

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

Karoline Flach^{1,2}, Clarissa Fleck^{1,2}, Carmen Silvana Araújo de Oliveira³, Sabrina Lima⁴, Carlos Eduardo Leite², Domingos Otávio D'Ávila³, Flavia Valladão Thiesen^{1,2} (orientador)

Faculdade de Farmácia da PUCRS¹, Instituto de Toxicologia², Programa de Pós Graduação em Medicina e Ciências Médicas da Faculdade de Medicina PUCRS³, Faculdade de Medicina da PUCRS⁴.

Resumo

Introdução

A imunossupressão farmacológica proporcionou maiores possibilidades de tratamento para pacientes transplantados renais. O Micofenolato Mofetil (MMF) destaca-se dentre os medicamentos utilizados na terapia imunossupressora, sendo uma pró-droga que tem atividade somente após sua hidrólise a Ácido Micofenólico (MPA) (Knight & Morris, 2008; Staatz & Tett, 2007). Atualmente, o MMF é amplamente empregado na profilaxia e tratamento da rejeição em pacientes submetidos à alotransplante renal, hepático e cardíaco, com elevado potencial de rejeição. O MMF é um potente, seletivo, não-competitivo e reversível inibidor da desidrogenase inosina-monofosfato (IMPDH), enzima-chave do caminho “de novo” de biossíntese de purinas, inibindo a síntese do nucleotídeo guanosina (Staatz & Tett, 2007). O MPA se distribui amplamente no plasma ligado à albumina e a concentração sérica máxima é atingida após 1 a 1,5 horas (Staatz & Tett, 2007; Van Hest e cols, 2006). A metabolização do MPA ocorre através da enzima uridina difosfato glucuroniltransferase (UGT) formando 7-O-glucuronídeo MPA (MPAG), um metabólito inativo. O MPAG está presente no plasma em concentrações 20 a 100 vezes maiores que MPA. O MPAG biliar, ao entrar no trato gastrointestinal, é hidrolisado novamente a MPA por glucuronidase bacteriana presente na flora intestinal, sofrendo circulação entero-hepática (EHC) (Schum e cols, 2003; Indjova e cols, 2005; Van Hest e cols, 2006). Os picos secundários referentes à via EHC ocorrem entre 4 e 12h após a ingestão oral do imunossupressor. (Cremerse cols, 2005) Supõe-se que vários fatores podem alterar a eliminação de MPA e influenciar suas concentrações plasmáticas, como doença renal ou hepática, interações medicamentosas, diarreia, fatores genéticos, tempo pós-transplante e gênero. (Shaw e cols, 2007) Conhecer estas variáveis clínicas pode contribuir para o

monitoramento terapêutico, o qual é imprescindível no manejo do tratamento, especialmente de imunossuppressores como MMF, cuja janela terapêutica é estreita, servindo para melhorar sua eficácia e limitar sua toxicidade. O objetivo deste trabalho foi verificar se há associação entre os níveis de MPA e MPAG e possíveis interferentes, como tempo pós-transplante, gênero, idade e parâmetros clínicos laboratoriais.

Metodologia

Foram coletadas, em tubos contendo EDTA, amostras de sangue total de pacientes transplantados renais maiores de 18 anos do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da PUCRS que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As demais informações foram obtidas do prontuário dos pacientes. Este estudo está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob o número 06/02965. A amostra foi coletada antes da primeira dose do fármaco no dia, que corresponde ao tempo inicial, C0 ou pré-dose, com o objetivo de obterem-se os níveis residuais do fármaco. A concentração de MPA plasmática considerada terapêutica foi de 1,0 a 3,0 g/mL (Tietz e cols, 2007). Imediatamente após a coleta, a amostra foi centrifugada e submetida à extração de Ácido Micofenólico e análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). A detecção foi feita a 215 nm, usando como padrão interno a carbamazepina. Foi verificado se havia associação entre os níveis de MPA e outras informações obtidas do prontuário dos pacientes. Para análise estatística foi utilizado o Teste Exato de Fisher e o programa estatístico SPSS V 17.0. O nível de significância foi de $p > 0,05$.

