

TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA NO TRANSPLANTE DE FÍGADO: CONTRIBUIÇÃO PARA A ENFERMAGEM

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN LIVER TRANSPLANTATION: CONTRIBUTION TO NURSING

Raphael Colares de Sá^a, Camilo Reuber de Sousa Soares^b

^arapha.colares@hotmail.com, ^bcamilo.reuber@hotmail.com
Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil

Data de recebimento do artigo: 17/03/2016
Data de aceite do artigo: 10/05/2016

■ RESUMO

Introdução: Todos os pacientes submetidos ao transplante de fígado necessitam de tratamento ao longo da vida com medicamentos imunossupressores com o intuito de evitar a rejeição do enxerto. **Objetivos:** O presente estudo tem por objetivo caracterizar a terapia imunossupressora utilizada no transplante de fígado e propor intervenções de enfermagem ao manejo deste grupo terapêutico. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa documental e bibliográfica, de caráter descritivo, realizada a partir dos protocolos clínicos de transplante de fígado das instituições transplantadoras do estado do Ceará. A partir dos protocolos, identificaram-se os imunossupressores utilizados no transplante de fígado e estes foram caracterizados a partir da literatura especializada e atualizada na área de medicina e farmacologia. Procedeu-se ainda com a discussão sobre o adequado manejo dessa terapia pela equipe de enfermagem a partir das evidências das bases Micromedex e UpToDate. **Resultados:** Os agentes imunossupressores possuem características específicas relacionadas às suas indicações, aos mecanismos de ação, aos efeitos adversos e às interações medicamentosas, no qual o conhecimento e compreensão dessas características são fundamentais ao manejo da terapia visando à adequada função do enxerto. Nesse cenário, a equipe de enfermagem possui responsabilidades não apenas na administração dos imunossupressores, mas também em monitorar os resultados, prever complicações e na educação em saúde dos pacientes e familiares. **Conclusões:** O manejo dos imunossupressores exige profissionais de enfermagem embasados cientificamente no que concerne às suas características e aos seus cuidados relacionados, a fim de garantir uma terapia segura e eficaz, como suporte para o paciente com orientações pertinentes, garantindo seu empoderamento no próprio processo de cuidar.

Palavras-chave: Transplante de fígado; imunossupressores; enfermagem.

■ ABSTRACT

Introduction: All patients undergoing liver transplantation require lifelong treatment with immunosuppressive agents in order to avoid graft rejection. **Objective:** This study aims to characterize the immunosuppressive therapy used in liver transplantation and propose nursing interventions to manage this therapeutic group. **Method:** This is a documental, bibliographical and descriptive research conducted from clinical protocols of liver transplantation from the transplant centers of Ceará, Brazil. From the protocols, the immunosuppressive agents used in liver transplantation were identified and then characterized about its clinical and pharmacological characteristics from the specialized and current literature in the field of medicine and pharmacology. It then proceeded with the discussion about the proper management of this therapy by the nursing team from the evidences of Micromedex and UpToDate bases. **Results:** Immunosuppressive agents have specific characteristics related to their indications, mechanisms of action, adverse effects and drug interactions, in which knowing and understanding these characteristics are fundamental to the management of the therapy aiming to an adequate graft function. In this scenario, the nursing team has responsibility not only in the administration of immunosuppressive agents, but also in monitoring the results, preventing complications and promoting health education for patients and families. **Conclusions:** The management of immunosuppressive agents requires nursing professionals scientifically grounded about the characteristics and related care in order to ensure a safe and effective therapy, as in to support the patient with relevant guidelines, thus ensuring their empowerment in the process of self-care.

Keywords: Liver Transplantation; immunosuppressive agents; nursing.

Introdução

O transplante de fígado (TF) configura-se como um recurso terapêutico para os indivíduos portadores de doença hepática terminal irreversível, assim como os casos de falência hepática aguda, desordens metabólicas hereditárias e alguns casos de malignidade envolvendo o fígado, como o carcinoma hepatocelular (CHC)^{1,2}.

Para a seleção dos receptores inscritos na lista de espera, utiliza-se como critério o sistema de pontuação *Model for End-stage Liver Disease* (Meld), aplicado para determinar a gravidade da doença hepática, indicando a probabilidade de morte nos próximos três meses, utilizando-se de um cálculo matemático baseado nos resultados dos exames de bilirrubina total, relação normalizada internacional (INR) e creatinina. Esse cálculo gera uma pontuação que varia de 6 a 40 pontos, no qual quanto maior a pontuação, mais grave o paciente é considerado³.

O primeiro TF do mundo foi realizado no dia 1º de março de 1963, por Starzl et al, em um menino de 3 anos de idade com atresia biliar. Cinco anos depois, em 1968, Machado e sua equipe realizam o primeiro TF no Brasil².

A partir de então, esse procedimento vem aumentando significativamente no país, alcançando um total de 1.755 TF realizados no ano de 2014, o que representa uma média de 9,2 transplantes/por milhão de população (ppm). Nesse cenário, o estado do Ceará foi responsável por aproximadamente 11,1% desses transplantes, com um total de 195 procedimentos, mantendo a segunda posição dentre os estados brasileiros em número absoluto de TF. Nesse mesmo ano, apenas os estados do Ceará e do Distrito Federal apresentaram taxa de transplante superior a 20 ppm. Contudo, apesar do crescente número de doadores efetivos e de TF realizados no Brasil, esses números ainda estão muito aquém da necessidade estimada de receptores de fígado, que no ano de 2014 chegou a 4.769 pessoas em lista de espera⁴.

O sucesso nos TF ocorreu devido à evolução de três fatores primordiais: a padronização de técnicas cirúrgicas, o uso de soluções de preservação de órgãos e o surgimento dos medicamentos imunossupressores³, este revolucionando os resultados dos transplantes a partir da descoberta da ciclosporina e do tacrolimo nas décadas de 1970 e 1980 respectivamente, levando a excelentes taxas de sobrevida do enxerto em um ano⁵.

Por conseguinte, todos os pacientes submetidos ao TF necessitam de tratamento ao longo da vida com medicamentos imunossupressores com o intuito de evitar a rejeição do enxerto. No entanto, seu uso está associado a uma ampla gama de efeitos adversos relacionados a seus mecanismos de ação. Assim, a meta ideal da terapia é

alcançar um equilíbrio entre a proteção contra a rejeição e a prevenção de seus efeitos adversos^{6,7}.

Nesse cenário, a equipe de enfermagem, sob supervisão do enfermeiro, tem atuação imprescindível, uma vez que o preparo e a administração de medicamentos é uma de suas atividades rotineiras e de responsabilidade legal da equipe, ocupando papel de destaque na função terapêutica a que o paciente está submetido, logo, cabem à equipe a detecção precoce e a prevenção de riscos e de possíveis complicações advindas da terapia medicamentosa⁸.

Portanto, uma vez que a imunossupressão representa um dos pontos-chave para o sucesso do transplante, torna-se relevante garantir a segurança no processo de administração da terapia imunossupressora por meio da facilitação dos conhecimentos técnicos científicos atualizados aos profissionais de enfermagem, especialmente os que concernem à farmacologia.

