 4 – Barreira de filtração glomerular. Fortaleza, 2023.



Fonte: (SINGH; SATCHELL, 2011)

Devido as limitações já citadas desses marcadores mais comuns para monitorar a função renal, todas referentes a sua baixa sensibilidade, o desenvolvimento de novos biomarcadores para diagnóstico precoce, estratificação de risco, prognóstico de lesão renal tem sido um dos principais objetivos de pesquisadores em busca de uma melhoria no acompanhamento do sistema renal. Dessa forma, diversos novos biomarcadores têm sido propostos para diagnosticar/monitorar as doenças renais, como: depuração da inulina e quelatos marcados, interleucina-18, enzimas urinárias tubulares e proteínas de baixo peso molecular e Molécula-1 de lesão renal. Entretanto, esses marcadores, apesar de possuírem uma alta especificidade e sensibilidade, eles não são oferecidos pelo SUS e são de alto custo, logo, seu acesso é mais restrito (DUSSE *et al.*, 2017).

3.4 Sumário de urina

A urina é um produto biológico que possui uma grande importância no diagnóstico clínico, apresentando alterações importantes em diversas doenças renais ou não renais. Com o avanço na automação de testes de urina e a aplicação em larga escala de políticas de gerenciamento de qualidade, a fonte dos erros mais cruciais tornou-se a fase pré-analítica. Apesar das orientações estabelecidas, a importância do método adequado para coleta de urina não é reconhecida pelo paciente e muitas vezes não é seguida. Tem sido demonstrado que amostras de urina (primeiro jato, urina matinal de jato médio e urina de 24 horas) não são coletadas adequadamente em mais da metade dos casos, mesmo quando são previamente instruídas, e principalmente em pacientes idosos com doença renal crônica (BACÂREA *et al.*, 2021).

O exame de sumário de urina é usado como método diagnóstico complementar desde o século II. É um exame indolor, de simples coleta e resultado rápido. Através dele são fornecidas algumas informações importantes sobre a função de diversos sistemas orgânicos. Os parâmetros comumente medidos nesse exame são: gravidade específica (densidade), pH, glicose, proteínas, cetona, hemácias, leucócitos, nitrito, bilirrubina, urobilinogênio, cristais e células epiteliais e cilindros. Cada um deles fornece uma informação clínica importante que diz respeito a saúde do paciente (WALD *et al.*, 2022).

O exame de sumário de urina é dividido em algumas fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica. A fase pré-analítica, como já foi mencionada, concentra as principais fontes de erros do exame, dessa forma, é nessa fase que vai determinar a qualidade da amostra. Ela começa na recepção do laboratório de coleta, onde o paciente deve ser instruído sobre todos os cuidados que devem ser tomados para que a amostra de urina seja colhida, armazenada e transportada adequadamente. Antes da coleta deve ser feito a higiene íntima com água e sabão neutro. A amostra ideal para a urinalise é a primeira urina da manhã, o jato médio, a qual é eliminado o primeiro jato, a fim de eliminar as bactérias da uretra, pois a primeira urina da manhã é mais concentrada e está ácida, forma ideal de conservação dos componentes da urina por um certo tempo. A amostra deve ser armazenada em um frasco estéril, descartável, limpo e à prova de vazamento, de material inerte, livre de partículas e substâncias interferentes. Em relação ao armazenamento, o ideal seria realizar até duas horas após a coleta, caso não seja possível, a amostra deve ser armazenada sob refrigeração (2-8°C) imediatamente após a coleta (LABTEST, 2016).

A fase analítica compreende aos testes físicos, onde é analisado o aspecto, cor e densidade da amostra de urina, e os testes físico-químicos, realizados, em sua maioria, por meio de fitas reagentes, compostas por um suporte plástico contendo áreas com reagentes químicos, onde nessas áreas uma reação de cor se desenvolve quando entram em contato com a amostra de urina, além disso, cada área funciona por um princípio químico diferente, conforme mostra no quadro 1 (LABTEST, 2016).

E também, na fase analítica, é feito a microscopia do sedimento urinário, que pode fornecer evidências clínicas de inflamação, infecção ou hemorragia no trato urinário através da presença de leucócitos, bactérias ou hemácias. Além disso, pode alertar para a presença de doença tubular renal, distúrbios metabólicos hereditários ou processos patológicos específicos, como urolitíase, quando são observados cilindros ou cristais específicos. Os elementos pesquisados são: hemácias, leucócitos, bactérias, cristais, células epiteliais, fungos, parasitas e filamentos de muco. E por fim, a fase pós-analítica compreende na interpretação dos resultados obtidos do exame (PIECH; WYCISLO, 2019).

Quadro 1 – Princípio da fita reagente do teste físico-químico do sumário de urina. Fortaleza, 2023.

Parâmetro	Princípio da técnica	Valores de Referência
Bilirrubina	Reação de acoplamento em meio ácido com sal diazônio estabilizado, resultando na formação de cromógeno vermelho.	Negativo
Cetonas	Reação do nitroprussiato de sódio com ácido acetoacético e acetona em meio alcalino formando um complexo violeta.	Negativo
Densidade	Mudança de cor azul-esverdeado para verde-amarelo ou marrom claro em função da concentração de íons na amostra.	1,005 e 1,030
Glicose	Reação específica da glicose oxidase/peroxidase com o indicador cloridrato de tolidina, com formação de cor variando de verde claro à verde escuro.	Negativo

Leucócitos	Hidrólise do carboxilato heterocíclico pelas esterases dos neutrófilos liberando uma fração capaz de reagir com um sal diazônio formando um pigmento violeta.	Negativo
Nitrito	Reação específica de Griess que identifica a presença de nitritos formados pela redução de nitratos por ação de redutases produzidas por bactérias.	Negativo
pH	Combinação de dois indicadores de pH que produzem cores laranja, amarela, verde e turquesa no intervalo de pH de 5 a 9.	5,5 - 7,0
Proteína	Princípio do erro proteínico de um indicador de pH	Negativo
Sangue	Atividade da pseudoperoxidase da porção heme da hemoglobina que catalisa a oxidação de um indicador na presença de peróxido orgânico.	Negativo
Urobilinogênio	Reação de acoplamento com sal diazônio com formação de pigmento de cor rosa.	0,2 - 1,0 UE

Fonte: LABTEST, 2016; PADILLA; ABADIE, 2021.

