

Eficácia terapêutica do Tacrolimo em pacientes pós-transplante hepático com polimorfismos genéticos do citocromo P450 3A5 (CYP3A5)

Tacrolimus therapeutic efficacy in post-liver transplant patients with Cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) genetic polymorphisms

LUCAS SOARES BEZERRA¹; MARCELO ANTÔNIO OLIVEIRA SANTOS-VELOSO¹; SAULO BRUNO LOPES DE OLIVEIRA²; ANDERSON ANDRÉ PANTOJA DIAS²; ÂNGELO TELES DE CARVALHO-FILHO³; PEDRO PEREIRA GONZAGA-NETO, TCBC-PE⁴; PAULO SÉRGIO VIEIRA DE MELO²

R E S U M O

Os polimorfismos genéticos do CYP3A5 têm sido apontados enquanto fatores influenciadores na eficácia farmacológica com tacrolimo em pacientes em terapia imunossupressora no pós-transplante hepático. O presente estudo objetiva realizar uma revisão da literatura acerca da influência dos polimorfismos genéticos do citocromo P450 3A5 (CYP3A5) na eficácia terapêutica com tacrolimo em indivíduos pós-transplante hepático. Revisão da literatura. Foi utilizada a combinação dos descritores "tacrolimo", "transplante de fígado", "inibidores do citocromo P-450 CYP3A" e "polimorfismo genético", nas bases de dados: PubMed, The Cochrane Library, Scopus e Scielo, sendo avaliados apenas estudos publicados entre 2009 e 2019 em inglês, português ou espanhol. Ao todo foi feita a sumarização de seis estudos, cada um avaliando uma diferente população. Inicialmente, foram abordados os aspectos farmacológicos do tacrolimo, incluindo detalhes sobre sua farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade. Na seção seguinte, foi realizada a avaliação de estudos que tratam da relação entre os polimorfismos genéticos do CYP3A5 e a eficácia farmacológica com o tacrolimo, incluindo as especificações étnicas e as limitações gerais dos estudos. Os polimorfismos genéticos do CYP3A5 têm apontado para alterações no metabolismo do tacrolimo de acordo com um recorte étnico e populacional, com destaque para os alelos *1 e *3*3, refletindo na necessidade de ajuste de dose ou até mesmo nas taxas de rejeição do órgão.

Descritores: Tacrolimo. Transplante de Fígado. Inibidores do Citocromo P-450 CYP3A. Polimorfismo Genético.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático é considerado última linha no tratamento de diversas condições clínicas que afetam o fígado, incluindo causas colestáticas crônicas, hepatocelulares, metabólicas, vasculares e neoplásicas¹. O transplante pode ser indicado tanto para reversão de um quadro hiperagudo ou terminal, quanto para melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos².

Apesar do aumento no número de procedimentos realizados no Brasil nos últimos anos, a disponibilidade de órgãos é baixa, com uma taxa de realização de transplantes em torno de 13,2 para cada milhão de habitantes³.

Ainda assim, algumas variáveis podem influenciar no prognóstico dos indivíduos transplantados. A presença de comorbidades como diabetes *mellitus*, obesidade e idade avançada está sabidamente associada a aumento de mortalidade no pós-operatório¹.

Um fator ainda pouco considerado na prática clínica e que pode influenciar o prognóstico pós-transplante é a farmacogenética dos imunossupressores, especialmente relacionada a polimorfismos genéticos⁴⁻⁶. Os polimorfismos das enzimas que integram o citocromo P450, por exemplo, vem sendo amplamente estudados pelo fato de constituírem um possível fator de falha ou modulação da eficácia terapêutica dentre os mais diversos fármacos e patologias^{7,8}.

1 - Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica - Recife - PE - Brasil. 2 - Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo - Recife - PE - Brasil. 3 - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Serviço de Cirurgia Geral - Recife - PE - Brasil. 4 - Hospital Getúlio Vargas, Serviço de Cirurgia Geral - Recife - PE - Brasil.

Em estudos recentes, os polimorfismos genéticos do CYP3A5 têm sido apontados como importantes influenciadores na eficácia farmacológica do tacrolimo (FK506) na imunossupressão pós-transplante hepático⁴, renal⁹ e cardíaco^{10,11}. Tais polimorfismos parecem estar relacionados à regulação epigenética, apresentando variação de prevalência em diferentes populações e etnias^{4,6,7}. Ademais, não está claro qual genótipo (do doador e/ou do receptor) é determinante no mecanismo de resistência ao fármaco¹².