Resultados e Discussão

Foram analisados 45 pacientes. De acordo com (Tietz e cols, 2007), são consideradas terapêuticas concentrações de MPA de 2,0 µg/mL e 13,3% (n=6) dos resultados encontrou-se em níveis subterapêuticos, 55,6% (n=25) em níveis terapêuticos e 31,1% (n=14) em níveis tóxicos. Foi avaliado se havia associação entre os níveis séricos de MPA e MPAG e as variáveis como, sexo, idade, etnia, peso, tempo pós-transplante, dose, creatinina, albumina, bilirrubina, TGO, TGP, GGT, LDH, fosfatase alcalina, hematócrito e outros imunossuppressores coadministrados. Não foi detectada associação significativa entre qualquer destas variáveis com as concentrações de MPA e MPAG; no entanto, considerando o alto número de pacientes com níveis tóxicos de MPA plasmático é importante realizar o monitoramento a fim de prevenir efeitos adversos do fármaco, como diarreia, leucopenia, e a

consequente não-adesão ao tratamento. Deve ser aprofundada a investigação a respeito dos efeitos das associações de imunossuppressores e do perfil farmacogenético dos pacientes, uma vez que estes fatores podem interferir nos níveis de MPA (Staatz, 2007).

Conclusão

Não houve associação significativa entre as variáveis consideradas e as concentrações plasmáticas de MPA e MPAG; no entanto, muitos resultados apresentaram-se fora do intervalo terapêutico, indicando que deve ser investigada a possibilidade de outros possíveis interferentes, como perfil farmacogenético. A coleta de amostras não foi encerrada, uma vez que o tamanho da amostra pode ter influenciado nos resultados obtidos.

Referências

- BHATIA M, MILITANO O, JIN Z, FIGURSKI M, SHAW L, MOORE V, MORRIS E, TALLAMY B, VAN D EVAN C, AYELLO J, BAXTER-LOWE L, SATWANI P, GEORGE D, BRADLEY MB, GARVIN J, CAIRO MS: An age-dependent pharmacokinetic study of intravenous and oral micophenolate mofetil in combination with tacrolimus for GVHD prophylaxis in pediatric allogeneic stem cell transplantation recipient. *Biol Blood Marrow Transplant*, Vol. 16 (2010), pp. 333-343.
- CREMERS S, SCHOEMAKER R, SCHOLTEN E, DEN HARTIGH J, KOENIG-QUARTEL J, VAN KAN E, LEENDERT P, DE FIJTER J: Characterizing the role of enterohepatic recycling in the interactions between mycophenolate mofetil and calcineurin inhibitors in renal transplant patients by pharmacokinetic modeling. *Br J Clin Pharmacol* Vol. 60(2005),pp. 249–256.
- INDJOVA, D; KASSABOVA, L; SVINAROV, D. Simultaneous determination of mycophenolic acid and its phenolic glucuronide in human plasma using an isocratic high-performance liquid chromatography procedure. *J Chrom B*, Vol. 817 (2005),pp. 327–330.
- KNIGHT, JR; MORRIS, PJ. Does the Evidence Support the Use of Mycophenolate Mofetil Therapeutic Drug Monitoring in Clinical Practice? **A Systematic Review. Transplantation** . Vol. 5, N° 12 (2008), pp. 1675-1685.
- SHAW, LM; FIGURSKI, M; MILONE, MC; TROFE, J; BLOOM, RD. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid. *Clin J Am Nephrol*. Vol. 2, N°5 (2007),pp. 1062-1072.
- SHUM B, DUFFULL SB, TAYLOR PJ, TETT SE: Population pharmacokinetic analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients following oral administration of mycophenolate mofetil. *Br J Clin Pharmacol* Vol. 56 (2003),pp. 188–197.
- STAATZ, CE; TETT; SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. Vol. 46 (2007),pp. 13-58
- TIETZ, D.; BURTIS, C.; ASHWOOD, E.; BURNS. Burtis. Fundamentals of Clinical Chemistry. Halbourn: Elsevier. Vol 5ª Edição, 2007.
- VAN HEST R, MATHOT RA, PESCOVITZ MD, GORDON R, MAMELOK RD, VAN GELDER T: Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: A population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* Vol. 17 (2006),pp. 871–880.
- ZHANG Q; TAO Y; ZHU Y; ZHU D. Bioequivalence and Pharmacokinetic Comparison of Two Mycophenolate Mofetil Formulations in Healthy Chinese Male Volunteers: An Open-Label, Randomized-Sequence, Single-Dose, Two-Way Crossover Study. *Clin Ther*. Vol. 11, N°7 (2010),pp. 171-178.