



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA FILIPA SOARES CORREIA

Transplantes de Córnea de Alto Risco – Prevenção de Rejeições

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANDREIA DE FARIA MARTINS ROSA

DOUTORA JOANA CATARINA QUADROS BEBIANO DA PROVIDÊNCIA E COSTA

DATA

NOVEMBRO/2019

Transplantes de Córnea de Alto Risco – Prevenção de Rejeições

Ana Filipa Correia¹, Joana Providência², Andreia Rosa^{1,2}

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.
2. Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Morada profissional do Orientador: Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Mota Pinto, Coimbra.

E-mail do Orientador: andreia.rosa@gmail.com

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSSÃO.....	20
CONCLUSÃO.....	23
AGRADECIMENTOS.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

RESUMO

Introdução: Os transplantes de córnea de alto risco apresentam taxas de rejeição mais elevadas e precoces devido à perda do “*privilégio imunológico*” habitualmente presente em doentes submetidos a transplante de córnea. Não havendo atualmente consenso sobre qual o melhor esquema imunossupressor a utilizar nestes casos, avaliámos o impacto do tacrolimus tópico na sobrevida do transplante, quando adicionado ao esquema terapêutico previamente utilizado no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Métodos: Analisámos de forma observacional e retrospectiva o pós-operatório do transplante de córnea em doentes considerados de alto risco submetidos a esquema imunossupressor com recurso ao tacrolimus pomada oftálmica 0.2mg/g 2id. Os doentes foram classificados como alto risco caso tivessem sido submetidos a transplante de córnea prévio e apresentassem dois ou mais quadrantes do estroma da córnea com neovascularização. A informação foi obtida através dos registos clínicos relativos às consultas de pré e pós-operatório. O grupo de controlo foi constituído pelo mesmo grupo de doentes, considerando os dados relativos ao transplante de córnea realizado previamente ao transplante em estudo, no qual não foi adicionado tacrolimus ao esquema de imunossupressão. Desta forma, a comparação foi feita entre o transplante anterior, sem adição de tacrolimus, e o transplante atual (com tacrolimus) no mesmo grupo de doentes.

Resultados: A amostra foi constituída por 16 doentes, 8 do género masculino e 8 do género feminino, sendo a idade média de $62,94 \pm 18,50$ anos (média \pm desvio-padrão). Durante um *follow up* de $20,00 \pm 9,83$ meses (mediana \pm desvio-padrão), cerca de 18,8% dos doentes em estudo apresentaram rejeição do transplante, comparativamente a 100% dos doentes no grupo controlo, durante o follow up de $14,00 \pm 50,33$ meses (mediana \pm desvio-padrão).

Discussão: Estudos anteriores revelam taxas de sobrevida dos transplantes de córnea de alto risco inferiores a 35% aos 10 anos e sem melhoria destes valores ao longo das últimas décadas. A nossa análise revelou uma melhoria da sobrevida dos transplantes de córnea de alto risco caso com a adição do tacrolimus tópico pomada oftálmica ao esquema terapêutico convencional, baseado em corticosteroides tópicos.

Conclusão: O tacrolimus tópico revelou-se seguro e eficaz no prolongamento da sobrevida do transplante em doentes de alto risco.

PALAVRAS-CHAVE: Tacrolimus; Imunossupressão; Transplante de Córnea;
Rejeição de Transplante; FK506

ABSTRACT

Purpose: High-risk corneal grafts have high levels of rejection because they lose their “*immunological privilege*”. Nowadays there is no consensus of which immunosuppression should be used, so we studied how topical tacrolimus ointment could help prevent rejection in these cases, when added to the previous immunosuppression regimen on the Ophthalmological Department of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Methods: We retrospectively analyzed the post-operative time in high-risk patients who used an immunosuppression regimen with topical tacrolimus ointment 0.2mg/g twice a day. The information was gathered from the clinical files. Patients were considered high risk if they had history of previous graft rejection and at least two quadrants of stromal neovascularization. The controls were previous grafts in the same group of patients.

Results: We studied 16 patients, 8 males and 8 females, with a media age of $62,94 \pm 18,50$ years (media \pm standard deviation). During a follow-up of $20,00 \pm 9,83$ months (median \pm standard deviation), about 18,8% of patients in the study group experienced transplant rejection, compared to 100% of patients in the control group. The median follow-up of the control group (previous transplant without tacrolimus) was $14,00 \pm 50,33$ months (median \pm standard deviation).