O tacrolimo é uma medicação imunossupressora que começou a ser utilizada na década de 90, sendo o principal substituto da ciclosporina na prevenção de rejeição de órgãos sólidos pós-transplante⁵. Seu uso tem sido cada vez mais recomendado, com estimativa de ter sido utilizado em mais de 90% nos transplantes de fígado e rim no ano de 2012⁵.

O presente estudo objetiva realizar uma revisão da literatura acerca da influência dos polimorfismos genéticos do citocromo P450 3A5 (CYP3A5) na eficácia terapêutica do tacrolimo em indivíduos pós-transplante hepático.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, seguindo a estratégia PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcome) para busca da melhor evidência médica disponível¹³. A pesquisa bibliográfica abrangeu todos os artigos publicados no período de 2009 a 2019, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Foram adotados como descritores (e seus correspondentes em inglês e espanhol): "tacrolimo", "transplante de fígado", "inibidores do citocromo P-450 CYP3A" e "polimorfismo genético", "imunossupressão", "epigenética", "farmacogenética" nas bases de dados Medline (através do PubMed), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), The Cochrane Library, a Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Scopus.

Foram excluídos estudos realizados em modelos animais e in vitro, bem como artigos do tipo relato de caso, editoriais, cartas, artigos de opinião, comentários.

Em caso de duplicidade de artigos, a partir de diferentes estratégias de busca, foi realizada a supressão dos repetidos. A inclusão dos trabalhos se deu a partir da leitura inicial dos resumos e, caso se enquadrassem no escopo da pesquisa, o texto completo era recuperado para leitura. A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi realizada em todas as etapas, sempre por dois examinadores. Discordâncias na análise dos estudos foram resolvidas por um terceiro autor.

População dos estudos (P)

Pacientes submetidos a aloenxertos hepáticos por patologias hiperagudas ou crônicas, sem limitação de idade, em uso de tacrolimo como terapia imunossupressora isolada ou combinada.

Fator prognósticos (I)

Presença de algum polimorfismo genético no citocromo P450 3A5 (CYP3A5).

Comparação (C)

Indivíduos controle, sem mutação genética relacionada ao CYP3A5.

Desfechos (O)

Foram considerados estudos que incluíssem como desfecho primário ou secundário: mortalidade geral, rejeição de órgão, necessidade de retransplante, sepse, tempo de internamento em unidade de terapia intensiva, tempo de internamento hospitalar, outras disfunções orgânicas, intolerância ao uso do tacrolimo, relação dose/concentração sérica e urinária, reativação da doença de base.

RESULTADOS

Propriedades farmacológicas do tacrolimo

O tacrolimo é um macrolídeo imunossupressor derivado do *Streptomyces tsukubaensis* que age enquanto inibidor da calcineurina¹⁴. O mecanismo de ação do tacrolimo se dá, a nível molecular, a partir de sua ligação à enzima FKBP12¹⁵. Este complexo associa-se então à calcineurina, impedindo a desfosforilação do fator nuclear T ativado e, conseqüentemente, a liberação da interleucina-2, evitando a sinalização responsável pela ativação dos linfócitos-T^{14,15}.

Trata-se de uma droga lipofílica, que apresenta metabolismo prolongado e taxa de absorção bastante variável e incompleta, com biodisponibilidade em torno de 20 a 25%^{4,6,16}. O metabolismo do tacrolimus é mediado principalmente pela ação das enzimas CYP3A5 e CYP3A4^{6,17,18}. Seu transporte é realizado através da glicoproteína-P por mecanismo de bomba de efluxo, apresentando excreção predominante pela via biliar (95%)¹⁸.

Além disso, a ligação do FKBP12 aos receptores de glicocorticoides ou da progesterona é o principal mecanismo relacionado à segurança e eficácia imunossupressora do tacrolimo^{15,16}. Tal mecanismo impede a degradação ou inativação da molécula ativa e permite sua translocação para o núcleo. Através da ligação ao DNA, a transcrição de citocinas inflamatórias é inibida, mimetizando o efeito dos corticosteroides¹⁶.

Em relação aos efeitos colaterais, o uso do tacrolimo está associado a nefrotoxicidade e neurotoxicidade¹⁶, conforme detalhado na Tabela 1.