O pH da urina é utilizado para estimar o estado ácido-base do paciente. O pH pode ser influenciado por muitos fatores renais e extrarrenais, como por exemplo: dieta, infecção bacteriana e doença sistêmica. Uma urina ácida indica aumento da secreção renal de íons de hidrogênio, que pode ter como causa os distúrbios de acidose metabólica, terapia com furosemida e acidose tubular renal. Já uma urina alcalina, significa uma diminuição da excreção renal de íons de hidrogênio, que pode ter como causa a degradação espontânea da ureia devido ao atraso no processamento da amostra de urina ou pode ser pela presença de infecções bacterianas contendo urease (como *Staphylococcus spp.*), que pode formar íons de amônio (PIECH; WYCISLO, 2019).

A glicose é filtrada nos rins e reabsorvida de volta para o sangue pelos túbulos renais proximais, de forma que pacientes normoglicêmicos não apresentam glicosúria evidente. Logo, a presença de glicose na urina é indicativo de hiperglicemia, em especial para pacientes com glicemia acima de 180 mg/dL. A glicosúria em pacientes com glicemia sérica normal pode indicar condições como a síndrome de Fanconi, hipóxia, fármacos como aminoglicosídeos ou toxinas com etilenoglicol (PIECH; WYCISLO, 2019).

A grande parte das proteínas plasmáticas possuem alto peso molecular, de forma que não são filtradas pelo glomérulo renal. Dessa forma, as causas da proteinúria são geralmente classificados em pré-renais, renais e pós-renais. A proteinúria pré-renal pode ser por causa da hemoglobina por hemólise intravascular, mioglobina por lesão muscular ou proteínas de fase aguda liberadas devido a inflamação, febre, exercício de alta intensidade. A proteinúria renal pode ser resultante de uma doença glomerular, doença tubular ou possivelmente ambas, como por exemplo: glomerulosclerose segmentar focal, nefropatia membranosa e nefropatia diabética. Já a proteinúria pós-renal refere-se à proteína que entra no trato urinário distal à pelve renal, onde as causas incluem infecção, sangue de trauma ou neoplasia ou sangue do trato genital (PIECH; WYCISLO, 2019). Adicionalmente, proteínas de baixo peso molecular, peptídeos e aminoácidos são filtrados no glomérulo, mas, em condições normais, são reabsorvidas no túbulo proximal. O aparecimento de proteinúria de baixo peso molecular é utilizado para avaliação de lesão tubular proximal, que pode ser causada por gamopatia monoclonal e leucemia (MORALES, 1998).

Assim como as proteínas, as hemácias não são filtradas pelos rins, logo, em uma pessoa saudável não é identificado sangue na urina. Se presente, pode indicar a presença de hematúria (presença de eritrócitos intactos na urina), hemoglobinúria (devido a eritrócitos) ou mioglobinúria por lesão do músculo esquelético. A hematúria pode ocorrer por diversas doenças, tais como infecções, nefrolitíase e doenças renais graves (PIECH; WYCISLO, 2019).

A presença de leucócitos na urina costuma indicar haver alguma inflamação nas vias urinárias e outras situações, como traumas, uso de substâncias irritantes ou qualquer outra inflamação não causada por um agente infeccioso, como por exemplo cistite ou pielonefrite (PIECH; WYCISLO, 2019).

A presença de cristais na urina, principalmente de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio ou uratos amorfos, muitas vezes não tem nenhuma importância clínica, entretanto, é importante destacar que, em alguns casos, a presença deles deve criar hipóteses de suspeita de toxicidade por ingestão de etilenoglicol e em doenças que resultam em hipercalcúria e também pode suspeitar de doença hepática subjacente (PIECH; WYCISLO, 2019).

Como os túbulos renais são cilíndricos, toda vez que há alguma substância, como mucoproteínas (Tamm-Horsfall), células ou sangue em grande quantidade na urina, elas se agrupam em forma de um cilindro, dessa forma, a presença de cilindros indica que esta substância veio dos túbulos renais e não de outros pontos do trato urinário como a bexiga, ureter, próstata, etc. Isto é muito relevante, por exemplo, nos casos de sangramento, onde um cilindro hemático indica o glomérulo como origem, e não a bexiga, por exemplo (WALD *et al.*, 2022).

Como todo exame laboratorial, o sumário de urina possui vantagens e desvantagens. Em relação as vantagens, ele é um exame barato, de fácil execução, não invasivo, pode fornecer indicações clínicas relevantes sobre diversas condições de saúde não apenas renal. Já as desvantagens, as tiras reagentes podem ser afetadas por substâncias que causam cor anormal da urina, tais como corantes azo (presente em medicamentos como a fenazopiridina) nitrofurantoína e riboflavina. O desenvolvimento da cor do teste pode ser mascarado ou uma reação da cor pode ser produzida resultando na interpretação como resultado falso (HENRY *et al.*, 2001).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento e local de pesquisa

Trata-se de um estudo de caráter observacional, quali-quantitativo e descritivo, que avaliou a frequência de alterações no sumário de urina e a possível relação com os níveis sanguíneos de tacrolimo apresentados por pacientes pós-transplante renal.

O estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), situado na rua Pastor Samuel Munguba, 1290 –Rodolfo Teófilo, Fortaleza –CE, 60430-372, vinculado à Universidade Federal do Ceará. O HUWC é integrado ao Sistema Único Saúde e exerce importante papel na assistência à saúde do Estado do Ceará. O hospital oferece serviços divididos em especialidades clínicas e cirúrgicas, além de especialidades não médicas como a farmácia ambulatorial e clínica. Inseridos nas especialidades clínicas ofertadas pelo HUWC estão os transplantes, e a instituição é considerada como referência nacional na realização de transplantes hepáticos e renais, juntamente com o acompanhamento dos pacientes pós-transplante, realizando também transplantes de medula óssea (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2020).

O Hospital Universitário Walter Cantídio é campo frequente de realização de pesquisas clínicas e também é considerado centro de referência para o ensino, pois o mesmo funciona como campo de estágio para alunos dos cursos de graduação e pós-graduação de Medicina, Enfermagem, Fisioterapia e Farmácia da Universidade Federal do Ceará, além de receber também alunos da saúde de outras universidades de dentro e fora do Estado (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2020).