Discussion: Previous studies showed survival rates less than 35% at 10 years, with no improvement of these values during the last decades. Our study showed that topical tacrolimus ointment increases the survival rate of the graft if added to the previous topical steroid regimen.

Conclusion: Topical tacrolimus ointment is safe and effective in prolonging graft survival in high-risk patients.

KEYWORDS: Tacrolimus; Immunosuppression; Corneal Transplantation; Graft Rejection; FK506

INTRODUÇÃO

Os transplantes de córnea são um dos transplantes mais realizados mundialmente [1], sendo que em Portugal, em 2018, efetuaram-se 922 transplantes de córnea [3].

Este tecido, ao possuir “*privilégio imunológico*” [4] permite elevadas taxas de sobrevida em casos de baixo risco (90% após o primeiro ano e de 55% após quinze anos) [6]. A perda desse privilégio nos casos de alto risco [4] diminui as taxas de sobrevida para 35% aos 10 anos, sem melhoria destes valores ao longo das últimas décadas [7], sendo estes resultados inferiores quando comparados com as taxas de sobrevida da transplantação cardíaca, renal e hepática. [7].

Têm sido descritos vários fatores associados ao aumento do risco de rejeição [8, 9, 16]. Consideram-se córneas de alto risco caso tenham ≥ 2 quadrantes com neovascularização ou haja antecedentes de rejeição de transplante prévio [4]. A incidência de rejeição é tanto maior quanto maior o número de quadrantes com neovasos, o número de neovasos e o número de transplantes de córnea prévios no mesmo olho [4].

Sendo a rejeição imunológica a principal causa da falência dos transplantes nos doentes de alto risco, é necessário recorrer a imunossupressão tópica e/ou sistémica [8].

O esquema imunossupressor habitual nos transplantes de córnea tem como base a corticoterapia tópica, embora o seu uso crónico seja associado ao aparecimento de efeitos adversos como a hipertensão intraocular ou o desenvolvimento de catarata [5, 16]. Outras alternativas têm vindo a ser estudadas, porém não tem sido demonstrada uma eficácia significativa quando utilizados topicamente e, quando utilizados via oral, o seu benefício não é superior aos efeitos adversos observados.

O tacrolimus, também designado por FK506, é um imunossupressor recente que é obtido a partir da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* [11], tendo sido isolado pela primeira vez em 1984 [12, 16]. Farmacologicamente suprime a produção de linfócitos T, dos recetores de interleucina-2 e de células T citotóxicas [11], reduzindo as citocinas pró-inflamatórias [13]. Tem sido utilizado sistemicamente em diversos transplantes na redução de rejeições [13] e a sua formulação tópica foi lançada para o tratamento da dermatite atópica [5, 16]. Essa formulação é atualmente utilizada, de forma *off-label*, na prevenção de rejeição dos transplantes de córnea [8] e no tratamento de outras patologias oftalmológicas [5-6, 13].

O seu uso sistémico está associado a efeitos secundários como diarreia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e neurotoxicidade [11], sendo a hipertensão arterial o mais comum [6].

Quando administrado topicamente por via ocular demonstra elevados valores de concentração na córnea e uma boa distribuição no humor aquoso, sem deteção na corrente sanguínea [5, 16], diminuindo assim o aparecimento e a severidade dos efeitos adversos sistémicos [11, 16]. Alguns dos sinais e sintomas que podem ocorrer devido à sua utilização são cefaleias, febre, dores musculares e prurido ocular, embora seja, no geral, bem tolerado [15, 16]. O seu uso a longo prazo não está descrito, havendo casos raros de malignidade relacionados com o seu uso dermatológico, contudo sem evidência quando usado via ocular [14, 15].

Não havendo consenso sobre o melhor imunossupressor a utilizar nos transplantes de córnea de alto risco, avaliou-se o impacto do tacrolimus tópico na sobrevida do transplante quando adicionado ao esquema terapêutico previamente utilizado no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Com este esquema terapêutico pretendeu-se administrar um potente inibidor da calcineurina no exato local onde é necessário, reduzindo os efeitos secundários sistémicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo sobre uma amostra de 16 doentes, submetidos a transplante de córnea considerado de alto risco, no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Ao esquema imunossupressor pós-operatório prescrito, que segundo o protocolo do CHUC é habitualmente constituído por colírio de dexametasona 0.1mg/ml 6 vezes por dia, foi adicionado tacrolimus pomada oftálmica 0.2mg/g administrado duas vezes por dia.