Apesar disso, o tacrolimo é menos nefrotóxico que a ciclosporina e que esse efeito está associado a exposição por períodos prolongados e em altas doses^{19,20}. Devido a presença de fatores de confusão nos estudos que avaliam a ação da droga, a exemplo da ingesta alimentar próxima ao horário da medicação (que altera sua biodisponibilidade), presença de diarreia e questões étnicas, os estudos têm sido discordantes quanto ao real risco de lesões renais¹⁷.

Usualmente, a concentração sérica ideal do tacrolimo é objetivada em 8-12ng/mL nos três primeiros meses, com redução progressiva, chegando a 4-6ng/mL após um ano do transplante^{14,21}. Outros protocolos sugerem manutenção da concentração de 5-10ng/mL durante seis meses após o procedimento¹⁰. Entretanto, não encontramos ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia e segurança dos vários protocolos em pacientes pós-transplantados.

Alguns especialistas acreditam que concentrações séricas em torno de 2-4ng/mL possam ser utilizadas apresentando menos efeitos colaterais apesar de manutenção da eficácia farmacológica¹⁴. Entretanto, não há fortes evidências atualmente para estabelecer a dose ideal nesses pacientes.

Os polimorfismos do CYP3A5 e a eficácia do tacrolimo

A CYP3A5 é a principal enzima responsável pelo metabolismo do tacrolimo¹¹, estando presente no tecido hepático e no intestino delgado^{6,11,18}. Devido a isto, a expressão enzimática do CYP3A5 em ambos os sítios influencia na farmacocinética do tacrolimo²².

Tabela 1. Principais lesões histológicas renais associadas ao uso do tacrolimo^{17,19}.

Lesões agudas	Lesões crônicas
Arteriopatia aguda	Fibrose de cápsula glomerular
Microangiopatia trombótica	Fibrose intersticial e atrofia tubular
Vacuolização tubular	Glomeruloesclerose global ou segmentar focal
	Hialinização arteriolar medial

A distribuição genotípica do *CYP3A5* está fortemente relacionada à etnia⁴, conforme detalhado na Tabela 2. Estima-se que cerca de 82-95% dos europeus, 85% dos japoneses, 67% dos chineses e 14-33% dos pacientes da África Subsaariana não expressam o gene *CYP3A5*3*¹¹. Dessa forma, indivíduos afrodescendentes tendem a ser mais comumente considerados metabolizadores intermediários ou normais em relação aos caucasianos⁴. Isso significa que o primeiro grupo tenderia a ter uma melhor resposta farmacológica e com menos necessidade de ajuste de dosagem que o segundo grupo, que tenderia a apresentar mais indivíduos com metabolismo ultra-rápido (precisando de doses mais elevadas, podendo chegar a uma a duas vezes superior à padrão²³) ou pobre (com níveis plasmáticos maiores de FK506 e sofrendo mais com os efeitos colaterais da droga)^{4,24}.

Usualmente, indivíduos homozigóticos *CYP3A5*1*1* tendem a ser metabolizadores normais, diferente dos homozigóticos *CYP3A5*3*3*, *CYP3A5*6*6*, e *CYP3A5*7*7*, que tendem a apresentar metabolismo pobre^{6,24}. Em estudo com 131 húngaros pós-transplante hepático²⁵, o genótipo *CYP3A5*3*3* foi responsável por 80,92% da amostra, e dentre todas as variantes alélicas do *CYP3A5*, 39,6% era de metabolizadores pobres contra 14,1% de metabolizadores ultrarrápidos e 46,3% dos normais. Em estudo italiano²⁶, a incidência do genótipo *CYP3A5*3*3* também foi similar, estando presente em 84,9%, e avaliando-se apenas o genótipo **3* a taxa chegou a 93% da amostra.

Em estudo desenvolvido com 51 adultos chineses três meses após transplante hepático, foi encontrada concentração de dose do tacrolimo menor nos indivíduos com alelo *CYP3A5*1* do que aqueles com o alelo

*CYP3A5*3*3*¹². Além disso, percebeu-se que a variação alélica de ambos, doador e receptor, influenciam nos níveis de tacrolimo. A sumarização dos estudos encontra-se descrita na Tabela 3.