4.2 Critérios de exclusão e inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, receptores de transplante renal acompanhados no ambulatório do serviço urinário do HUWC, que realizaram exames laboratoriais de acompanhamento e sumário de urina entre os meses de janeiro de 2021 a julho de 2022 no período próximo a 1 ano após a data de realização do transplante e que utilizam tacrolimo como terapia imunossupressora. Não foram incluídos no estudo pacientes em uso de outros fármacos nefrotóxicos, com problemas urológicos e histórico de rejeição aguda após o transplante.

4.3 Variáveis estudadas

- Dados sociodemográficos (idade, gênero, etnia e procedência);
- Níveis sanguíneos de tacrolimo dos pacientes;
- Resultados de exames de sumário de urina: proteinúria, aspecto, glicose, leucócito, cilindros, cristais e bacteriúria.

4.4 Coleta e análise dos dados

Foi utilizada uma ficha elaborada para o estudo (Apêndice A) para a coleta dos resultados dos exames laboratoriais realizados rotineiramente, assim como das demais informações clínicas necessárias, a partir dos registros dos prontuários médicos de pacientes pertencentes a população alvo do estudo.

Os dados coletados foram tabulados em planilha eletrônica do software Microsoft Office Excel®. A análise estatística dos dados se deu por meio de medidas descritivas (média $\pm$ desvio padrão para variáveis quantitativas e frequência para variáveis categóricas).

4.5 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio (CEP-HUWC) através de submissão na Plataforma Brasil sendo aprovado sob o parecer número 5.436.434 e CAAE número 57396622.1.0000.5045 (ANEXO A). O estudo foi desenvolvido obedecendo integralmente os princípios éticos estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). As informações individuais dos pacientes não foram e não serão divulgadas.

5 RESULTADOS

O presente estudo foi elaborado com dados dos prontuários de 81 pacientes que realizaram transplante renais, porém 4,94% (n= 4) dos pacientes não realizaram o sumário de urina, logo, foram excluídos do estudo restando 77 pacientes. Quanto a caracterização do perfil sociodemográfico da população em estudo, 61,7% (n= 50) desses receptores de transplante renal pertencia ao sexo masculino com uma idade média de 51,5 anos (DP $\pm$ 12,5), sendo a mínima de 25 anos e a máxima de 82 anos. Em relação ao tempo da data dos exames desde o transplante, em média foi 12,22 meses (DP $\pm$ 0,65), sendo o mais recente tendo 11 meses e o mais antigo 15 meses. No que diz respeito a sua etnia, 97,6% (n=79) eram pardos. Em relação a sua procedência, apenas 21,0% (n=17) dos pacientes residiam na cidade de Fortaleza, sendo a maioria proveniente do interior do estado do Ceará, 46,9% (n= 38), seguido por aqueles oriundos de outros estados, 30,9% (n= 25). A Tabela 1 apresenta a caracterização do perfil sociodemográfico dos pacientes.

Tabela 1 – Caracterização da população ao perfil sociodemográfico. Fortaleza, 2023.

Variável	Média $\pm$ Desvio Padrão
Idade	51,5 anos $\pm$ 12,5 anos
Tempo desde do transplante	12,22 meses $\pm$ 0,65 meses
Variável	N (%)
Sexo	N = 77
Feminino	28 (36,4%)
Masculino	49 (63,6%)
Etnia	N = 77
Amarela	1 (1,3%)
Branca	1 (1,3%)
Parda	75 (97,4%)
Procedência	N = 77
Fortaleza/CE	17 (22,1%)
Interior do Ceará	37 (48%)
Outros Estados	22 (28,6%)
Sem Dados	1 (1,3%)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tendo como referência o protocolo imunossupressor de transplante renal da instituição onde o estudo foi desenvolvido, os níveis séricos de tacrolimo recomendados para pacientes com mais de 1 ano de realização do transplante correspondem a faixa terapêutica de 3-5 ng/mL. Os níveis sanguíneos de tacrolimo dos pacientes apresentaram concentração média de $5,39 \pm 2,71$ ng/mL. Quanto à distribuição dos pacientes de acordo os valores de referência para tacrolinemia, 51,95% (n= 40) dos pacientes apresentaram níveis séricos dentro do intervalo terapêutico, enquanto 42,86% (n=33) apresentaram concentrações sanguíneas acima desse intervalo e 4 pacientes (5,19%) apresentaram resultados baixos, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição individual dos pacientes de acordo com suas concentrações sanguíneas de tacrolimo e os valores da faixa terapêutica. Fortaleza, 2023.

Concentração Sérica de Tacrolimo	N (%)
Abaixo da faixa terapêutica (< 3 ng/mL)	4 (5,19%)
Dentro da faixa terapêutica ($\geq 3 \leq 5$ ng/mL)	40 (51,95%)
Acima da faixa terapêutica (> 5 ng/mL)	33 (42,86%)
Total	77 (100%)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quanto aos exames de sumário de urina dos pacientes em estudo, realizou-se a análise dos resultados, conforme mostra a tabela 3. Assim, no que diz respeito aos aspectos da urina, 92,21% (n= 71) dos pacientes apresentaram aspecto límpido, enquanto 7,79% (n= 6) apresentaram a urina levemente turva. Fazendo a relação, com os níveis terapêuticos de tacrolimo, verificamos que 49,3% (n= 35) dos pacientes com urina límpida e 83,3% (n= 5) com urina levemente turva se encontram dentro da faixa normal da concentração sérica de tacrolimo.

Em relação a glicose, 96,1% (n= 74) dos pacientes não apresentavam glicose na urina, estando metade deles na faixa normal da tacrolinemia. Somente 3,9% (n= 3) apresentaram uma cruz de glicosúria e todos eram do grupo terapêutico ideal. Já para leucócitos, 84,42% (n= 65) dos pacientes não apresentaram leucócitos na urina, dos quais a maioria, 53,85% (n= 35) estão dentro da concentração ideal de tacrolimo, enquanto 7,79% (n= 6) obtiveram uma cruz, 2,6% (n= 2) apresentaram duas cruzes e 5,19% (n= 4) obtiveram três cruzes, dos quais a maioria apresentaram concentração alta de tacrolimo.