Assim, este estudo justifica-se pela necessidade de contribuir junto da comunidade científica e de enfermagem a respeito da caracterização farmacológica dos imunossupressores e seus cuidados de enfermagem relacionados, a fim de minimizar os riscos do tratamento.

Portanto, configurou-se como objetivo desta pesquisa caracterizar a terapia farmacológica imunossupressora utilizada no TF e propor intervenções de enfermagem ao manejo desse grupo terapêutico.

Método

O presente estudo trata-se de uma pesquisa documental e bibliográfica, de caráter descritivo, realizado a partir dos protocolos clínicos de TF das instituições hospitalares transplantadoras dessa modalidade do estado do Ceará, que atualmente possui três instituições transplantadoras de fígado. Dessas instituições, uma trata-se de um hospital público universitário federal (Hospital A), outra de um hospital público estadual (Hospital B) e a terceira, de um hospital da rede privada (Hospital C).

A busca pelos protocolos clínicos ocorreu por meio de visitas às instituições no mês de julho de 2015. Essa busca objetivou identificar os imunossupressores utilizados na terapia imunossupressora do TF e suas respectivas fases de indicação, que, atualmente, podem ser classificadas em indução, manutenção e tratamento da rejeição; estas relativamente diferentes em termos de tempo, aos agentes e doses utilizadas. Para tal, utilizou-se um formulário simples confeccionado pelos autores.

Os fármacos foram então caracterizados em relação a nome genérico, classe farmacológica, apresentação farmacológica, indicações no transplante, mecanismo de ação, reações adversas e interações medicamentosas. Procedeu-se ainda com uma breve revisão sobre as

classes farmacológicas dos imunossupressores identificados na busca aos protocolos. As informações mais pertinentes foram sumarizadas em quadros com o intuito de facilitar a visualização e compreensão.

Para tal, revisou-se a literatura especializada na área da medicina e farmacologia nos meses de setembro e outubro de 2015, a partir das bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *US National Library of Medicine/National Institutes of Health* (MedLine/PubMed), empregando-se, de forma associada, os descritores na língua portuguesa “transplante de fígado” e “imunossupressores” e na língua inglesa “*liver transplantation*” e “*immunosuppressive agents*”, terminologias catalogadas no Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e no *Medical Subject Headings* (Mesh), respectivamente.

Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos atualizados no recorte temporal de 2010 a 2015; na língua portuguesa, inglesa ou espanhola; disponíveis em texto completo online nas bases de dados definidas e que abordassem as características farmacológicas e clínicas dos imunossupressores. Para a caracterização

da apresentação farmacológica, utilizou-se a Relação de Medicamentos Essenciais (Rename)⁹, caracterizando, assim, apenas as apresentações de circulação nacional.

A partir da caracterização e revisão dos imunossupressores, foi realizada uma revisão a respeito do manejo adequado desses fármacos pela equipe de enfermagem a partir de duas bases *online* de informações médicas baseadas em evidências, o Micromedex¹⁰ e o UpToDate¹¹, que fornecem um banco de dados sobre medicamentos, toxicologia, doenças e cuidados intensivos a profissionais de saúde, auxiliando na tomada de decisões diagnósticas e de tratamento. Foram propostas ainda intervenções de enfermagem para as principais reações adversas aos imunossupressores.

Resultados e discussões

A partir da busca pelos protocolos clínicos de TF foi possível identificar os agentes imunossupressores utilizados pelas instituições transplantadoras de acordo com suas fases de imunossupressão (Quadro 1).

Quadro 1: Distribuição das terapias imunossupressoras das instituições transplantadoras de fígado do estado do Ceará, Brasil, conforme fases de imunossupressão (jul., 2015).

Fases da imunossupressão	Hospital A	Hospital B	Hospital C
Indução	Hidrocortisona	Metilprednisolona	Hidrocortisona
Manutenção	Prednisona	Prednisona Tacrolimo Micoferolato de Sódio Micoferolato de Mofetil Everolimo	Prednisona
	Tacrolimo		Tacrolimo
	Micoferolato de Sódio		Micoferolato de Sódio
	Micoferolato de Mofetil		Micoferolato de Mofetil
	Ciclosporina		Ciclosporina
	Sirolimo		Sirolimo
Tratamento da rejeição	Metilprednisolona	Não definido em protocolo	Metilprednisolona

A respeito das fases da terapia de imunossupressão, os protocolos sugerem que a terapia de indução deve iniciar-se ainda no intraoperatório e estender-se até 48 a 96 horas pós-transplante, quando então se inicia a terapia de manutenção. Já a terapia de tratamento das rejeições sujeita-se ao grau de rejeição estabelecido no enxerto e ainda se a rejeição é definida como aguda ou crônica.

Os protocolos preconizam ainda que o esquema imunossupressor inicial de manutenção depende de algumas variáveis clínicas pré e pós-transplante que influenciam na decisão da terapia pela equipe transplantadora, a saber: presença de disfunção renal; Meld elevado pré-transplante; tratamento de infecções em

curso; evolução das aminotransferases; efeitos adversos aos imunossupressores; diabetes de difícil manejo clínico e a doença hepática de base.

A depender das variáveis e da evolução clínica do paciente, os protocolos guiam a terapia de manutenção a ser utilizada, que pode variar desde a monoterapia, no qual se utiliza apenas um fármaco imunossupressor, até a politerapia, utilizando-se de dois a quatro medicamentos.

Portanto, os protocolos clínicos são elaborados a partir das evidências científicas e da própria experiência clínica da equipe transplantadora e guiam o manejo da terapia imunossupressora visando à adequada função do enxerto e minimizando os efeitos adversos associados ao uso desses medicamentos.

Logo, baseado nos fármacos identificados nos protocolos clínicos pesquisados, este estudo procede-se com a discussão desses medicamentos de acordo com a literatura pertinente.

Agentes imunossupressores no transplante de fígado

Nos transplantes de órgãos sólidos, os agentes imunossupressores são utilizados para a indução da imunossupressão na fase inicial do transplante, para a fase de manutenção da imunossupressão logo após

e eventualmente para o tratamento de rejeição do enxerto¹.

No cenário dos TF, os corticosteroides são os fármacos mais amplamente utilizados, já que compõe a terapia de base na imunossupressão de indução, de manutenção e no tratamento das rejeições⁶. Além dos corticosteroides, a terapia de manutenção atual inclui ainda os inibidores da calcineurina (ICN), os antiproliferativos e os inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)⁵.

No Quadro 2, os imunossupressores foram caracterizados de acordo com suas classificações farmacológicas, assim como foram elencados as apresentações farmacológicas disponíveis no Brasil de acordo com o Renam⁹.

Quadro 2: Caracterização dos fármacos imunossupressores quanto ao nome genérico, classificação farmacológica e apresentação farmacológica.

Imunossupressor	Classificação farmacológica	Apresentação ⁹
Hidrocortisona	Corticosteroide	• Pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg
Metilprednisolona	Corticosteroide	• Solução injetável de 500 mg
Prednisona	Corticosteroide	• Comprimidos de 5 mg e 20 mg
Tacrolimo	Inibidor da calcineurina	• Cápsulas de 1 mg e 5 mg • Solução injetável de 5 mg/ml
Ciclosporina	Inibidor da calcineurina	• Cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg • Solução injetável de 50 mg • Solução oral de 100 mg/ml
Micofenolato de Sódio	Antiproliferativo	• Comprimidos de 180 mg e 360 mg
Micofenolato de Mofetil	Antiproliferativo	• Comprimidos de 500 mg
Sirolimo	Inibidor da mTOR	• Drágeas de 1mg e 2 mg
Everolimo	Inibidor da mTOR	• Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg e 1 mg

Legenda: mTOR: Proteína alvo da rapamicina em mamíferos.