Os dados foram colhidos através da consulta de processos clínicos e posteriormente anonimizados.

Critérios de alto risco:

Considerou-se que os doentes eram de alto risco caso cumprissem um dos seguintes critérios: história de transplante de córnea prévio e presença de neovascularização em ≥ 2 quadrantes do estroma da córnea.

Rejeição e falência do transplante:

Os episódios de rejeição são caracterizados clinicamente pela diminuição da transparência parcial ou total das camadas da córnea, podendo ser associada a edema da córnea, reação da câmara anterior leve a moderada, infiltrados subepiteliais ou precipitados queráticos [5, 10]. Geralmente estes episódios de rejeição são controlados com aumento da frequência de administração de corticoide tópico ou oral, contudo, caso não haja resposta, pode culminar em rejeição definitiva [5]. Considerou-se assim que havia falência do transplante caso os episódios de rejeição fossem refratários ao tratamento médico.

Seleção da amostra:

Para o grupo de participantes selecionaram-se consecutivamente doentes propostos para transplante de córnea considerado de alto risco e que iniciaram tratamento imunossupressor no período de pós-operatório com tacrolimus pomada oftálmica 0.2mg/g 2id.

O grupo de controlo foi constituído pelo mesmo grupo de doentes, considerando-se informação clínica relativa a um transplante de córnea anterior, no mesmo doente,

sem tacrolimus no seu esquema terapêutico, tendo culminado em falência e, subsequentemente, num novo transplante.

Sendo o objetivo do estudo a comparação da sobrevida de um transplante que sofreu rejeição refratária ao tratamento médico com a sobrevida de um transplante posterior no mesmo olho, o facto de avaliarmos o mesmo grupo de doentes em dois momentos diferentes permite manter as características clínicas semelhantes entre o grupo em estudo e o grupo controlo, e assim avaliar melhor o efeito do tacrolimus na sobrevida do mesmo. Salienta-se ainda o facto de a relação entre a sobrevida de um transplante ser inversamente proporcional ao número de transplantes realizados, indicando que o grupo de estudo tenha um fator de risco adicional à rejeição do transplante em comparação com o grupo controlo.

Parâmetros analisados:

Avaliou-se o género dos doentes, a idade aquando da realização dos transplantes, a modalidade de transplante realizado e qual o olho transplantado.

Analisou-se ainda qual a doença de base que levou ao transplante (queratite por *Herpes simplex*, queratopatia bolhosa, queratocone, leucoma, trauma, infeção não provocada por *Herpes simplex*), o número de quadrantes com neovascularização, o status da lente intraocular, o número de transplantes prévios, glaucoma, uveíte e transfusões sanguíneas. Estes fatores foram utilizados para calcular o score de risco proposto por *Hicks* [18], em que cada fator tem uma pontuação dependendo do seu nível, sendo esses valores decididos de acordo com a probabilidade de sobrevida do transplante no primeiro ano, obtidos através dos dados do Australian Corneal Graft Registry [18]. O score total foi calculado com recurso a uma folha de cálculo representada na **tabela 1** [18].

A existência de sinéquias anteriores e de queimadura química foram também avaliadas.

Relativamente ao tratamento obteve-se informação sobre a duração do *follow up* se o transplante apresentava ou não sinais de rejeição durante o período de *follow up*, se em caso de existirem sinais de rejeição esta foi revertida com tratamento tópico, evidência de efeitos secundários sistémicos e locais ao tacrolimus pomada oftálmica, se houve falência do transplante e, se afirmativo, quantos meses após o transplante ocorreu.

Os “*end points*” considerados foram a falência definitiva do transplante, morte ou descontinuação da terapêutica por efeitos secundários.

Análise Estatística:

A simetria das diversas variáveis foi avaliada através do coeficiente de Skewness. Para a normalidade utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk, com um intervalo de confiança de 95%.

Para as variáveis nominais de duas amostras independentes utilizou-se o Teste Exato de Fisher, uma vez que a amostra era reduzida ($n < 20$). Nas variáveis contínuas não paramétricas recorreu-se ao teste de Mann-Whitney e nas variáveis contínuas paramétricas o teste t student para amostras independentes. A análise da sobrevida realizou-se através do teste de Kaplan-Meier e a comparação da sobrevivência dos dois momentos em estudo foi realizada através do teste Log-rank.