Nesse caso, os resultados foram bem heterogêneos, sendo a maioria que apresentou apenas uma cruz no grupo de hipertacrolinemia; a totalidade dos que apresentaram duas cruzes de leucócitos no grupo de tacrolinemia normal e metade dos que apresentaram três cruzes no grupo normal e a outra metade no grupo com tacrolimo elevado. Quanto à observação microscópica de cilindros, 98,7% (n= 76) dos pacientes apresentaram ausência de cilindros, onde todos se encontram dentro da normalidade da tacrolinemia e apenas 1,3% (n= 1) apresentou raros cilindros hialinos e granulados e encontra-se com a concentração alta de tacrolimo. E por fim, quanto a presença de cristais, 97,4% (n= 75) dos pacientes apresentaram ausência de cristais, enquanto 2,6% (n= 2) foram encontrados raros oxalatos de cálcio associado a altas concentrações do imunossupressor.

Tabela 3 – Parâmetros do sumário de urina dos pacientes transplantados. Fortaleza, 2023.

Sumário de Urina	N (%)	[Tacrolimo] (< 3 ng/mL)	[Tacrolimo] (≥ 3 ≤ 5 ng/mL)	[Tacrolimo] (> 5 ng/mL)
Aspecto	77 (100%)	4 (5,19%)	40 (51,95%)	33 (42,86%)
Límpida	71 (92,21%)	4 (5,6%)	35 (49,3%)	32 (45,1%)
Levemente Turva	6 (7,79%)	0 (0%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Glicose	77 (100%)	4 (5,19%)	40 (51,95%)	33 (42,86%)
Ausente	74 (96,1%)	4 (5,6%)	37 (50%)	33 (44,4%)
+	3 (3,9%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
Leucócitos	77 (100%)	4 (5,19%)	40 (51,95%)	33 (42,86%)
Ausente	65 (84,42%)	4 (6,15%)	35 (53,85%)	26 (40%)
+	6 (7,79%)	0 (0%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)
++	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
+++	4 (5,19%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
Cilindros	77 (100%)	4 (5,19%)	40 (51,95%)	33 (42,86%)
Ausente	76 (98,7%)	4 (5,26%)	40 (52,63%)	32 (42,11%)
Raros - Hialinos e granulados	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Cristais	77 (100%)	4 (5,19%)	40 (51,95%)	33 (42,86%)
Ausente	75 (97,4%)	4 (5,33%)	39 (52%)	32 (42,67%)
Raros - Oxalato de Cálcio	2 (2,6%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Total	77 (100%)	4 (5,19%)	40 (51,95%)	33 (42,86%)

Fonte: Elaborado pelo autor.

6 DISCUSSÃO

O tacrolimo é um dos principais fármacos de escolha no regime imunossupressor de pacientes pós-transplante renal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Entretanto, esse fármaco possui um potencial efeito nefrotóxico como reação adversa, sendo necessário uma monitorização constante de suas concentrações sanguíneas no organismo do paciente (BENTATA, 2019), bem como uma avaliação contínua dos parâmetros da função renal a fim de evitar quadros que levem à perda do enxerto (PORTO *et al.*, 2017).

Contudo, os principais biomarcadores da função renal utilizados na rotina laboratorial nos últimos tempos possuem algumas limitações, visto que eles estão sujeitos a interferência de diversos fatores, além de apresentarem baixa sensibilidade e especificidade (DUSSE *et al.*, 2017). Dessa forma, é de grande importância a investigação de outros exames laboratoriais que possam auxiliar na interpretação clínica dos marcadores bioquímicos, como por exemplo o sumário de urina, correlacionando-os com as concentrações sanguíneas de tacrolimo e a frequência de alterações laboratoriais deste exame, para identificação da existência de padrões de alteração capazes de auxiliar na tomada de decisão clínica e ajustes posológicos. Recentemente Albuquerque (2022) estudou o perfil de alterações dos biomarcadores de função renal nesses mesmos pacientes. Nesse estudo as concentrações plasmáticas de creatinina e ureia apresentaram associação com as de tacrolimo. Esses parâmetros possuem limitações, podendo ter suas concentrações, em alguns casos, não condizentes com o real estado da função renal do indivíduo. Dessa forma, sugere-se a realização de novos estudos avaliando a correlação das concentrações sanguíneas de tacrolimo e a dosagem de biomarcadores inovadores da função renal, os quais vem apresentando maior especificidade e sensibilidade quando comparados aos biomarcadores clássicos em estudos recentes.

Dentre eles, podemos citar: depuração da inulina e quelatos marcados, interleucina-18, enzimas urinárias tubulares e proteínas de baixo peso molecular e Molécula-1 de lesão renal. O que leva também a mais estudos em relação ao uso do sumário de urina, pois diferente desses biomarcadores inovadores, este exame possui um custo bem baixo daqueles e não exige equipamentos específicos, pois sua realização é simples, rápida e de fácil manuseio.

A análise do perfil sociodemográfico dos pacientes em acompanhamento pós-transplante renal nos permite ter um maior conhecimento sobre a população que mais frequentemente necessita realizar esse tipo de procedimento. Esses dados fornecem subsídios aos profissionais de saúde para planejamento de cuidado direcionado e otimizado, assim como

auxiliam no direcionamento em eventos de educação em saúde. No presente estudo, observou-se predomínio de pacientes do gênero masculino (63,6%) $n=49$, com idade média de 51,5 anos ($DP \pm 12,5$). Perfil semelhante foi encontrado no estudo de Oliveira *et al.* (2020), realizado em Florianópolis, analisou o perfil sociodemográfico e clínico de 122 pacientes com transplante renal em um hospital filantrópico, onde 68,9% dos pacientes receptores do transplante eram homens e possuíam uma idade média em torno de 50 anos.

Segundo o Ministério da Saúde, a população masculina encontra-se mais vulnerável ao desenvolvimento de doenças, destacando-se as enfermidades crônicas, como hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus, que constituem importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica. Além disso, os homens procuram menos atendimento em estabelecimentos de saúde quando comparados as mulheres (BATISTA *et al.*, 2017). Assim, temos que os fatores apresentados ratificam a presença de uma maioria de pacientes do sexo masculino dentre aqueles que necessitaram do procedimento de transplante renal.

Quanto à etnia, 97,4% dos pacientes em estudo eram pardos. Mota (2015), obteve que 69% dos pacientes de seu estudo declararam-se negros ou pardos, possuindo resultado semelhante ao encontrado no presente estudo, enquanto Oliveira *et al.* (2020) apresentou resultados divergentes em seu estudo, com a maioria dos pacientes analisados (92,5%) pertencentes a etnia branca. Assim, podemos observar que as características étnicas das populações de pacientes transplantados renais estão sujeitas a uma variação dependente das características ambientais onde os pacientes residem.