No Quadro 3, procedeu-se com a caracterização dos imunossupressores de acordo com suas indicações no TF, a síntese de seus mecanismos de ação e seus efeitos adversos mais comuns relacionados ao seu uso.

Já o Quadro 4 destaca as principais interações medicamentosas que elevam ou reduzem os níveis séricos dos imunossupressores, de acordo com sua classificação farmacológica.

Quadro 3: Caracterização dos fármacos imunossupressores quanto à indicação no transplante, mecanismos de ação e efeitos adversos mais comuns.

Imunossupressor	Indicações no transplante	Mecanismos de ação	Efeitos adversos
Hidrocortisona	Indução e manutenção da imunossupressão; tratamento das rejeições celulares agudas	Bloqueiam a expressão de citocinas das células T e das células apresentadoras de antígeno	• Hiperglicemia
Metilprednisolona			• Hipertensão
Prednisona			• Dislipidemia
			• Obesidade
			• Hirsutismo
			• Retardo na cicatrização
			• Retardo no crescimento
			• Infecções oportunistas
			• Osteoporose
			• Supressão adrenal
			• Aparência cushingoide
			• Alterações do humor
			• Distúrbios do sono

continua...

Quadro 3: Continuação.

Imunossupressor	Indicações no transplante	Mecanismos de ação	Efeitos adversos
Tacrolimo	Manutenção da imunossupressão	Liga-se à FKBP12 formando complexos que inibem a calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrotoxicidade • Hipertensão • Dislipidemia • Neurotoxicidade • Diabetes pós-transplante • Hipercalemia • Hipomagnesemia • Hirsutismo • Hiperplasia gengival • Infecções oportunistas • Malignidades
Ciclosporina		Liga-se à ciclofilina formando complexos que inibem a calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> • Semelhante ao tacrolimo, porém: • Mais problemas cardiovasculares • Mais hirsutismo e hiperplasia gengival • Menos diabetes pós-transplante • Menos neurotoxicidade
Micofenolato de Sódio	Manutenção da imunossupressão; tratamento das rejeições	Inibem a IMPDH	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas e vômitos • Diarreia • Leucopenia • Trombocitopenia • Anemia
Micofenolato de Mofetil			<ul style="list-style-type: none"> • Retardo na cicatrização • Hipertensão • Edema • Dislipidemia • Náuseas e vômitos • Diarreia
Sirolimo	Manutenção da imunossupressão; tratamento das rejeições; interesses especiais para uso em doenças malignas	Liga-se à FKBP12 formando complexos que inibem a mTOR	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Trombocitopenia • Cefaleias • Doença pulmonar intersticial • Trombose da artéria hepática • Aftas • Acne • Infecções oportunistas • Malignidades
Everolimo			

Legenda: FKBP12: Proteína de ligação do FK506. IMPDH: Inosina monofosfato desidrogenase. mTOR: Proteína alvo da rapamicina em mamíferos.

Quadro 4: Principais interações medicamentosas que alteram os níveis séricos dos imunossupressores.

Imunossupressor	Elevam os níveis séricos	Reduzem os níveis séricos
Corticosteroides	<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol; • Fluconazol; • Ritonavir; • Lopinavir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Barbitúricos (p. ex. fenobarbital, secobarbital, pentobarbital); • Fenitoína; • Primidona; • Rifampicina; • Rifapentina.

continua...

Quadro 4: Continuação

Imunossupressor	Elevam os níveis séricos	Reduzem os níveis séricos
Inibidores da calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos macrolídeos (p. ex. claritromicina, eritromicina, azitromicina); • Antifúngicos azólicos (p. ex. fluconazol, cetoconazol, itraconazol, voriconazol); • Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. nifedipina, amlodipina); • Quinolonas (p. ex. ciprofloxacino, levofloxacino); • Inibidores de protease (p. ex. lopinavir, ritonavir, saquinavir, veruprevir); • Antiarrítmicos (amiodarona, verapamil e propafenona); • Procinéticos (p. ex. metoclopramida); • Inibidores da bomba de prótons (p. ex. lansoprazol, omeprazol, cimetidina; exceto o pantoprazol); • Alopurinol; • Fluoxetina; • Álcool; • Toranja*. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina e fenitoína); • Anfotericina; • Rifampicina; • Isoniazida; • Griseofulvina; • Caspofungina; • Efavirez; • Fenitoína; • Fosfenitoína; • Sirolimo; • Octreotida.
Antiproliferativos	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir; • Ganciclovir; • Valaciclovir; • Salicilatos (p. ex. ácido acetilsalicílico); • Furosemida; • Probenecida. 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroides; • Ciclosporina; • Quinolonas (p. ex. ciprofloxacino, levofloxacino); • Metronidazol; • Rifamicina; • Inibidores da bomba de prótons (p. ex. omeprazol, pantoprazol); • Sequestradores de ácidos biliares (p. ex. colestiramina); • Sevelamer; • Antiácidos.
Inibidores da mTOR	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos macrolídeos (p. ex. claritromicina, eritromicina); • Antifúngicos azólicos (p. ex. fluconazol, cetoconazol, itraconazol, voriconazol); • Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. nifedipina, amlodipina); • Inibidores de protease (p. ex. lopinavir, ritonavir, saquinavir, veruprevir); • Ciclosporina; • Procinéticos (p. ex. metoclopramida); • Toranja*. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoína; • Fosfenitoína; • Efavirenz.

*Também conhecida como *grapefruit*, é uma fruta cítrica híbrida resultante do cruzamento do pomelo com a laranja.

Corticosteroides

Os corticosteroides têm sido um dos pilares para a indução da imunossupressão desde os primeiros casos bem sucedidos de transplantes de órgãos sólidos. Atualmente, poucos centros elaboram diretrizes de imunossupressão evitando o uso completo dos corticosteroides^{1,6}.

Devido à sua ampla gama de efeitos imunossupressores, os corticosteroides compõem a maioria dos

protocolos de imunossupressão no TF, sendo utilizados tanto nas terapias de indução e manutenção como também no tratamento de episódios de rejeição aguda, perfazendo no último a primeira linha de tratamento^{12,13,14}.

Durante a indução, os corticosteroides são administrados em altas doses por via endovenosa, sendo rapidamente reduzidos a doses relativamente baixas na primeira semana, mantendo-se depois em regime de manutenção por via oral por pelo menos três a seis meses

pós-transplante, embora alguns centros mantenham os pacientes em doses mínimas por tempo indeterminado. Comumente associa-se o corticosteroide a um ICN e/ou a um antiproliferativo para compor o regime de manutenção da imunossupressão¹.