Foi considerada uma diferença estatisticamente significativa para níveis de significância inferiores a 0,05 ($p < 0,05$).

A análise estatística foi realizada através do programa Statistical Package for Social Sciences, versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Tabela 1 – Score de Risco proposto por Hicks [18]

Fatores presentes previamente ao transplante	Pontuação
Doença de base	
Queratocone	0
Queratopatia Bolhosa	1
Distrofia Corneana	0
HSV	1
Cicatriz não HSV	1
Úlcera não HSV	4
Trauma	2
Infeção não HSV	5
Quadrantes com neovascularização	
0	1
1	2
2	2
3	3
4	4
Status da lente	
Afaquia, sem intenção de colocação de LIO	3
Faquia pré e pós	1
Colocar/recolocar LIO no transplante	1
Sem alterações de LIO	2
Número de transplantes de córnea prévios	
0	1
1	3
2	4
3	5
≥ 4	6
Glaucoma prévio ao procedimento	
Sem história de elevação da PIO	1
História de elevação da PIO, controlada	3
Elevação da PIO persistente	3
Uveíte	
Nunca	0
Episódios anteriores	1
Inflamação na atualidade	3
Inflamação na atualidade e no passado	3
Transfusões sanguíneas	
Nunca	1
Transfusões prévias	2

HSV – queratite por *Herpes Simplex*; LIO – lente intraocular; PIO – pressão intraocular

RESULTADOS

Caracterização da amostra

A amostra foi constituída por 16 doentes, 8 do género masculino e 8 do género feminino. A idade média dos doentes era de $62,94 \pm 18,50$ (anos \pm desvio-padrão), sendo que 15 dos transplantes foram queratoplastias penetrantes e 1 transplante foi pela técnica DSAEK. Do total de transplantes, 9 foram no olho esquerdo e 7 no olho direito. Os dados epidemiológicos encontram-se caracterizados na **tabela 2**.

Tabela 2 - Caracterização epidemiológica da amostra em estudo.

Número de doentes		16 (100%)
Género	Masculino	8 (50%)
	Feminino	8 (50%)
Idade (anos)	Média	62,94
	Máximo	92
	Mínimo	25
	Desvio-padrão	18,50
Técnica de transplante	QP	15 (93,8%)
	DSAEK	1 (6,3%)
Olho	OE	9 (56,3%)
	OD	7 (43,8%)

p – nível de significância; QP – queratoplastia penetrante; DSAEK – Descemet stripping endothelial keratoplasty; OE – olho esquerdo; OD – olho direito.

A doença de base e outras condições avaliadas foram caracterizadas na **tabela 3**. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois momentos avaliados, com exceção do número de transplantes prévios ($p=0,001$), sendo a mediana de transplantes prévios de $1,00 \pm 0,95$ no grupo de estudo e de $0,00 \pm 0,88$ no grupo de controlo.

Tabela 3 - Doença de base e outras condições avaliadas.

Doença de base		Com tacrolimus	Controlo	p
Queratocone		5 (31,3%)	5 (31,3%)	1,000
Queratopatia bolhosa		8 (50%)	8 (50%)	1,000
Distrofia da córnea		0 (0%)	0	-
HSV		2 (12,5%)	2 (12,5%)	1,000
Cicatriz não HSV		1 (6,3%)	1 (6,3%)	1,000
Úlcera não HSV		0 (0%)	2 (12,5%)	0,484
Infeção não HSV		1 (6,3%)	1 (6,3%)	1,000
Trauma		2 (12,5%)	2 (12,5%)	1,000
Outras condições				
Glaucoma		6 (37,5%)	6 (37,5%)	0,935
Uveíte		1 (6,3%)	1 (6,3%)	1,000
Transfusões sanguíneas		0 (0%)	0 (0%)	-
Queimadura química		1 (6,3%)	1 (6,3%)	1,000
Sinéquias anteriores		3 (18,8%)	2 (12,5%)	1,000
Status da LIO	Mediana	1,00	1,00	1,000
	Máximo	3	3	
	Mínimo	1	1	
	Desvio-padrão	0,63	0,63	
Quadrantes com neovascularização	Mediana	2,00	2,00	1,000
	Máximo	4	4	
	Mínimo	0	0	
	Desvio-padrão	1,36	1,36	
Transplantes Prévios	Mediana	1,00	0,00	0,001
	Máximo	4	3	
	Mínimo	1	0	
	Desvio-padrão	0,95	0,88	
Score de risco	Média	12,63	11,13	0,961
	Máximo	18	17	
	Mínimo	8	5	
	Desvio-padrão	2,71	2,73	

HSV – *Herpes simplex*; LIO – lente intraocular.