A maioria dos receptores de transplante renal (77,9%) precisaram se deslocar de sua cidade de origem para a realização dos exames de acompanhamento. No estudo de Mota (2015) 55% da população analisada realizava o tratamento fora da cidade de origem, apresentando um resultado abaixo do encontrado no presente estudo, mas que ainda representa a maioria dos pacientes analisados. Esse dado significa um fator de grande impacto na qualidade de vida do paciente transplantado, devido à necessidade de realização de deslocamentos constantes, e muitas vezes longos, para a realização de seu acompanhamento.

Em relação à análise dos resultados das dosagens das concentrações séricas de tacrolimo dos pacientes em estudo, encontrou-se um valor médio de 5,39 ng/mL ($DP \pm 2,71$). Comparando esse dado com o estudo de Alghanem *et al.* (2020), que realizou a monitorização terapêutica de tacrolimo de 232 pacientes pós-transplante renal ao longo de um ano utilizando a faixa terapêutica de 5–8 ng/mL, há uma certa diferença, pois os autores obtiveram uma concentração média de tacrolimo no valor de 7,0 ng/ml ao fazer a dosagem do fármaco. Apesar das discrepâncias entre os valores médios de tacrolimo dosados nos pacientes, temos que ambos

os estudos encontraram concentrações médias próximas ou dentro da faixa terapêutica estipulada para cada um. Ademais, o presente estudo encontrou percentuais de pacientes com concentrações sanguíneas de tacrolimo abaixo e dentro da faixa terapêutica inferiores ao do estudo já citado, sendo estes 4,94% e 49,48% respectivamente.

Com esses dados obtidos, é notório que o alto percentual de pacientes com concentrações sanguíneas fora da faixa terapêutica, com níveis sanguíneos acima ou abaixo dessa janela, significa um alerta para os profissionais de saúde, em especial ao farmacêutico responsável pelo monitoramento terapêutico dos pacientes. Dessa forma, existe a necessidade de uma maior atenção as causas preveníveis que possam provocar essas variações de concentração do fármaco, como por exemplo: uma baixa adesão do paciente ao tratamento ou mesmo a falta de orientação para que o paciente, no dia de realização do exame, pois para realizar a monitorização do tacrolimo, é necessário coletar a amostra do paciente imediatamente após a primeira dose do medicamento.

Outrossim, analisando a frequência de alterações no sumário de pacientes em tratamento com tacrolimo, em relação aos aspectos da urina, apenas 7,79% (n=6) obtiveram a urina levemente turva, nas quais apenas uma representava um paciente com nível de tacrolimo acima do recomendado. Já em relação a glicose, apenas 3,9% (n=3) apresentaram presença de glicose e dentro desses apenas um estava com a concentração sérica de tacrolimo acima do recomendado. Já falando sobre a presença de leucócitos na urina, 15,58% (n=12) apresentaram positividade, onde sete desses apresentavam altos níveis de tacrolimo na corrente sanguínea. Por fim, em relação a presença de cristais e cilindros, apenas 2,6% (n=2) e 1,3% (n=1), respectivamente, apresentaram presença dos mesmos e desses apenas dois pacientes estavam com tacrolimo acima da faixa terapêutica. Os cilindros possuem uma sensibilidade muito alta e sua presença indica nefrite. Com isso, pode-se questionar se os protocolos terapêuticos do local de estudo estão atualizados ou não, visto que comparada com outras literaturas, a faixa terapêutica do tacrolimo pode variar em relação ao do local estudado.

Dessa forma, podemos notar que dentre os parâmetros analisados dentro do sumário de urina, o único que foi observado uma alteração, comparando com a concentração sérica de tacrolimo, foi a presença de leucócitos. A determinação de leucócitos no sumário de urina é realizada pela avaliação da presença da enzima Esterase Leucocitária, que é um marcador de infecção ou inflamação do trato genito-urinário. A maioria dos pacientes que tiveram presença de leucócitos estavam acima da faixa terapêutica do tacrolimo. Segundo Torres *et al.*, 2024, a inflamação em pacientes pós-transplante é reduzida após a introdução de esquemas baseados em tacrolimo, e foi demonstrado que esquemas de imunossupressores são eficazes na prevenção

da rejeição aguda e da inflamação e assim impedindo a rejeição do órgão. Entretanto, isso depende de uma variável relacionada ao paciente, pois a não adesão ao tratamento imunossupressor constitui um importante fator de risco para rejeição. Portanto, a equipe multiprofissional, em evidência aos farmacêuticos, deve realizar estratégias que visam garantir e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento, a fim de obter um menor risco de rejeição.

Ademais, o presente estudo possui algumas limitações, como por exemplo a falta de um número maior de pacientes alvo da pesquisa. Além disso, os pacientes incluídos no estudo estavam em tratamento com tacrolimo há menos de um ano, o que pode ter contribuído para a baixa frequência de alterações no sumário de urina e de dano renal associado ao tratamento com tacrolimo. Ademais, possivelmente o sumário de urina isoladamente não é capaz de prever alteração clínica significativa do paciente transplantado, mas é possível que, em associação com outros exames clínico-laboratoriais, essa ferramenta seja útil na predição de dano renal e acompanhamento de pacientes transplantados.

Por fim, alguns biomarcadores inovadores estão sendo estudados para melhorar o monitoramento de pacientes pós transplante renal. São eles: IFN- γ e IL-2, os quais podem prever o risco de rejeição, estratificação de risco e seleção do fármaco imunossupressor, CD30 solúvel no soro, que pode prever o resultado do transplante a longo prazo, células T reguladoras, que pode prevê o risco de rejeição aguda, CXCs, que são proteínas urinárias (CXCL-9 e CXCL-10) como marcadores de inflamação do enxerto renal e resposta autoimune e entre outros (CHEUNG; TANG, 2022).