Com atividade anti-inflamatória e imunossupressora, os corticosteroides agem através do bloqueio dos derivados de células T e a expressão de citocinas em células apresentadoras de antígeno, resultando em leucocitose neutrofílica, acompanhada por reduções dramáticas nos eosinófilos, monócitos e linfócitos circulantes. As células T circulantes diminuem rapidamente devido a uma combinação de efeitos, incluindo a redistribuição, a inibição de citocinas pró-inflamatórias e a indução de apoptose. As células B são menos afetadas e a produção de anticorpos é, em grande parte, preservada^{12,14}.

Todas as células possuem receptores para corticosteroides, tornando comum o surgimento de várias reações adversas, sendo, portanto, evitados em doses elevadas em longo prazo por alguns centros transplantadores por causar morbidade significativa em curto e em longo prazo entre os receptores de fígado^{6,14}. Os principais efeitos adversos relacionados aos corticosteroides são as alterações metabólicas (Quadro 3).

Inibidores da calcineurina

A descoberta dos ICN, inicialmente a ciclosporina e posteriormente o tacrolimo, revolucionou os regimes imunossupressores de transplantes de órgãos sólidos, melhorando significativamente as taxas de sobrevivência do enxerto e reduzindo as taxas de rejeições agudas^{12,15}.

A partir de então, os ICN foram incluídos como as principais drogas imunossupressoras dos protocolos de imunossupressão de TF por conta de seus excelentes efeitos protetores de órgãos¹. Os pacientes transplantados geralmente permanecem em uso dos ICN pelo resto da vida útil do enxerto, mesmo se todos os outros imunossupressores forem retirados¹⁴.

Nos transplantes em geral, a escolha entre a ciclosporina e o tacrolimo varia entre os centros transplantadores ao redor do mundo⁶, no entanto, vários estudos^{1,12,13,14} favorecem o uso do tacrolimo por apresentar uma melhor taxa de sobrevivência do enxerto, menor incidência de rejeição celular aguda e menor toxicidade renal em comparação com a ciclosporina nos primeiros dois anos pós-transplante. No TF, a ciclosporina não é o ICN de escolha, entretanto, em casos especiais, pode haver a necessidade de substituir o tacrolimo pela ciclosporina¹.

Quanto ao mecanismo de ação dos ICN, a ciclosporina se liga a ciclofilina, enquanto o tacrolimo liga-se à proteína de ligação FK12 (FKBP12). Ambas as ligações formam complexos que resultam na inibição da

calcineurina, uma fosfatase presente em células T, que inibe a ativação do fator nuclear de células T ativadas (NFAT), levando a uma regulação negativa de interleucinas 2, 3 e 4 (IL-2, IL-3 e IL-4); fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa); interferon gama (IFN-gama); dentre outros, interrompendo, assim, o crescimento e diferenciação de células T^{1,5,12}.

Vale ressaltar que a potência de ligação do tacrolimo é de 10 a 100 vezes mais forte quando comparado à ciclosporina, inibindo a calcineurina com maior eficácia, demandando, assim, doses menores de ICN^{5,14}.

As reações adversas são mais prováveis de ocorrer quando as concentrações do fármaco estão em níveis supratrapêuticos, porém, reações em níveis terapêuticos podem ocorrer¹⁴. A hipertensão arterial e a nefrotoxicidade aguda e crônica são as reações adversas mais comuns da terapia com ICN, e a última pode variar desde pequenas alterações nos valores de ureia e creatinina – reversíveis com a redução da dose da droga –, a casos mais graves como alterações histológicas evidentes na biópsia renal. Outra reação comum é a neurotoxicidade, apresentando-se como quadros de cefaleia, tremores, encefalopatia, convulsões, delírios e coma. A hiperglicemia ou diabetes pós-transplante pode ser reversível ou necessitar de tratamento com insulina. Alguns desses efeitos podem, ainda, diminuir a adesão ao tratamento^{1,14,16}.

Apesar de ambos os ICN possuírem reações adversas semelhantes, o tacrolimo tem uma menor incidência de hiperlipidemia, hipertensão e problemas estéticos, como hirsutismo e hiperplasia gengival, mas é mais provável do que a ciclosporina para induzir diabetes pós-transplante e neurotoxicidade^{5,12,14}.

Dessa forma, os níveis séricos dos ICN devem ser monitorados para garantir um equilíbrio entre o nível de imunossupressão e suas reações adversas associadas. Os níveis séricos de tacrolimo e de ciclosporina (ciclosporinemia) devem ser colhidos para análise no período matinal antes da ingestão da primeira dose do dia, ou seja, em C0 (C zero), traduzindo assim, os níveis da droga nas últimas doze horas¹⁶. Para a ciclosporina, alguns centros transplantadores adotam outra forma de monitorização: o nível sérico de pico duas horas após a ingestão da última dose, ou seja, em C2 (C dois). Os valores ideais dos níveis séricos dos ICN podem variar de acordo com os centros transplantadores e/ou com o tempo pós-transplante, como também a associação destes com outros imunossupressores^{1,14}.

Outra questão importante ao utilizar os ICN é a gama de interações medicamentosas que podem elevar ou diminuir seus níveis séricos (Quadro 4). Ambos o tacrolimo e a ciclosporina possuem interações semelhantes dado seu metabolismo hepático comum por meio do sistema enzimático citocromo P450¹¹.

Antiproliferativos

Nessa classe farmacológica, dois exemplos bem conhecidos são a azatioprina e o micofenolato, utilizados na fase de manutenção da imunossupressão. O micofenolato é atualmente utilizado com mais frequência do que a azatioprina, substituindo-o após cinco décadas de êxito como agente imunossupressor antiproliferativo na área do transplante de órgãos sólidos^{5,12,14}.

Esse fenômeno se explica pelo fato de que o micofenolato é um agente antiproliferativo mais seletivo do que a azatioprina, apresentando menor risco de hepatotoxicidade e não estando associado a malignidades¹². Provavelmente devido a essa circunstância, a azatioprina não foi citada como droga integrante da terapia imunossupressora do TF nos protocolos clínicos pesquisados neste estudo. Em consequência, essa droga não será abordada nesta discussão.

O micofenolato é amplamente utilizado em combinação com os ICN em pacientes que necessitam de terapia nefroprotetora, graças ao seu baixo potencial nefrotóxico, o que possibilita reduzir os níveis de ICN. Essa combinação torna-se útil ainda quando se deseja retirar o corticosteroide do esquema imunossupressor de manutenção^{1,13}.

O micofenolato é um pró-fármaco que é rapidamente metabolizado no seu metabólito ativo, o ácido micofenólico (MPA). O micofenolato apresenta como principais vantagens em relação ao MPA: maior biodisponibilidade, eficácia e tolerabilidade. O fígado é o principal local de metabolização do micofenolato e grande parte da dose administrada é eliminada pela via renal^{12,16}.

Atualmente, o micofenolato encontra-se disponível em duas formulações, o micofenolato de mofetil (MMF) e o mais recentemente desenvolvido, o micofenolato de sódio (MPS). O MPS possui um revestimento gastrorresistente que permite uma liberação lenta do micofenolato, melhorando a tolerabilidade gastrointestinal e reduzindo os efeitos adversos gastrointestinais^{5,12,14}. Vale ressaltar que 360 mg (um comprimido) do MPS corresponde a 500 mg (um comprimido) do MMF¹⁶.

