

1. APRESENTAÇÃO DO PACIENTE

• História prévia e queixas

Paciente do sexo feminino, de 1 ano e 4 meses, que se apresenta ao hospital com urina escura, fezes claras e pele amarelada.

• História da doença presente

O nascimento ocorreu em 5 de dezembro de 2012, na 40ª semana de gestação, de parto vaginal, sem circular de cordão, bolsa íntegra, Apgar 7/8, pesando 3170 gramas, estatura de 28 cm. Ao exame inicial, após o nascimento, pode-se identificar icterícia zona I/II, alta para acompanhamento ambulatorial. Foi internada 13 dias após nascimento para realização de ultrassonografia de abdome que não visualizou a vesícula Biliar. Realizado então, Cintilografia Hepatobiliar que como conclusão mostrou a não visualização da vesícula biliar nem passagem de radiofarmaco para luz intestinal, se mostrando sugestivo de Atresia de vias biliares.

• História familiar

Filha inesperada de um casal jovem, cuja mãe tem 16 anos e o pai tem 17 anos, ambos com baixa escolaridade, sem emprego, sustentados pelos avós maternos da paciente. No momento da gravidez a mãe apresentava-se aos 15 anos de idade. Sabe-se que a mãe não fez uso de métodos anticoncepcionais, negando qualquer intercorrência durante o período pré-natal.

2. EXAME FÍSICO – ADMISSÃO HOSPITALAR

- *Laboratorial*: elevação no sangue do nível dos ácidos biliares e da bilirrubina direta no sangue (> 20% da bilirrubina total), bilirrubinúria, atividade aumentada das aminotransferases e das enzimas da colestase (fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase) e hipercolesterolemia
- Videolaparoscopia foi visualizado o fígado em más condições, cirrótico, impossível de realizar a Cirurgia de Kassai

- Ultrassonografia mostrou fígado em tamanho aumentado, vesícula biliar não-visibilizada

3. DIAGNÓSTICO e QUESTÕES

• IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA

Confirmado o diagnóstico de atresia biliar - foi feito o transplante hepático cadavérico.

• TERAPÊUTICA ESCOLHIDA E TERAPÊUTICA ALTERNATIVA

Recomenda-se como primeira linha de tratamento o uso do **Tacrolimo** (FK506) associado à **metilprednisolona**. Recomenda-se a substituição do tacrolimo por ciclosporina nos casos de intolerância ou eventos adversos.

Recomenda-se a associação de tacrolimo e prednisolona/prednisona como primeira opção de imunossupressão na fase de manutenção da imunossupressão básica. A prednisolona/prednisona pode ser retirada no prazo variável, geralmente de **três a seis meses após o transplante**. Utiliza-se no pós-operatório imediato a **metilprednisolona intravenosa e transaciona-se para prednisolona ou prednisona via oral assim que for possível**.

- A dose oral inicial é de 0,15 a 0,2 mg/kg/dia dividida em duas administrações de forma consistente. Realizar jejum uma hora antes e uma hora depois da administração do medicamento.

Tabela D – Níveis sanguíneos de Tacrolimo na Imunossupressão Primária (fase de manutenção) e na Rejeição.

Fases	Valores mínimos – máximos de níveis sanguíneos
IMUNOSSUPRESSÃO PRIMÁRIA	
Do 1º ao 14º dia	10 - 15 ng/mL
Do 15º ao 30º dia	5 - 10 ng/mL
Do 1º ao 3º mês	5 - 8 ng/mL
A partir do 3º mês	5 - 6 ng/mL
TRATAMENTO DE REJEIÇÃO	
Rejeição aguda	10 - 15 ng/mL
Rejeição crônica/conversão de ciclosporina para tacrolimo	10 - 15 ng/mL

- O tacrolimo tem estreita janela terapêutica, recomenda-se a monitorização do seu nível sérico, cuja frequência dependerá da fase do pós-operatório e do nível sérico do medicamento. Existe acentuada diferença inter e intra-indivíduo na farmacocinética. A meia-vida do medicamento em crianças é 50% inferior à dos adultos e o clareamento é 2 a 4 vezes maior; portanto as crianças necessitam de doses maiores para alcançar níveis similares de tacrolimo.
- Metilprednisolona em infusão por via intravenosa 10 mg/kg

Farmacocinética

Tacrolimus: antibiótico macrolídeo, isolada de fungos e possui efeitos supressivos semelhantes nas respostas imunes mediadas por células e humoral.

Mecanismo de ação: liga-se com alta afinidade a uma família de proteínas citoplasmáticas presentes na maioria das células: proteínas de ligação FK. O complexo fármaco-receptor liga-se específica e competitivamente e inibe a calcineurina, uma fosfatase dependente de cálcio e calmodulina. Este processo inibe a translocação de uma família de fatores de transcrição (NF-AT), levando à redução da ativação transcricional de genes de citocinas para interleucina (IL) -2, fator de necrose tumoral (TNF) -alfa, IL-3, IL-4, CD40L, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos e interferon-gama. Em última análise, a proliferação de linfócitos T é reduzida.