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através da pesquisa permitiram concluir que o sumário de urina isoladamente não é capaz de avaliar o dano renal em pacientes transplantados recebendo tacrolimo. Mesmo assim, algumas alterações foram mais frequentes em pacientes fora da faixa terapêutica, como por exemplo a presença de leucócitos na urina. Sendo assim, esse exame laboratorial isolado não é suficiente para conduzir uma decisão clínica significativa. Dessa forma, os dados resultantes dessa pesquisa acaba colocando um sinal de alerta aos pesquisadores em relação aos leucócitos presente na urina em pacientes pós transplante e para o local de estudo, a fim de estudarem para uma nova atualização dos protocolos terapêuticos do tacrolimo nos transplantes renais, logo, sugere-se a realização de novos estudos avaliando a correlação das concentrações sanguíneas de tacrolimo e a dosagem de biomarcadores inovadores da função renal juntamente com o sumário de urina, os quais podem apresentar uma maior especificidade quando comparados de forma isolada, para que assim, possa obter dados clínicos que auxiliem em uma maior compreensão do impacto causado por alterações da concentração sanguínea do tacrolimo, utilizado no regime imunossupressor pós-transplante, na função renal desses pacientes, visando uma maior qualidade de vida para os mesmos, bem como o aumento de sua sobrevida.

REFERÊNCIAS

- AMMIRATI, Adriano Luiz. Chronic Kidney Disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 03-09, 2020. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>. Acesso em: 22/02/2023.
- ALBUQUERQUE, L.O. **Avaliação da monitorização terapêutica para acompanhamento da função renal em pacientes pós-transplante renal em uso de tacrolimo**. Monografia, Farmácia, Graduação, Fortaleza, 45 páginas. 2022.
- ALGHANEM, S. S. *et al.* Monitoring Tacrolimus Trough Concentrations During the First Year After Kidney Transplantation: A National Retrospective Cohort Study. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. November, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.566638/full>. Acesso em: 10/05/2023.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2014-2021). **Registro Brasileiro de Transplantes**. São Paulo, Ano XXVIII, no 4, p. 8, 2021. Disponível em: https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2022/03/leitura_compressed-1.pdf. Acesso em: 11/02/2023.
- BACÂREA, Anca *et al.* Discrepancy in results between dipstick urinalysis and urine sediment microscopy. **Experimental And Therapeutic Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 0-0, 23 mar. 2021. Spandidos Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.9971>. Acesso em: 25/02/2023.
- BANAS, Bernhard *et al.* Long-Term Kidney Transplant Outcomes: role of prolonged-release tacrolimus. **Transplantation Proceedings**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 102-110, jan. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.003>. Acesso em: 24/02/2023.
- BATISTA, C. M. M. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para o transplante renal. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, n. 3, p. 280–286, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/appe/a/TmDk36pRjZnhZDWt8G4BBhD/>. Acesso em: 09/05/2023.
- BENTATA, Yassamine. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. what we should know about its nephrotoxicity. **Artificial Organs**, [S.L.], v. 44, n. 2, p. 140-152, 4 set. 2019. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/aor.13551>. Acesso em: 13/02/2023.
- BEZINOVER, Dmitri; SANER, Fuat. Organ transplantation in the modern era. **BMC Anesthesiology**, USA, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30832567/>. Acesso em: 11/02/2023.
- BURTIS, Carl; BRUNS, David. **Tietz Fundamentos de Química Clínica e Diagnóstico Molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Gen, 2016.
- CASTRO, Ana Paula Beltran Moschione. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 82, n. 5, p. 166-172, nov. 2006. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572006000700006>. Acesso em: 27/05/2023.

CHEUNG, Chi Yuen; TANG, Sydney Chi Wai. Personalized immunosuppression after kidney transplantation. **Nephrology**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 475-483, 9 mar. 2022. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.14035>. Acesso em: 05/06/2023.

DA SILVA, M. X. **Análise das concentrações sanguíneas de tacrolimo em pacientes transplantados hepáticos em um hospital universitário do sul do Brasil: suas consequências para a terapêutica**. 2021. 59 f. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/229914>. Acesso em: 27/05/2023.

DUSSE, Luci *et al.* BIOMARKERS OF RENAL FUNCTION: what is currently available? **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 49, n. 1, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201600427>. Acesso em: 13/02/2023.

HENRY J.B., et al. **Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods**, 20th Ed. Philadelphia. Saunders. 371-372, 375, 379, 382, 385, 2001.

JOHNSON, Bryon D; BECKER, Emily e; TRUITT, Robert L. Graft-vs.-host and graft-vs.-leukemia reactions after delayed infusions of donor T-subsets. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation*, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 123-132, jun. 1999. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/bbmt.1999.v5.pm10392958>. Acesso em: 25/05/2023.

LABTEST (Brasil) (org.). **A tira reagente no exame de urina**. 2016. Disponível em: <https://labtest.com.br/blog/a-tira-reagente-no-exame-de-urina/>. Acesso em: 05 jun. 2023.

MATSUSHITA, Kunihiro *et al.* Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. **Jama**, v. 307, n. 18, 9 maio 2012. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.3954>. Acesso em: 10/05/2023.

MREVLJE, Maja *et al.* First and second morning spot urine protein measurements for the assessment of proteinuria: a diagnostic accuracy study in kidney transplant recipients. **Bmc Nephrology**, [S.L.], v. 22, n. 1, 22 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-021-02406-x>. Acesso em: 21/02/2023.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO. **Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares**, 24/11/2020. Sobre o hospital. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/assistencia/huwc/sobre-o-hospital-1>>. Acesso em: 13/03/2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Portaria Conjunta Nº 1, de 05 de janeiro de 2021**. Brasil, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/imunossupressao-em-transplante-renal-pcdt.pdf>. Acesso em: 11/02/2023.

MORALES, J.V. Síndrome de apresentação da glomerulopatias. In: Barros EG, Manfro RC, Thomé F, Gonçalves LF, editores. **Nefrologia, rotinas, diagnóstico e tratamento**. 2a edição, Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1998. Capítulo 14. p. 211-24.

MOTA, M. U. **Qualidade de vida em pacientes transplantados renais assistidos em um hospital universitário**. 2015. 110 f. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2015. Disponível em: <https://siduece.uece.br/siduece/trabalhoAcademicoPublico.jsf?id=84254>. Acesso em: 08/05/2023.

NABER, Tania; PUROHIT, Sharad. Chronic Kidney Disease: role of diet for a reduction in the severity of the disease. *Nutrients*, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 3277, 19 set. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13093277>. Acesso em: 22/02/2023.

ONG, Song C.; GASTON, Robert S.. Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice. **Transplantation**, [S.L.], v. 105, n. 3, p. 484-495, 9 jun. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000003350>. Acesso em: 24/02/2023.