Quando metabolizado em seu composto ativo – o MPA –, o micofenolato inibe a inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), uma enzima necessária para a síntese de guanosina nos linfócitos, limitando a síntese de DNA e resultando em atividade antiproliferativa de células B e T^{6,14}. Ele ainda pode inibir a quimiotaxia de monócitos, a expressão de moléculas de adesão sobre os linfócitos, induzir apoptose em linfócitos ativados e diminuir o recrutamento de células inflamatórias^{1,5}.

As principais reações adversas relacionadas a esse imunossupressor são hematológicas e gastrointestinais. A mielotoxicidade, com consequente leucopenia, é geralmente

dose-dependente e responde bem à redução da dose. Náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia são queixas comuns em pacientes em uso da droga^{1,5}. As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre a prevenção e o planejamento da gravidez, devido ao risco de aborto no primeiro trimestre e malformações congênicas com o uso do micofenolato¹⁴. Outros efeitos menos comuns estão descritos no Quadro 3.

A biodisponibilidade do micofenolato é alta e a monitorização dos níveis séricos da droga não é geralmente recomendada, no entanto, o ajuste da dose é realizado de acordo com a avaliação da mielotoxicidade por meio da análise periódica do hemograma completo^{1,14}. As drogas que interagem com o micofenolato alterando seus níveis séricos estão elencadas no Quadro 4.

Inibidores da mTOR

Outra classe de potentes imunossupressores compreende os inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos, ou *mammalian target of rapamycin* (mTOR), uma proteína quinase que tem ação sobre amplos aspectos do crescimento celular, da transcrição e da síntese de proteínas⁵. Há dois inibidores da mTOR disponíveis aos pacientes submetidos ao TF, o sirolimo e o everolimo. Em modelos animais, essas drogas têm mostrado propriedades imunossupressoras e antitumorais, inclusive contra o CHC¹³.

O seu primeiro representante, o sirolimo, trata-se de um antibiótico macrolídeo estruturalmente semelhante ao tacrolimo, ambos ligam-se à FKBP12, porém o sirolimo inibe a mTOR em vez de inibir a calcineurina. Entretanto, apesar de se ligarem ao mesmo receptor celular, atuam sinergicamente e não competem entre si, possibilitando terapias com associação de ICN e inibidores da mTOR¹.

O everolimo mostrou resultados promissores semelhantes em relação às taxas de rejeição e aos efeitos benéficos significativos na função renal quando combinada com baixas doses de ICN. No entanto, quando utilizado como monoterapia no regime de imunossupressão, mostrou índices maiores na taxa de rejeição. Por isso, o uso combinado com ICN é sugerido de modo a diminuir o risco de rejeição¹.

Outra utilidade clínica dos inibidores da mTOR no TF é baseada em seu efeito antitumoral. Muitos centros transplantadores frequentemente os utilizam em sua terapia quando existem fatores de risco para doença maligna após o TF, ou mesmo quando um tumor já foi diagnosticado^{12,13}. Ademais, nos TF por CHC, a imunossupressão baseada no sirolimo foi associada a menores taxas de reincidência do tumor, maior sobrevida global e livre de recidiva, e menor mortalidade relacionada à recidiva quando comparado aos ICN¹.

Com relação ao seu mecanismo de ação, os inibidores da mTOR ligam-se à FKBP12 formando complexos que inibem a mTOR e consequentemente seu papel-chave na regulação de vários processos na célula, afetando seu metabolismo, divisão celular, crescimento e proliferação, principalmente de células T^{12,13,14}. As indicações oncológicas dos inibidores da mTOR devem-se às suas propriedades antiproliferativas¹².

Os efeitos adversos comuns relacionados a esses imunossupressores são o edema, a trombocitopenia, a hiperlipidemia, lesões de pele e as úlceras orais^{1,5,12}. Outros efeitos adversos relevantes são a sua capacidade de reduzir a cicatrização da ferida cirúrgica e o elevado risco de trombose da artéria hepática, contribuindo para mais complicações quando introduzidos precocemente após o transplante de órgãos sólidos. Portanto, é preferível que os inibidores da mTOR sejam iniciados pelo menos um mês após o transplante^{1,14}.

Por serem metabolizados pela via citocromo P450, assim como os ICN, os inibidores da mTOR podem ter suas concentrações séricas alteradas com o uso concomitante de algumas drogas¹⁴ (Quadro 4).

Manejo dos agentes imunossupressores pela equipe de enfermagem

A administração dos imunossupressores é uma das importantes funções da equipe de enfermagem envolvida na assistência ao paciente transplantado de fígado. Logo, é de suma importância que a equipe conheça as indicações, vias de administração, monitorização, os mecanismos de ação, riscos e benefícios, efeitos adversos e cuidados necessários quanto ao uso dessa terapêutica.

Com base nesses conhecimentos, a equipe poderá não apenas se apropriar da administração dos fármacos

de forma segura e eficaz, mas também realizar de forma competente seu papel de educador, garantindo uma terapia medicamentosa com riscos mínimos, tanto no ambiente hospitalar como no domicílio do paciente.

A princípio, um ponto fundamental no manejo de drogas imunossupressoras é a utilização de medidas de precauções padrão pelos profissionais de saúde. Isso se deve ao fato de que essas drogas possuem alto risco oncogênico e teratogênico, portanto, sempre que for necessário manipular cápsulas (por exemplo, abrir cápsulas ou preparar suspensões orais) ou infusões, recomenda-se usar dupla luva, avental, máscara e, se possível, preparar em uma capela de fluxo laminar. Devido ao risco reconhecido de teratogenicidade do micofenolato, recomenda-se que seus comprimidos nunca devam ser macerados ou cortados¹¹.

Não obstante, os pacientes transplantados são a população mais vulnerável aos riscos relacionados ao uso dos imunossupressores. Essas drogas, com exceção dos corticosteroides, predis põem, além de suas reações adversas próprias, o paciente ao risco de desenvolver malignidades, principalmente o linfoma e o câncer de pele, e maior suscetibilidade às infecções¹¹.

Outra questão importante é a interação dos imunossupressores com os alimentos, pois a absorção dessas drogas é ótima quando tomadas na ausência de alimentos. Recomenda-se então que sejam administrados pelo menos uma hora antes ou duas horas após as refeições, evitando-se assim, a competitividade de absorção e consequente redução dos níveis séricos das drogas^{10,11}. No entanto, a prednisona é aconselhável tomar junto das refeições¹⁰.

Além dessas recomendações gerais, cada imunossupressor apresenta ainda suas particularidades relacionadas à sua administração, principalmente os ICN, por possuírem apresentações endovenosas. Tais particularidades estão descritas mais detalhadamente no Quadro 5.

Quadro 5: Principais características relacionadas à administração dos imunossupressores e seus parâmetros de monitorização clínica.