Os aspetos relacionados com a terapêutica e falência do transplante foram descritos na **tabela 4**. A córnea não apresentou evidência de rejeição no último *follow up* em 13 transplantes com tacrolimus e em 0 transplantes sem tacrolimus ($p=0,000$). Quanto à falência do transplante ocorreram 3 casos no grupo de estudo e 16 no grupo de controlo ($p=0,000$).

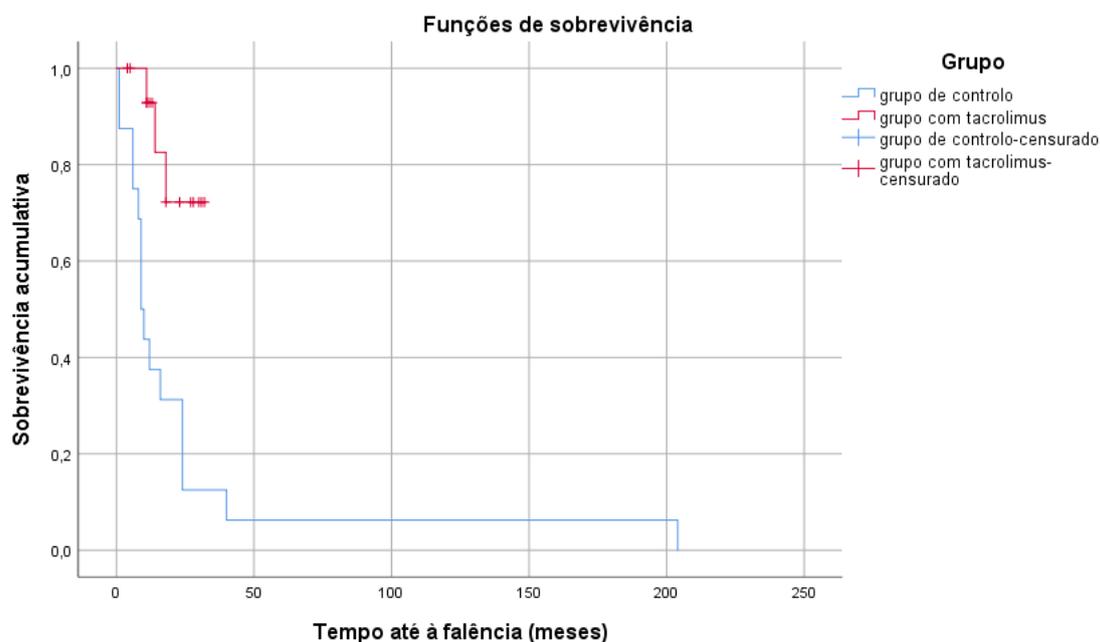
Tabela 4 - Dados sobre a terapêutica e falência do transplante.

Terapêutica		Com tacrolimus	Controlo	p
Duração do follow up (meses)	Mediana	20,00	14,00	0,180
	Máximo	46	206	
	Mínimo	10	1	
	Desvio-padrão	9,83	50,33	
Córnea sem rejeição (último follow up)		13 (81,3%)	0 (0%)	0,000
Falência		3 (18,8%)	16 (100%)	0,000
Tempo até à falência (meses)	Mediana	14,00	9,50	0,500
	Máximo	18	204	
	Mínimo	11	1	
	Desvio-padrão	3,51	48,77	
Efeitos adversos ao tacrolimus		0 (0%)	-	-

Análise da sobrevida:

A análise da sobrevida do transplante nos dois momentos de avaliação da amostra é demonstrada no gráfico da **figura 1**. Os doentes submetidos a tratamento com tacrolimus demonstraram um aumento estatisticamente significativo da sobrevida do transplante ($p=0,001$).

Figura 1 – Análise da sobrevida do transplante nos dois momentos (com tacrolimus e sem tacrolimus).



Censurado: casos em que não ocorreu falência do transplante.