PADILLA, O.; ABADIE, J. (Brasil) (org.). **Exames de urina: valores normais**. 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/recursos/valores-laboratoriais-normais/exames-de-urina-valores-normais>. Acesso em: 05 jun. 2023.

PIECH, Tara L.; WYCISLO, Kathryn L.. Importance of Urinalysis. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 233-245, mar. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvs.2018.10.005>. Acesso em: 05/06/2023.

PORTO, J. R. *et al.* Evaluation of Renal Function in Chronic Kidney Disease. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 1, p. 26–35, 2017. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/avaliacao-da-funcao-renal-na-doenca-renal-cronica/>. Acesso em: 09/05/2023.

SHRESTHA, Badri Man. Two Decades of Tacrolimus in Renal Transplant: Basic Science and Clinical Evidences. **Experimental And Clinical Transplantation**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 0-0, fev. 2017. Baskent University. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.6002/ect.2016.0157>. Acesso em: 25/05/2023.

SILVA, J. M. *et al.* Perfil epidemiológico dos Pacientes Transplantados Renais em Hospital Universitário e o Conhecimento sobre o Uso de Drogas Imunossupressoras. **Jornal Brasileiro de Transplantes**, v. 14, n. 12, p. 1456–1459, 2011. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/download/190/177/184>. Acesso em: 22/02/2023.

SINGH, Anurag; SATCHELL, Simon C.. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatric Nephrology*, [S.L.], v. 26, n. 11, p. 1957-1965, nov. 2011. **Springer Science and Business Media LLC**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1777-1>. Acesso em: 26/05/2023.

SOARES, L. S. DA S *et al.* Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 29, n. 1, p. e2018512, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100014>. Acesso em: 11/02/2023.

SZYMANSKA, Agnieszka *et al.* Organization of Post-Transplant Care and the 5-Year Outcomes of Kidney Transplantation. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 2010, 11 fev. 2022. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19042010>. Acesso em: 13/02/2023.

TORRES, I. B. *et al.* The Interplay between Inflammation and Fibrosis in Kidney Transplantation. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2014, p. 1-9, 2014. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/750602>. Acesso em: 25/05/2023.

YU, Meng *et al.* Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. **Current Drug Metabolism**, [S.L.], v. 19, n. 6, p. 513-522, 4 jul. 2018. Bentham Science Publishers Ltd.. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/1389200219666180129151948>. Acesso em: 24/02/2023.

WALD, Ron *et al.* Urinalysis in the diagnosis of kidney disease. Uptodate, China, v. 0, n. 0, p. 0-0, abr. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/urinalysis-in-the-diagnosis-of-kidney-disease#references>. Acesso em: 25/02/2023.

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA	
Paciente:	
Prontuário:	
Data de Nascimento: ____/____/____	Raça:
Município de Origem:	Sexo:
Data do Transplante: ____/____/____	Tipo de Doador: () Vivo () Falecido
EXAMES	
Tacrolimo (ng/mL)	
Proteinúria (mg/24h)	
Sumário - aspecto	
Sumário - glicose	
Sumário - leucócitos	
Sumário - cilindros	
Sumário - cristais	
Sumário - bactérias	
Outras Informações:	

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA PARA ACOMPANHAMENTO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE RENAL EM USO DE TACROLIMO

Pesquisador: Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 57396622.1.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.436.434

Apresentação do Projeto:

AVALIAÇÃO DA MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA PARA ACOMPANHAMENTO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE RENAL EM USO DE TACROLIMO

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1918962.pdf e projeto final

Trata-se de uma pesquisa do prof. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes e Livia de Oliveira Albuquerque.

Orçamento: Orçamento: R\$ 8.525,00 (financiamento próprio).

Período de coleta de dados: abril a dezembro do ano de 2022.

Os transplantes são procedimentos utilizados como alternativa terapêutica frente a perda progressiva de função de determinado órgão. Nesse contexto, o Brasil é considerado referência mundial no que diz respeito a realização de transplantes, com o transplante renal sendo o tipo mais realizado no país. Ao longo de sua vida pós-transplante, o paciente necessita utilizar terapia imunossupressora com o objetivo de prevenir a rejeição do enxerto e aumentar a sua sobrevivência e, no que diz respeito aos transplantes renais, o tacrolimo é um dos principais fármacos utilizados no regime

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3386-8589

Fax: (85)90267-4630

E-mail: cep@huwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.436.434

imunossupressor de manutenção pós-transplante. Apesar de seus efeitos terapêuticos, o tacrolimo é capaz de produzir diversos efeitos tóxicos, sendo o mais notável destes a nefrotoxicidade, e, dessa forma, a monitorização terapêutica das concentrações sanguíneas de tacrolimo constitui uma importante ferramenta para o controle dos efeitos produzidos por esse fármaco. Os exames laboratoriais de avaliação da função renal possuem grande importância no que diz respeito ao acompanhamento de pacientes pós-transplante renal, entretanto, os biomarcadores de avaliação da função renal utilizados atualmente na rotina laboratorial possuem limitações, podendo prejudicar o correto diagnóstico de um possível dano renal no paciente. Dessa forma, o presente estudo terá como objetivo avaliar a associação entre alterações laboratoriais de função renal e os níveis sanguíneos de tacrolimo em pacientes póstransplante renal. Será um estudo de caráter observacional, analítico e transversal desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Os resultados dos exames e demais dados utilizados no estudo serão colhidos, utilizando-se uma ficha elaborada para o estudo, a partir dos registros do laboratório de análises clínicas do HUWC e também dos prontuários médicos dos pacientes e posteriormente será realizada análise estatística utilizando o software IBMSPSS v20. O projeto será desenvolvido obedecendo integralmente os princípios éticos estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Introdução: os assuntos abordados: transplante de órgãos; após-transplante necessidade de

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3386-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.436.434

acompanhamento médico e utilização de fármacos imunossupressores; terapia imunossupressora; tacrolimo; monitorização das concentrações sanguíneas de tacrolimo; exames laboratoriais da função renal; biomarcadores da função renal e suas limitações e relevância: Identificar o comportamento dos marcadores laboratoriais de função renal em pacientes tratados com tacrolimo, para auxiliar na tomada de decisão clínica e no ajuste de dosagem. Dessa forma, o presente projeto foi idealizado para avaliar a associação existente entre as concentrações sanguíneas de tacrolimo presentes nos organismos de pacientes póstransplante renal em uso desse fármaco e a presença de alterações nos biomarcadores de função renal destes indivíduos e indicar a utilização da monitorização terapêutica, em associação aos exames de avaliação da função renal na predição de dano renal em pacientes transplantados.