Imunossupressor	Administração	Monitorização clínica
Hidrocortisona	IV: Pode ser diluído até uma concentração de 1 mg/ml em SF 0.9% ou SG 5%.	Pressão arterial, glicemia e lipidograma.
Metilprednisolona	IV: A solução reconstituída com o diluente próprio da embalagem é estável por 48 horas.	
Prednisona	Oral: Tomar preferencialmente junto a uma refeição.	Níveis séricos do imunossupressor, função renal, função hepática, eletrólitos séricos (cálcio, magnésio, potássio), pressão arterial, glicemia, lipidograma, reações de hipersensibilidade (IV) e toxicidade ao SNC.
Tacrolimo	Oral: Administrar uma hora antes ou duas horas após as refeições. Aprazur a maior dose para o período da manhã, caso as duas doses diárias difiram. IV: Diluir em SF 0,9% ou SG 5%; deve ser administrado em bomba de infusão contínua e em equipo livre de PVC, monitorando os primeiros trinta minutos de infusão (risco de anafilaxia); não administrar juntamente com soluções muito alcalinas. Incompatibilidades ao mesmo lúmen: Aciclovir, Ganciclovir e Fenitoína.	
Ciclosporina	Oral: Administrar uma hora antes ou duas horas após as refeições, sempre nos mesmos horários diariamente. Solução oral: Pode ser diluída em suco de laranja, maçã, leite ou achocolatado; misturar em recipiente de vidro. IV: Diluir em SF 0,9% ou SG 5%; deve ser administrado lentamente em bomba de infusão contínua, monitorando os primeiros trinta minutos de infusão (risco de anafilaxia); descartar solução após 24 horas. Incompatibilidades ao mesmo lúmen: Aciclovir, Anfotericina B Lipossomal, Drotregogina Alfa e Pantoprazol.	

continua...

Quadro 5: Continuação

Imunossupressor	Administração	Monitorização clínica
Micofenolato de Sódio	Oral: Pode ser administrado em jejum ou com alimentos, porém, deve-se seguir sempre a mesma forma de administração.	Hemograma completo e sintomas abdominais.
Micofenolato de Mofetil	Oral: Pode ser administrado em jejum ou com alimentos, porém, deve-se seguir sempre a mesma forma de administração. Não administrar simultaneamente com antiácidos.	
Sirolimo	Oral: Pode ser administrado em jejum ou com alimentos, porém, deve-se seguir sempre a mesma forma de administração. Não esmagar, dividir ou mastigar. Evitar tomar no mesmo horário da Ciclosporina, tomar pelo menos quatro horas após.	Hemograma completo, níveis séricos do imunossupressor e lipidograma.
Everolimo	Oral: Pode ser administrado em jejum ou com alimentos, porém, deve-se seguir sempre a mesma forma de administração. Não esmagar, dividir ou mastigar. Administrar no mesmo horário dos ICN.	

Legenda: IV: Intravenosa. SF 0,9%: Soro fisiológico a 0,9%. SG 5%: Soro glicosado a 5%. PVC: Policloreto de polivinila. SNC: Sistema nervoso central. ICN: Inibidores da calcineurina.

Ainda no Quadro 5, destacam-se os principais parâmetros de monitorização clínica da terapia imunossupressora. Tais parâmetros incluem desde a avaliação dos sinais vitais, da avaliação física e dos exames laboratoriais até a avaliação dos níveis séricos dos imunossupressores, o que, em conjunto, vão conduzir ao equilíbrio entre controle do risco de rejeição do enxerto e do surgimento dos eventos adversos da terapia.

Quanto à abordagem sobre eventos adversos da terapia medicamentosa, surge a necessidade de diferenciar seus dois componentes fundamentais: as reações adversas a medicamentos (RAM) e os erros de medicação. O primeiro diz respeito ao risco inerente diante da utilização adequada dos medicamentos, portanto, inevitáveis. Já os erros de medicação são eventos passíveis de prevenção, decorrentes do uso inadequado, ou não; portanto, possivelmente relacionado com falhas nos procedimentos¹⁷.

Nesse aspecto, a equipe de enfermagem pode e deve atuar nesses dois componentes. Nas RAM, por ser inevitável, o enfermeiro atua de forma intervencionista, identificando, planejando e intervindo sobre as reações apresentadas, seja de forma direta, em ambiente hospitalar, seja de forma indireta, através de orientações, no ambiente domiciliar do paciente transplantado.

Já em relação aos erros de medicação, pode-se atuar de forma intervencionista e principalmente preventiva, garantindo uma assistência livre de imprudência, imperícia ou negligência por meio do correto aprazamento dos imunossupressores e do cumprimento dos “nove certos” da administração de medicamentos, assim como o empoderamento do paciente para o autocuidado quando em ambiente domiciliar, para que ele, longe da supervisão e cuidados da equipe, possa garantir sua própria segurança na tomada dos imunossupressores.

Esses eventos podem ainda ser muito perturbadores e influenciar na adesão medicamentosa e na qualidade de vida dos receptores de TF. Assim, a avaliação cuidadosa e o manejo dos sintomas são cruciais para a formulação de estratégias que podem ajudar a reduzir os sintomas, promover a adesão medicamentosa e fornecer, em longo prazo, uma melhor qualidade de vida após o transplante⁷.

Com esse intuito, propôs-se neste estudo intervenções de enfermagem a algumas das principais reações adversas relacionadas aos imunossupressores, como exposto no Quadro 6. Tais intervenções referem-se não apenas às ações diretas ao paciente internado, mas também orientações a serem seguidas em ambiente domiciliar, durante a alta do paciente e nas consultas ambulatoriais.

Quadro 6: Proposta de intervenções de enfermagem às reações adversas mais comuns aos imunossupressores.

Reações adversas mais comuns	Intervenções de enfermagem
Hipertensão	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar e registrar padrões hemodinâmicos; • Monitorar e registrar curva pressórica; • Realizar balanço hídrico; • Observar e registrar características de edema periférico; • Administrar agentes hipotensores, CPM; • Atentar para sinais de confusão mental, irritabilidade, desorientação, cefaleia, náuseas e vômito; • Oferecer dieta leve, fracionada, hipossódica e hipolipídica, orientando sobre os benefícios; • Orientar o paciente sobre verificar sua pressão arterial diariamente.
Hiperglicemia	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar agentes hipoglicemiantes, CPM; • Monitorar e registrar curva glicêmica; • Orientar para a correta conservação, ao preparo e à aplicação da insulina; • Encorajar o paciente a monitorar seus níveis glicêmicos; • Encorajar a prática de exercícios físicos; • Oferecer dieta fracionada, hipoglicídica e hipolipídica, orientando sobre os benefícios.
Nefrotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar e registrar peso diariamente; • Realizar balanço hídrico; • Monitorar função renal; • Observar e registrar características de edema periférico; • Monitorar e registrar níveis dos imunossupressores; • Administrar diuréticos, CPM; • Registrar frequência, volume e características das eliminações vesicais; • Preparar o paciente para diálise, QN.
Dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar agentes hipolipemiantes, CPM; • Monitorar perfil lipídico; • Oferecer dieta fracionada, hipolipídica e hipoglicídica, orientando sobre os benefícios; • Orientar para prática de exercícios físicos.
Neurotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar e registrar níveis dos imunossupressores; • Monitorar e auxiliar a capacidade de autocuidado, QN; • Monitorar e registrar orientação no tempo, espaço e pessoa; • Encaminhar ao banho de aspersão com auxílio ou realizar banho no leito; • Proporcionar um ambiente seguro a nível hospitalar e domiciliar; • Solicitar e explicar a importância de um acompanhante durante a terapia; • Registrar características e intensidade da dor, quando presente.
Diarreia	<ul style="list-style-type: none"> • Registrar frequência, volume e características das evacuações; • Promover higiene perineal após evacuações; • Realizar balanço hídrico; • Monitorar e registrar peso diariamente; • Monitorar níveis de eletrólitos séricos; • Administrar reposição hidroeletrólítica, CPM; • Orientar sobre ingestão hídrica; • Evitar alimentos laxativos; • Orientar sobre higiene perineal com asseios, evitando lesões com o uso do papel higiênico.
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar resultados do hemograma; • Monitorar e registrar sinais de palidez, fraqueza, tontura e dispneia; • Monitorar SSVV em intervalos frequentes; • Instalar cateter de oxigênio, QN; • Administrar hemocomponentes, CPM; • Orientar sobre repouso/sono adequados; • Orientar sobre dieta rica em líquidos, ferro e ácido fólico.

continua...