A tabela de sobrevivência encontra-se representada na **tabela 5**. No grupo controlo, $50,0 \pm 12,5$ % dos doentes tinham rejeitado o transplante aos 8 meses de *follow up*. No transplante em que o tacrolimus foi adicionado verificou-se que aos 8 meses, $82,5 \pm 11,5$ % não tinham rejeitado o transplante.

Tabela 5 - Tabela de sobrevivência

Tabela de sobrevivência							
Grupo	Meses	Status	Proporção cumulativa		N de eventos cumulativos	N de casos restantes	
			Estimativa	Desvio-padrão			
Controlo	1	1,000	sim	.	.	1	15
	2	1,000	sim	,875	,083	2	14
	3	6,000	sim	.	.	3	13
	4	6,000	sim	,750	,108	4	12
	5	8,000	sim	,688	,116	5	11
	6	9,000	sim	.	.	6	10
	7	9,000	sim	.	.	7	9
	8	9,000	sim	,500	,125	8	8
	9	10,000	sim	,438	,124	9	7
	10	12,000	sim	,375	,121	10	6
	11	16,000	sim	,313	,116	11	5
	12	24,000	sim	.	.	12	4
	13	24,000	sim	.	.	13	3
	14	24,000	sim	,125	,083	14	2
	15	40,000	sim	,063	,061	15	1
	16	204,000	sim	,000	,000	16	0
Com tacrolimus	1	4,000	não	.	.	0	15
	2	5,000	não	.	.	0	14
	3	11,000	sim	,929	,069	1	13
	4	11,000	não	.	.	1	12
	5	11,000	não	.	.	1	11
	6	12,000	não	.	.	1	10
	7	13,000	não	.	.	1	9
	8	14,000	sim	,825	,115	2	8
	9	18,000	sim	,722	,139	3	7
	10	18,000	não	.	.	3	6
	11	23,000	não	.	.	3	5
	12	27,000	não	.	.	3	4
	13	28,000	não	.	.	3	3
	14	30,000	não	.	.	3	2
	15	31,000	não	.	.	3	1
	16	32,000	não	.	.	3	0

DISCUSSÃO

Os transplantes de alto risco caracterizam-se pela perda do “*privilégio imunológico*” da córnea [4], termo atribuído pelo facto de esta ser habitualmente desprovida de vasos sanguíneos, vasos linfáticos, ter uma menor quantidade de células apresentadoras de antígenos e uma menor expressão de antígenos MHC de classe II [5], aumentando a probabilidade de rejeição e falência do transplante, o que resulta numa diminuição das taxas de sobrevivência para valores entre inferiores a 20% em 5 anos [10].

Para além do número de quadrantes afetados com neovascularização e o número de transplantes prévios já realizados no mesmo olho, outros fatores de risco também considerados são a queratite herpética, queimaduras químicas, glaucoma, sinéquias anteriores, cirurgia prévia ao segmento anterior, córnea do dador com grande tamanho e recetor jovem [8, 9, 16]. Ao longo dos anos tem sido estudada a importância da histocompatibilidade HLA nestes doentes [5]. Os resultados têm sido controversos e, por essa razão, não é aplicado de um modo geral na prática clínica [5].

Não havendo atualmente consenso sobre qual o melhor imunossupressor a utilizar nos transplantes de córnea de alto risco, têm vindo a ser estudadas várias alternativas. Os corticosteroides tópicos são os mais prescritos. Contudo nestes casos nem sempre são suficientes e o seu uso a longo prazo acarreta um aumento da probabilidade de aparecimento de efeitos secundários. Outra opção é a Ciclosporina A (CSA) tópica [8] e, apesar dos resultados inicialmente promissores, é também insuficiente para prevenir rejeições em transplantes de alto risco [8]. Estes fármacos, tal como o micofenolato mofetil e a azatioprina, foram avaliados por administração oral, porém a eficácia verificada a nível de prevenir rejeições não foi considerada relevante em transplantes de baixo risco, quando comparada com os possíveis efeitos secundários sistémicos [5].

O tacrolimus, ainda que com um mecanismo de ação similar ao da CSA, apresenta uma potência 50 a 100 vezes superior à mesma [12]. Em Oftalmologia tem vindo a ser utilizado não só na transplantação de córnea como também em outras patologias, como por exemplo em casos de queratoconjuntivite vernal, de queratoconjuntivite atópica, de uveítes refratárias ao uso de corticosteroides e de manifestações oculares da doença do enxerto contra o hospedeiro [5-6, 13]. Quando utilizado sistemicamente associa-se ao aparecimento de diversos efeitos secundários, como por exemplo hipertensão arterial (50%), hipofosfatémia (49%), aumento da creatinina sérica (45%), infeção (45%), cefaleias (44%), diarreia (44%), entre outros [19].