Hipótese: as alterações laboratoriais de função renal estão associadas a níveis sanguíneos aumentados de tacrolimo.

Método

Local de estudo: O estudo será desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). O HUWC é integrado ao Sistema Único Saúde e exerce importante papel na assistência à saúde do Estado do Ceará. O hospital oferece serviços divididos em especialidades clínicas e cirúrgica. Inseridos nas especialidades clínicas ofertadas pelo HUWC estão os transplantes, e o mesmo é considerado referência nacional na realização de transplantes hepáticos e renais, juntamente com o acompanhamento dos pacientes póstransplante, realizando também transplantes de medula óssea e de córnea (HUWC, 2020).

Desenho do estudo: O estudo será de caráter observacional, analítico e transversal que avaliará a associação entre as alterações nos marcadores de função renal e os níveis sanguíneos de tacrolimo

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3386-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cep@huwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.436.434

apresentados por pacientes pós-transplante renal.

População do estudo: Serão incluídos no estudo pacientes, com idade igual ou superior a 18 anos, que realizaram transplante renal e que estão em uso de tacrolimo como terapia imunossupressora há pelo menos 1 mês, acompanhados no ambulatório do serviço urinário do HUWC. Não serão incluídos pacientes em uso de outros fármacos nefrotóxicos, com problemas urológicos e histórico de rejeição aguda após o transplante.

Período do estudo: O período necessário para realização de todas as etapas do estudo se dará entre os meses de abril a dezembro do ano de 2022.

Variáveis estudadas:

Dados sócio-demográficos dos pacientes: sexo, idade, raça, município de origem;

Tipo de doador (vivo ou falecido)

Tempo de transplante

Resultados de sumário de urina e urinocultura;

Resultados de exames de avaliação da função renal: determinação das concentrações séricas de ureia, creatinina, ácido úrico e eletrólitos (sódio, potássio, cloreto e cálcio ionizado), clearance de creatinina (calculado pela equação de CKD-EPI), determinação de proteinúria e microalbuminúria;

Resultados dos biomarcadores inovadores da função renal: KIM-1 urinário (Molécula de injúria renal-1), Ngal urinário (lipocalina associada à gelatinase neutrofílica), nefrina urinária, podocalixina urinária, MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos-1) e cistatina C sérica;

Níveis sanguíneos de tacrolimo dos pacientes.

Coleta e análise dos dados: Será utilizada uma ficha elaborada para o estudo (Apêndice A) para a coleta dos resultados dos exames laboratoriais realizados rotineiramente, assim como das demais

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.436.434

informações

clínicas necessárias, a partir dos registros do laboratório de análises clínicas do HUWC e também dos prontuários médicos dos pacientes no prazo estipulado pelo cronograma. Adicionalmente, alíquotas das amostras de sangue e urina dos pacientes serão armazenadas para dosagem dos seguintes biomarcadores: KIM-1 urinário, Ngal urinário, nefrina urinária, podocalixina urinária, MCP-1 urinário e cistatina C sérica. Como os pacientes já são submetidos à coleta de sangue e urina para realização dos exames no local do estudo, não será necessário procedimento adicional de coleta.

Os dados coletados serão tabulados em planilha eletrônica do software Microsoft Office Excel® para posterior análise estatística utilizando o software IBM-SPSS v20. A análise estatística dos dados será feita através de testes paramétricos (Anova e Teste t de Student) e não paramétricos (Wilcoxon e MannWhitney). Como critério de significância, será adotado $p < 0,05$.

Amostra: 100

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar a associação entre alterações laboratoriais de função renal e os níveis sanguíneos de tacrolimo em pacientes pós-transplante renal.

Objetivos específicos

Analisar o perfil sócio-demográfico dos pacientes pós-transplante renal em uso de tacrolimo atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio;

Avaliar as alterações laboratoriais dos biomarcadores clássicos e inovadores de função renal nos

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3386-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.436.434

pacientes em tratamento com tacrolimo;

Analisar os resultados dos exames de monitorização terapêutica de tacrolimo de pacientes pós-transplante renal;

Investigar a associação entre alterações nos parâmetros de avaliação renal com os níveis sanguíneos de tacrolimo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos inerentes ao estudo são mínimos e envolvem somente o risco de vazamento de informações dos pacientes. Para impedir que isso aconteça, os pacientes não serão identificados por nome, apenas por número de prontuário e iniciais. Além disso, os dados serão avaliados unicamente pelo pesquisador e serão armazenados de forma segura.

Benefícios: Esse estudo poderá beneficiar pacientes transplantados em uso de tacrolimo como medicamento imunossupressor, auxiliando no acompanhamento clínico e na prevenção de doenças renais associadas a esse tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Encaminhado os seguintes documentos para apreciação deste CEP:

Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada

Protocolo de pesquisa em português

Termo de consentimento livre e esclarecido

Orçamento

Termo de dispensa de TCLE

Curriculo do pesquisador Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes

Declaração de concordância da equipe

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.436.434

Cronograma

Termo de Fiel depositário

Termo de compromisso para utilização dos dados do prontuário

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem óbice ético

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar relatório parcial e final a este CEP ao término do projeto

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1918962.pdf	11/05/2022 16:39:28		Aceito
Outros	Resposta_parecer.docx	11/05/2022 16:38:59	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Outros	Declaracao_biorrepositorio.pdf	11/05/2022 16:34:58	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final.pdf	11/05/2022 16:31:23	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_novo.pdf	19/04/2022 13:34:14	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Outros	Dados_prontuario.pdf	29/03/2022 15:26:55	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Outros	Fiel_depositario.pdf	29/03/2022 15:26:12	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento.docx	29/03/2022 15:25:50	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3368-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 5.436.434

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/03/2022 15:23:20	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/03/2022 15:19:51	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Declaração de concordância	Autorizacao_chefia.pdf	29/03/2022 15:19:31	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_concordancia.pdf	29/03/2022 15:19:18	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/03/2022 15:17:34	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	29/03/2022 15:16:43	Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 27 de Maio de 2022

Assinado por:
Maria Helane Costa Gurgel
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Coronel Nunes da Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br