Absorção: oral é parcialmente absorvido no intestino delgado e tem muita variação inter/intra indivíduo. Tmax, oral, pediatric: 1 to 2 hours (extended-release capsule)

Distribuição: Protein binding: 99%, mainly albumin and alpha-1-acid glycoprotein pediatric, 2.6 L/kg; O tacrolimo se acumula principalmente no pulmão, baço, coração, rim e pâncreas.

Metabolismo: 98% to 99% no fígado, via CYP3A; 13-demethyl tacrolimus: maior e 31-demethyltacrolimus: ativo.

Excreção: Principalmente na bile; Fecal: 92.4% a 92.6% da dose recuperada. Menos de 1% renal.

Tempo de meia vida: Pediatric, 10.2 to 11.5 hours

METILPREDNISOLONA INJETÁVEL

Mecanismo de ação: Os corticosteróides regulam a expressão gênica subsequente à ligação a receptores intracelulares específicos e translocação para o núcleo. Os corticosteróides exercem uma ampla gama de efeitos fisiológicos, incluindo a modulação do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos e a manutenção da homeostase de fluidos e eletrólitos. Além disso, a fisiologia cardiovascular, imunológica, musculoesquelética, endócrina e neurológica são influenciadas pelos corticosteróides. Diminui a inflamação por supressão da migração de leucócitos polimorfonucleares e reversão do aumento da permeabilidade capilar.

Absorção: após uma dose intramuscular (IM) de 40 mg de succinato sódico de metilprednisolona a 14 voluntários masculinos, adultos e saudáveis, o pico da concentração média de 454 ng/ mL foi atingido em 1 hora. Na 12^a hora, a concentração plasmática de metilprednisolona reduziu para 31,9 ng/ mL. Nenhuma metilprednisolona foi detectada após 18 horas da administração da dose. Baseado na curva área-sob-tempo concentração, uma indicação do total do fármaco absorvido, o succinato sódico de metilprednisolona IM foi equivalente à mesma dose administrada IV. Resultados de um estudo demonstraram que o éster succinato sódico de metilprednisolona é rápida e extensivamente convertido na parte ativa da metilprednisolona após todas as vias de administração. A extensão da absorção de metilprednisolona livre após administração IV e IM foram equivalentes e significativamente maiores do que aquelas observadas após administração de solução e comprimidos orais. Uma vez que a extensão da metilprednisolona absorvida após tratamento IV e IM foi equivalente, apesar da maior quantidade de éster hemissuccinato alcançando a circulação geral após administração IV, parece que o éster é convertido no tecido após injeção IM com subsequente absorção como metilprednisolona livre.

Distribuição: a metilprednisolona é amplamente distribuída nos tecidos, atravessa a barreira hematoencefálica e é secretada no leite materno. Seu volume aparente de distribuição é de aproximadamente 1,4 L/Kg. A ligação da metilprednisolona a proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 77%.

Metabolismo: em humanos, a metilprednisolona é metabolizada no fígado a metabólitos inativos; os principais são 20 α -hidroximetilprednisolona e

20 β -hidroximetilprednisolona. O metabolismo hepático ocorre primariamente via CYP3A4. A metilprednisolona, como qualquer substrato CYP3A4, também pode ser um substrato para o transporte da proteína p-glicoproteína pelos transportadores de múltiplas drogas (ABC), influenciando na distribuição do tecido e interações com outros medicamentos.

Eliminação: a meia-vida de eliminação média para a metilprednisolona total está em uma faixa de 1,8 a 5,2 horas. Seu clearance total é de aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.

Discussão:

A população pediátrica usualmente requer doses de imunossupressores proporcionalmente maiores que as dos adultos para que os níveis sanguíneos adequados sejam atingido. As particularidades fisiológicas da criança alteram a farmacocinética dos imunossupressores, afetando sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos.

A capacidade de deglutição de cápsulas e comprimidos é variável de criança para criança, e a impossibilidade de administração às lactentes e crianças pequenas exige formulação em solução ou manipulação para a forma líquida, com risco de variação na concentração do medicamento a cada preparação. Eventualmente, as soluções orais podem ser pouco palatáveis, exigindo a utilização de sonda gástrica ou enteral para a sua administração.

As crianças transplantadas de fígado têm expectativa de uso de imunossupressores por longos períodos, com impacto no crescimento e desenvolvimento, no risco de infecções virais, bacterianas e fúngicas, no risco de neoplasias e, conseqüentemente, na adesão ao tratamento

Referências

1. SAKURAD, Karine; YASSUAKI, Rogério. FATOR SOCIAL COMO AGRAVANTE CLINICO AO ATENDIMENTO DE PACIENTE COM ATRESIA DE VIAS BILIARES: UM RELATO DE CASO BEGNINI, 2015.

2. <http://www.jped.com.br/conteudo/00-76-S187/port.asp>
3. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA
4. Up To Date: Metilprednisolona
5. Up To Date: Tacrolimus
6. Micromedex: Metilprednisolona
7. Micromedex: Tacrolimus