O seu uso tópico via ocular permite uma redução desses mesmos efeitos. Contudo, pode ter outros sinais e sintomas associados, sendo os mais frequentemente observados a sensação de queimadura (43-58%), prurido (41-46%), sintomas gripe-like (23-31%) e cefaleias (5-20%) [20].

Magalhães O. [5], Joseph A et al. [9] e Dhaliwal J et al. [8] revelaram que o uso de tacrolimus tópico em doentes com transplante de córnea de alto risco era seguro e eficaz no prolongamento da sobrevida do mesmo. Magalhães O. [5] utilizou dois grupos de doentes distintos para grupo de estudo e grupo de controlo, um com tacrolimus no seu esquema terapêutico e outro sem tacrolimus, sendo que, apesar de selecionarem doentes com as características o mais próximas possíveis, não se pode excluir algum grau de variabilidade interpessoal. Joseph A et al [9] e Dhaliwal J et al. [8] analisaram a sobrevida do transplante de alto risco com tacrolimus tópico, contudo não foi comparado com valores associados a outros fármacos.

Assim sendo, analisou-se de forma observacional e retrospectiva o pós-operatório do transplante de córnea em doentes de alto risco com esquema imunossupressor com recurso ao tacrolimus pomada oftálmica 0.2mg/g 2id. Os doentes foram classificados como alto risco caso tivessem realizado transplante de córnea prévio e apresentassem dois ou mais quadrantes do estroma da córnea com neovascularização. A comparação foi realizada com informação de um transplante prévio, sem adição de tacrolimus, no mesmo grupo de doentes.

De acordo com os resultados observados, o uso de tacrolimus tópico permitiu um aumento da sobrevida do transplante nestes doentes ($72,2 \pm 13,9$ % versus $0,0 \pm 0,0$ %), contrariando assim a expectativa de haver uma diminuição da mesma quando associada a um maior número de transplantes prévios ($1,00 \pm 0,95$ versus $0,00 \pm 0,88$).

Apesar de se ter verificado um aumento do score de risco, este não foi significativo tendo em conta os dois momentos avaliados. Joseph A et al. [9] reporta uma grande variação do score mesmo em doentes de alto risco, sendo que tal também se verifica na amostra do presente estudo (8-18 versus 5-17).

Nenhum dos doentes aquando terapêutica com recurso ao tacrolimus apresentou falência do transplante a partir dos 18 meses. Joseph A et al. [9] verificou também que nenhum dos seus doentes em estudo teve falência do transplante após os 30 meses. Tal pode significar uma possível indicação de que a maioria das falências dos transplantes de córnea de alto risco deve ocorrer nos primeiros meses após a cirurgia [9], embora esta conclusão não possa ser definitiva, uma vez que o tempo de *follow up* do nosso estudo é ainda limitado.

Na amostra deste estudo não houve sintomatologia associada a efeitos secundários, nem nenhum dos doentes teve necessidade de descontinuar o uso do tacrolimus tópico por intolerância.

A principal limitação reside no facto de a amostra ser reduzida e como tal, torna-se difícil transpor conclusões para uma população de maior dimensão. Para além do mais, o tempo de *follow up* é ainda reduzido, pelo que será necessária uma avaliação a longo prazo, nomeadamente para uma melhor análise do perfil de segurança do tacrolimus tópico.

Outra limitação consiste no carácter retrospectivo do estudo, levando a uma maior limitação na obtenção da amostra e medição de variáveis, como por vezes a uma maior dificuldade em encontrar todos os dados necessários. A limitação do tamanho da amostra deve-se também por se utilizar o mesmo grupo de doentes como grupo de controlo, contudo, sendo que pelas boas práticas médicas se deve oferecer aos doentes a terapêutica que se pensa ser a mais adequada e não havendo tratamentos alternativos com eficácia semelhante, não seria ético proceder-se à avaliação de dois grupos distintos, um com acesso ao tacrolimus pomada e outro sem acesso.