Em população japonesa de 410 pacientes pós-transplante hepático²⁷, ao avaliar a ocorrência de rejeição aguda entre o 14º e 23º dias do pós-operatório, considerando a enzima *CYP3A5* presente no intestino a partir de biópsia, não foi encontrada significância estatística naqueles pacientes com compatibilidade ABO (11,5% *CYP3A5*1* versus 7,4% *CYP3A5*3*3*). Por outro lado, quando a avaliação foi realizada com cinco semanas do pós-operatório, aqueles com o *CYP3A5*1* tiveram maior taxa de rejeição aguda em relação aos com alelo *CYP3A5*3*3* (14,5 versus 5,7%), além da relação dose/concentração ter se mostrado maior no segundo grupo.

Uesugi *et al.*²⁷ também apontaram para um aumento no risco de rejeição, neste caso entre 14 e 23 dias após pós-transplante hepático, principalmente no *CYP3A5*1* (14,5% versus 5,7% *CYP3A5*3*3*).

O tempo de aferição dos níveis de tacrolimo após transplante hepático também deve ser considerado. Após três meses de tratamento, os portadores do genótipo *CYP3A5*1* apresentaram maiores doses de tacrolimo do que aqueles com o *CYP3A5*3* em estudo chinês¹², bem como em estudo italiano²⁶, estando neste último o nível de *CYP3A5*1* também aumentado no sexto mês.

No Brasil, apesar da deficiência de estudos que avaliem a relação entre os polimorfismos do *CYP3A5* e o uso do tacrolimo, em revisão sistemática desenvolvida por Rodrigues-Soares *et al.*²³, verificou-se que na soma dos alelos *CYP3A5*3*, *CYP3A5*6* e *CYP3A5*7*, a população negra apresentou maior frequência. A exceção foi para o alelo *CYP3A5*3*, mais frequente na população branca.

Tabela 2. Principais alelos do *CYP3A5* em indivíduos pós-transplante hepático em diferentes países e etnias.

Estudo	Amostra	País	Etnia	Principal alelo
Wang <i>et al.</i> ¹² , 2015	51	China	Asiática	*3/*3
Ji <i>et al.</i> ¹⁸ , 2018	58	Coreia	Asiática	*1/*3
Uesugi <i>et al.</i> ²⁷ , 2014	407	Japão	Asiática	*1
Monostory <i>et al.</i> ²⁵ , 2015	131	Hungria	Caucasiana	*3/*3
Gerárd <i>et al.</i> ²⁸ , 2014	66	França	Causiana	*3/*3
Buendía <i>et al.</i> ²² , 2015	24	Argentina	-	*1
Provenzani <i>et al.</i> ²⁶ , 2011	51	Itália	Caucasiana	*3/*3

Tabela 3. Sumário dos estudos avaliando relação entre polimorfismos do CYP3A5 e o uso de tacrolimo no período pós-transplante hepático.

Estudo	N	País	Medida	Tempo de medida após transplante	Principais resultados
Wang <i>et al.</i> ¹² , 2015	51	China	Relação D/C	Três meses	A relação D/C do tacrolimo em pacientes com o alelo CYP3A5*1 foi menor que dentre os com o alelo CYP3A5*3/*3
Uesugi <i>et al.</i> ²⁷ , 2014	407	Japão	Relação D/C	Cinco semanas	O nível sérico do tacrolimo foi afetado pelo polimorfismo do CYP3A5*3 no fígado após o 14º dia de pós-operatório. O alelo CYP3A5*1 foi associado a maior taxa de rejeição em comparação com o CYP3A5*3/*3 (14,5% versus 5,7%).
Monostory <i>et al.</i> ²⁵ , 2015	131	Hungria	Relação D/C, nível ng/mL	-	Receptores metabolizadores ultrarrápidos carregando ao menos uma cópia funcional do CYP3A5*1 necessitaram de um aumento de aproximadamente 100% da dose inicial do tacrolimo para alcançar as concentrações sanguíneas esperadas.
Gerárd <i>et al.</i> ²⁸ , 2014.	66	França	Nível ng/mL	-	A ordem de fatores influenciadores na concentração do tacrolimo foram: fração plasmática não-ligada do tacrolimo, clearance intrínseco, genótipo CYP3A5 do doador, peso e hematócrito.
Buendía <i>et al.</i> ²² , 2015	24	Argentina	Nível ng/mL	Até seis meses	A dose do tacrolimo foi maior nos indivíduos que expressam o gene CYP3A5 em comparação com os que não o expressam.
Provenzani <i>et al.</i> ²⁶ , 2011	51	Itália	Nível ng/mL	Um mês, três meses e seis meses	Os níveis sanguíneos de tacrolimo, após três e seis meses, necessitaram do aumento de dose para atingir a concentração necessária naqueles que possuíam ao menos um alelo *1 em comparação com os homozigóticos *3*3.