Quadro 6: Continuação.

Reações adversas mais comuns	Intervenções de enfermagem
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar resultados do hemograma; • Monitorar sinais de hematomas e hemorragias; • Monitorar SSVV em intervalos frequentes; • Evitar ou minimizar procedimentos invasivos; • Administrar hemocomponentes, CPM; • Proporcionar um ambiente seguro a nível hospitalar e domiciliar; • Orientar sobre o uso de escova de dente macia; • Orientar sobre os malefícios em manusear objetos pontiagudos e cortantes.
Infecções oportunistas	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar os sinais e sintomas de infecção; • Manter o paciente em ambiente físico adequado, conforme orientações da CCIH; • Higienizar as mãos antes e após contato com paciente; • Monitorar e registrar padrões hemodinâmicos; • Manter paciente sob medidas de precaução, QN; • Monitorar SSVV em intervalos frequentes, realizando curva térmica; • Coletar material para realizar culturas microbianas; • Orientar sobre a lavagem das mãos, ao uso da máscara e evitar aglomerações.
Alterações do humor	<ul style="list-style-type: none"> • Estabelecer relação de confiança e apoio com o paciente; • Encorajar a expressar adequadamente seus sentimentos; • Proporcionar um ambiente confortável; • Auxiliar a família a compreender o processo o qual o paciente vivencia.

Legenda: CPM: Conforme prescrição médica. CCIH: Comissão de controle de infecção hospitalar. QN: Quando necessário. SSVV: Sinais vitais.

Outro aspecto relevante que merece atenção ao se administrar os imunossupressores são as interações medicamentosas. Uma interação medicamentosa é considerada um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Quando administrados concomitantemente a um paciente, podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um e/ou de outro¹⁸.

É quase impossível lembrar-se de todas as interações medicamentosas conhecidas, mesmo dentro de uma classe farmacológica específica, como os imunossupressores. Logo, as principais interações que elevam ou reduzem os níveis séricos dos imunossupressores estão listadas no Quadro 4, como já visto anteriormente.

Vale ressaltar que as interações medicamentosas envolvem também o uso de vacinas, sejam elas vivas ou inativadas. Em relação às inativadas, os imunossupressores podem reduzir sua eficácia. Orienta-se que todas as vacinas, desde que indicadas pela idade, sejam concluídas pelo menos duas semanas antes de iniciar a terapia imunossupressora. Se vacinados durante o uso dos imunossupressores, devem-se revacinar pelo menos três meses após a interrupção da terapia, caso necessário¹¹.

No tocante às vacinas vivas, os imunossupressores podem reduzir sua eficácia e também aumentar os seus

efeitos adversos e tóxicos, bem como o risco de infecção pela própria vacina^{10,11}.

Uma orientação importante que deve ser compreendida, tanto pelos pacientes transplantados como pelos profissionais de saúde da atenção básica, é que pacientes em uso crônico de imunossupressores não devem ser imunizados com vacinas vivas durante a terapia ou mesmo antes de três meses de sua suspensão, devendo ainda evitar contato próximo com indivíduos vacinados recentemente com essas vacinas. Nas situações de pós-exposição, deverão receber soros ou imunoglobulinas específicas^{11,19}.

Uma vez que os imunossupressores também possuem implicações relacionadas à gravidez e à lactação, as mulheres são um grupo populacional que merecem atenção especial acerca do uso dessa terapia.

Gestações após o TF são classificadas como de alto risco devido ao aumento das taxas de complicações que incluem hipertensão, pré-eclâmpsia e parto pré-termo. Para um melhor resultado, aconselha-se que a gestação seja planejada e adiada por pelo menos um a dois anos após o transplante¹.

Todavia, eventos adversos foram observados em estudos de reprodução em animais expostos aos ICN, ao micofenolato e aos inibidores da mTOR. O micofenolato é o único destes que possui evidência reconhecida a partir de estudos em humanos no

desenvolvimento de abortos no primeiro trimestre e malformações congênitas^{10,11}. Assim, o aconselhamento materno às usuárias do micofenolato em idade fértil é de fundamental importância, discutindo-se opções de contracepção adequadas, incluindo a abstinência sexual, dispositivos intrauterinos, laqueadura tubária e vasectomia do parceiro¹⁴, já que a eficácia dos contraceptivos hormonais pode ser reduzida por esse fármaco¹⁰.

Com relação à lactação, as mulheres em uso dos ICN, do micofenolato ou dos inibidores da mTOR devem evitar essa prática, já que, apesar de apenas os ICN serem reconhecidamente excretados no leite materno, todos possuem potencial de reações adversas graves no lactente^{10,11}.

Dessa forma, a provisão de informações é considerada uma intervenção terapêutica eficaz que contribui para os resultados do transplante e faz parte do plano de cuidados de enfermagem³. Assim, é fundamental compreender que o papel do enfermeiro no manejo dos imunossupressores transcende o ambiente hospitalar, e por isto, ensinar o paciente e a família, esta como uma unidade de cuidado, a respeito das medidas de promoção da saúde é fundamental para a manutenção do sucesso do transplante.

O paciente e a família devem compreender porque eles devem aderir de forma contínua ao regime terapêutico, com ênfase sobre os métodos de administração, justificativas e efeitos adversos esperados dos agentes imunossupressores prescritos. Para evitar erros, o enfermeiro fornece instruções verbais, bem como por escrito sobre quando e como tomar os medicamentos, além de fornecer instruções sobre sinais e sintomas indicativos dos problemas que precisam de consulta com a equipe de transplante²⁰.

A partir dessa perspectiva, apresentam-se no Quadro 7 as principais orientações relacionadas ao uso dos imunossupressores a serem informadas ao paciente e à sua família durante a internação, alta hospitalar e consultas ambulatoriais.

De fato, receptores de TF que vivenciam maiores níveis de eventos adversos relacionados aos imunossupressores apresentam maiores níveis de não adesão à terapia⁷. No entanto, intervir preventivamente através do processo de educação em saúde favorece o aumento da satisfação e qualidade de vida, a melhoria da continuidade dos cuidados no domicílio, a diminuição da ansiedade e das possíveis complicações, a maximização da independência e do empoderamento e consequentemente a adesão ao plano terapêutico proposto²¹.

Quadro 7: Principais orientações em saúde aos pacientes e família quanto ao uso da terapia imunossupressora.