Dado que o acesso ao tacrolimus pomada no CHUC é conseguido apenas após autorização da Direção Clínica para ser cedido pelos Serviços Farmacêuticos do hospital, na maioria das vezes os doentes não iniciam a terapêutica imediatamente após a cirurgia, podendo este facto condicionar alguma possível limitação na eficácia do fármaco.

CONCLUSÃO

O tacrolimus tópico revelou-se eficaz e seguro no prolongamento da sobrevida dos transplantes de córnea de alto risco, não se tendo verificado o aparecimento de efeitos secundários nos doentes em estudo. Parece, portanto, ser um fármaco promissor quando adicionado ao esquema de terapêutico imunossupressor previamente utilizado no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os profissionais do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra que contribuíram de forma direta ou indireta na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amouzegar A, Chauhan S, Dana R. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation. *J Immunol*. 2016; 196(10): 3983-3991.
2. Zazzo A, Kheirkhah A, Abud T, et al. Management of High-risk Corneal Transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62(6): 816-827.
4. Hill J. High risk corneal grafting. *British Journal of Ophthalmology*. 2002; 86:945.
3. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Colheita e Transplantação de Órgãos, Tecidos e Células - Resumo da atividade de 2018 [documento on the Internet]. Coordenação Nacional de Transplantação; 2019. Available from: <http://ipst.pt/index.php/doacao-e-transplantacao/informacao-especializada/dados?showall=1>
5. Magalhães O. Prevenção de rejeição em transplantes de córnea de alto risco com Tacrolimus 0,03% colírio. PhD [dissertation]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Faculdade de Medicina. 2013.
6. Abud T, Zazzo A, Kheirkhah A, et al. Systemic Immunomodulatory Strategies in High-risk Corneal Transplantation. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2017; 12(1): 81-92.
7. B. *Ophthalmol*. Corneal transplantation: how successful are we?. *B. Ophthalmol*. 2000; 84:813-815.
8. Dhaliwal J, Mason B, et al. Long-term Use of Topical Tacrolimus (FK506) in High-risk Penetrating Keratoplasty. *Cornea*. 2008; 27: 488-493.
9. Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, et al. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *British Journal of Ophthalmology*. 2007; 91(1): 51-55.
10. Bysterská P, Svozílková P, Farghali H. Effect of Certain Immunosuppressants on Non-specific Immunity Cells in Murine Corneal Grafts: Study on Early Phases after Transplantation. *Physiol. Res*. 2007; 56: 603-610.
11. Tchah H, Lim B. Effect of Fk 506 on the Cornea: Use of Topical FK 506 in Corneal Transplantation in Guinea Pig-Rat Model. *Korean J. Ophthalmol*. 1999; 13:71-77.
12. Yuan J, Zhai J, Huang X, et al. Ocular Safety and Pharmacokinetics Study of FK506 Suspension Eye Drops After Corneal Transplantation. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 28(2): 153-158.

13. Tinwala S, Shekhar H, Gupta S, et al. Tacrolimus for Ophthalmic Use: An Update [document on the Internet]. Deli Journal of Ophthalmology. 2013; Available from: <https://djo.org.in/articles/23/3/tacrolimus-for-ophthalmic.html>
14. MedlinePlus Drug Information. Tacrolimus [document on the Internet]. National Institutes of Health / U.S National Library of Medicine. 2015 [update 2017 December 21]. Available from: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601117.html>
15. Drugs.com. Tacrolimus topical Side Effects [document on the Internet]. Drugs.com. 2019. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/tacrolimus-topical-side-effects.html>
16. Shoughy S. Topical Tacrolimus in anterior segment inflammatory disorders. Shoughy Eye and Vision. 2017; 4: 1-7.
17. Rumelt S, V. Bersudsky, T. Blum-Hareuveni, et al. Systemic cyclosporin A in high failure risk, repeated corneal transplantation. British Journal of Ophthalmology. 2002; 86(9): 988-992.
18. Tourkmani A, Sánchez-Huerta V, et al. Weighing of risk factors for penetrating keratoplasty graft failure: application of Risk Score System. International Journal of Ophthalmology. 2017; 10 (3): 371-377.
19. Medscape.com. Prograf, Astagraf XL (tacrolimus) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [document on the Internet]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/prograf-astagraf-xl-tacrolimus-343207?src=android&ref=share#0>
20. Medscape.com. Protopic (tacrolimus ointment) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. [document on the Internet]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/protopic-tacrolimus-ointment-topical-343551#4>