Abreviações: D/C, Dose/Concentração; N, Amostra.

Limitações dos estudos

A maioria dos estudos apontou para um importante papel dos polimorfismos do CYP3A5 diante dos mecanismos de resistência à terapia com tacrolimo nos pacientes pós-transplante hepático. Apesar disso, podemos apontar algumas limitações dos estudos avaliados, como baixo tamanho amostral, a falta de especificação de dose e tempo de tratamento e o fato de todos utilizarem amostra de conveniência. Além disso, podemos notar o uso de métodos heterogêneos para avaliação da concentração da dose do tacrolimo no pós-operatório e a não descrição da coexistência de comorbidades que também podem influenciar na alteração da absorção e metabolismo do fármaco.

CONCLUSÃO

Os polimorfismos genéticos do CYP3A5 parecem estar associados a alterações na biodisponibilidade e velocidade de metabolização do tacrolimo em pacientes pós-transplante hepático. Não há evidências fortes disponíveis sobre a influência desses polimorfismos na segurança, eficácia terapêutica e prognóstico nesses pacientes.

Dessa forma, o estudo genético em pacientes em uso do tacrolimo como terapia imunossupressora não deve ser realizado rotineiramente ou ser utilizado isoladamente como parâmetro para ajuste da terapia.

ABSTRACT

*Genetic polymorphisms of CYP3A5 have been pointed out as factors that influence tacrolimus immunosuppressive efficacy in post liver transplant patients. This study aims to review the literature on the influence of cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) genetic polymorphisms of tacrolimus in post-liver transplant patients. This study is a literature review. A combination of the descriptors "tacrolimus", "liver transplant", "cytochrome P-450 CYP3A inhibitors" and "genetic polymorphism" were used in the databases PubMed, Cochrane Library, Scopus and Scielo, being evaluated only studies between 2009 and 2019 in English, Portuguese or Spanish. A total of six studies, each from a different population were summarized. Initially, the pharmacological aspects of tacrolimus were discussed, including details on its pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity. After that, we analyzed the studies that correlate CYP3A5 genetic polymorphisms and tacrolimus efficacy, including the ethnical specifications and the general limitations of the studies. The CYP3A5 polymorphisms have pointed to alterations in the metabolism of tacrolimus according to the ethnic and populational genotype, specially the *1 and *3*3 alleles, reflecting in the need for dose adjustment and also in post liver transplant rejection.*

Headings: Tacrolimus. Liver Transplantation. Cytochrome P-450 CYP3A Inhibitors. Polymorphism, Genetic.

REFERÊNCIAS

1. Silva Jr OC, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pacheco E, Ramalho FS, Dal Sasso K, et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. Acta Cir Bras. 2002;17(suppl 3):83-91.
2. Aguiar MIF, Braga VAB, Garcia JHP, Lima CA, Almeida PC, Souza AMA, et al. Quality of life in liver transplant recipients and the influence of sociodemographic factors. Rev Esc Enferm USP. 2016;50(3):411-8.
3. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. Einstein (Sao Paulo). 2015;13(1):149-52.
4. Campagne O, Mager DE, Tornatore KM. Population pharmacokinetics of tacrolimus in transplant recipients: what did we learn about sources of interindividual variabilities? J Clin Pharmacol. 2018;59(3):309-25.
5. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics of once-daily tacrolimus in solid-organ transplant patients. Clin Pharmacokinet. 2015;54(10):993-1025.
6. Emoto C, Johnson TN, Hahn D, Christians U, Alloway RR, Vinks AA, et al. A theoretical physiologically-based pharmacokinetic approach to ascertain covariates explaining the large interpatient variability in tacrolimus disposition. CPT: Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8(5):273-84.