Imunossupressor	Orientações
Comum a todas as classes	<ul style="list-style-type: none"> Evitar tomar vacinas vivas, ao menos que indicado pela equipe de transplante, ou entrar em contato com pessoas recém-vacinadas; Limitar a exposição solar e a raios UV e usar protetor solar (mínimo fator 30) para reduzir o risco de câncer de pele; Reduzir os riscos de infecções oportunistas: utilizar máscara nos primeiros meses pós-transplante; evitar aglomerações e contato com pessoas com doenças infectocontagiosas; e manter uma adequada higienização das mãos; Comunicar imediatamente qualquer sinal ou sintoma de infecção.
Corticosteroides (Prednisona)	<ul style="list-style-type: none"> Podem causar náuseas, vômitos, diarreia, úlceras pépticas, atraso do crescimento (pediátrico), cicatrização prejudicada, edema, osteoporose, ansiedade, depressão, euforia, irritabilidade, dor de cabeça, insônia, visão dupla, catarata e glaucoma; Relatar problemas com o controle glicêmico; Tomar o medicamento com alimentos ou leite para minimizar os efeitos gastrintestinais; Evitar interrupção súbita da droga.
Inibidores da calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> Pode causar diarreia, náusea, dor abdominal, hipertensão, hiperglicemia, dores de cabeça, prurido e eritema (Tacrolimo); Pode causar hipertensão, disfunção renal, hirsutismo, diarreia, náuseas, vômitos, dor de cabeça, tremor ou aumento gengival (Ciclosporina); Relatar sinais e sintomas de hiperglicemia ou hipercalemia; Relatar alterações visuais, do estado mental, convulsões ou tremores; Tomar o medicamento uma hora antes ou duas horas após alimentar-se; Evitar consumir álcool e toranja* durante a terapia.

continua...

Quadro 7: Continuação.

Imunossupressor	Orientações
Antiproliferativos	<ul style="list-style-type: none"> Podem causar constipação, diarreia, náuseas, vômitos, dispepsia, infecção urinária, insônia, dor de cabeça e dor pós-operatória; Evitar engravidar. Recomendar métodos contraceptivos adequados, evitando o uso de contraceptivos hormonais; Relatar sinais de hematomas inesperados, sangramentos ou qualquer outra manifestação de supressão da medula óssea; Tomar o medicamento em jejum ou com alimentos, porém, deve-se seguir sempre a mesma forma de administração para evitar oscilações dos níveis séricos; Evitar o uso concomitante de antiácidos que contenham magnésio e hidróxido de alumínio. Pode causar astenia, dor de cabeça, artralgia, edema, hipercolesterolemia, hiperlipidemia e hipertensão (Sirolimo);
Inibidores da mTOR	<ul style="list-style-type: none"> Pode causar astenia, fadiga, dor de cabeça, tosse, diarreia, náuseas, estomatite, prurido, dor abdominal, febre, edema e diminuição do apetite (Everlimo); Relatar sinais e sintomas de eventos tromboembólicos; Relatar sinais e sintomas de cicatrização prejudicada e deiscência; Tomar o medicamento em jejum ou com alimentos, porém, deve-se seguir sempre a mesma forma de administração para evitar oscilações dos níveis séricos; Evitar tomar o medicamento com suco de maçã ou de toranja*.

Legenda: UV: Ultravioletas.

*Também conhecida como *grapefruit*, é uma fruta cítrica híbrida resultante do cruzamento do pomelo com a laranja.

Conclusão

Assim, a partir da caracterização dos imunossupressores utilizados no TF, foi possível observar que cada fármaco apresenta suas particularidades no que se referem a: suas aplicações no transplante, efeitos farmacológicos, efeitos adversos e interações medicamentosas, exigindo, para seu adequado manejo, profissionais de enfermagem embasados cientificamente no que concerne às suas características e aos seus cuidados relacionados, a fim de garantir uma terapia segura e eficaz, tal como respaldar o paciente com orientações pertinentes, garantindo assim, seu empoderamento no próprio processo de cuidar.

Percebeu-se ainda, com base na revisão realizada nesse estudo, que ainda existem poucos estudos na literatura que se dedicam aos cuidados de enfermagem relacionados à terapia imunossupressora no transplante de órgãos e tecidos. Assim, considera-se de suma importância o desenvolvimento de pesquisas nessa área, a fim de fundamentar a prática clínica da equipe de enfermagem do transplante, assegurando, assim, uma prática baseada em evidências.

Referências

- Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1355-68.
- Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiello CE, et al. Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas. *Einstein.* 2015;13(1):149-52.
- Mendes KDS, Rossin FM, Ziviani LC, Castro-e-Silva O, Galvão CM. Necessidades de informação de candidatos ao transplante de fígado: o primeiro passo do processo ensino-aprendizagem. *Rev Gaucha Enferm.* 2012;33(4):94-102.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (BR); Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2014.
- Kern B, Sucher R. Clinical immunosuppression in solid organ and composite tissue allotransplantation. In: Kapur S, Portela MB, editors. *Immunosuppression – role in health and diseases.* [s.l.]: InTech; 2012. p. 423-32.
- Jara P. Inmunosupresión en niños con trasplante hepático. *Rev Gastrohnp.* 2010;12(2) Suppl 1:S31-7.
- Wang C, Wang G, Yi H, Tan J, Xu C, Fang X, et al. Symptom experienced three years after liver transplantation under immunosuppression in adults. *PLoS One.* 2013;8(11):1-9.
- Silva LR, Martins TSS, Silvino ZR, Mello LP, Castro MA, Andrade ENM. Reações adversas medicamentosas na unidade pediátrica: o conhecimento da equipe de enfermagem. *Rev Rene.* 2011;12(1):144-9.
- Ministério da Saúde (BR); Secretaria de Ciência; Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014.* Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

10. Micromedex Healthcare Series [Internet]. Colorado: Greenwood Village; [citado em 2015 Set 29]. Disponível em: <https://www.thomsonhc.com/>
11. Wolters Kluwer Health. Uptodate [Internet]. [citado em 2015 Set 29]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/>
12. Van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJM. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med.* 2013;71(6):281-9.
13. Rodríguez-Perálvarez M, De La Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(3):253-60.
14. Enderby C, Keller CA. An overview of immunosuppression in solid organ transplantation. *Am J Manag Care.* 2015;21 Suppl 1:S12-23.
15. Hardinger KL, Brennan DC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. *World J Transplant.* 2013;3(4):68-77.
16. Bressan AL, Souto RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2010;85(1):9-22.
17. Martins TSS, Silvino ZR, Silva LR. Eventos adversos na terapia farmacológica pediátrica: revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Enferm.* 2011;64(4):745-50.
18. Jacomini LCL, Silva NA. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossupressores sintéticos e biológicos. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(2):161-74.
19. Ministério da Saúde (BR); Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
20. Jorge DBR, Popov DCS. Aspectos fundamentais da assistência de enfermagem no transplante hepático. *Rev Enferm UNISA.* 2011;12(2):142-7.
21. Mendes KDS, Castro e Silva O, Ziviani LC, Rossin FM, Zago MMF, Galvão CM. Intervenção educativa para candidatos ao transplante de fígado. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2013;21(1):7 telas.

Como citar este artigo:

Sá RC, Soares CRS. Terapia imunossupressora no transplante de fígado: contribuição para a enfermagem. *Rev. Aten. Saúde.* 2016;14(50):111-125.