7. Deng R, Liao Y, Li Y, Tang J. Association of CYP3A5, CYP2C8, and ABCB1 polymorphisms with early renal injury in Chinese liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Transplant Proc.* 2018; 50(10):3258-65.
8. Bezerra LS, Santos-Veloso MAO, Bezerra Junior NS, Fonseca LC, Sales WLA. Impacts of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genetic polymorphism in Tamoxifen therapy for breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(12):794-9.
9. Zong YP, Wang ZJ, Zhou WL, Zhou WM, Ma TL, Huang ZK, et al. Effects of CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric kidney transplantation: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *World J Pediatr.* 2017;13(5):421-6.
10. Baker WL, Steiger S, Martin S, Patel N, Radojevic J, Darsaklis K, et al. Association between time-in-therapeutic Tacrolimus Range and early rejection after heart transplant. *Pharmacotherapy.* 2019;39(5):609-13.
11. Tanzi MG, Undre N, Keirns J, Fitzsimmons WE, Brown M, First MR. Pharmacokinetics of prolonged-release tacrolimus and implications for use in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2016;30(8):901-11.
12. Wang L, Liu LH, Tong WH, Wang MX, Lu SC. Effect of CYP3A5 gene polymorphisms on tacrolimus concentration/dosage ratio in adult liver transplant patients. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):15148-57.
13. Franco JVA, Arancibia M, Simancas-Racines D, Madrid E. Syntheses of biomedical information: narrative reviews, systematic reviews and emerging formats. *Medwave.* 2018;18(7):e7354.
14. Kalt DA. Tacrolimus: a review of laboratory detection methods and indications for use. *Lab Med.* 2017;48(4):e62-e65.
15. Colucci S, Pagani A, Pettinato M, Artuso I, Nai A, Camaschella C, et al. The immunophilin FKBP12 inhibits hepcidin expression by binding the BMP type I receptor ALK2 in hepatocytes. *Blood.* 2017;130(19):2111-20.
16. Garcia SC, Lopes LS, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab.* 2005;40(6):393-401.
17. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: A review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):602-12.
18. Ji E, Kim MG, Oh JM. CYP3A5 genotype-based model to predict tacrolimus dosage in the early postoperative period after living donor liver transplantation. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2119-26.
19. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):481-508.
20. Ekberg H, Bernasconi C, Nöldeke J, Yussim A, Mjörnstedt L, Erken U, et al. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):2004-10.
21. Seibert SR, Schladt DP, Wu B, Guan W, Dorr C, Rimmel RP, et al. Tacrolimus trough and dose intra-patient variability and CYP3A5 genotype: effects on acute rejection and graft failure in European American and African American kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2018;32(12):e13424.
22. Buendía JA, Otamendi E, Kravetz MC, Cairo F, Ruf A, Davila M, et al. Combinational effect of CYP3A5 and MDR-1 polymorphisms on Tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant patients. *Exp Clin Transplant.* 2015;13(5):441-8.
23. Rodrigues-Soares F, Kehdy FSG, Sampaio-Coelho J, Andrade PXC, Céspedes-Garro C, Zolini C, et al. Genetic structure of pharmacogenetic biomarkers in Brazil inferred from a systematic review and population-based cohorts: a RIBEF/EPIGEN-Brazil initiative. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(6):749-59.
24. Hendijani F, Azarpira N, Kaviani M. Effect of CYP3A5*1 expression on tacrolimus required dose after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2018;32(8):e13306.

25. Monostory K, Tóth K, Kiss Á, Háfra E, Csikány N, Paulik J, et al. Personalizing initial calcineurin inhibitor dosing by adjusting to donor CYP3A- status in liver transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1429-37.
26. Provenzani A, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Poma P, Vizzini G, Salis P, et al. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and other factors on tacrolimus dosing in Caucasian liver and kidney transplant patients. *Int J Mol Med*. 2011;28(6):1093-102.
27. Uesugi M, Kikuchi M, Shinke H, Omura T, Yonezawa A, Matsubara K, et al. Impact of cytochrome P450 3A5 polymorphism in graft livers on the frequency of acute cellular rejection in living- donor liver transplantation. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(7):356-66.
28. Gérard C, Stocco J, Hulin A, Blanchet B, Verstuyft C, Durand F, et al. Determination of the most influential sources of variability in tacrolimus trough blood concentrations in adult liver transplant recipients: a bottom-up approach. *AAPS J*. 2014;16(3):379-91.

Recebido em: 14/10/2019

Aceito para publicação em: 31/12/2019

Conflito de interesses: Não

Fonte de financiamento: Não

Endereço para correspondência:

Lucas Soares Bezerra

E-mail: lucassbezerra@gmail.com

