



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DANIELLE KAMIJI

O USO DE TACROLIMUS 0,02% TÓPICO NA PREVENÇÃO DE REJEIÇÃO DE  
TRANSPLANTE PENETRANTE DE CÓRNEA DE BAIXO RISCO

CAMPINAS  
2020

DANIELLE KAMIJI

O USO DE TACROLIMUS 0,02% TÓPICO NA PREVENÇÃO DE REJEIÇÃO DE  
TRANSPLANTE PENETRANTE DE CÓRNEA DE BAIXO RISCO

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Eficácia e Efetividade de Teses Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde.

ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA KEILA MIRIAM MONTEIRO DE  
CARVALHO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL  
DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA  
DANIELLE KAMIJI, E ORIENTADA PELA  
PROF. DRA. KEILA MIRIAM MONTEIRO DE CARVALHO.

CAMPINAS  
2020

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

K128u Kamiji, Danielle, 1986-  
O uso de tacrolimus 0,02% tópico na prevenção de rejeição de transplante penetrante de córnea de baixo risco / Danielle Kamiji. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Keila Miriam Monteiro de Carvalho.  
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante de córnea. 2. Rejeição de enxerto. 3. Tacrolimo. 4. Prednisolona. I. Carvalho, Keila Miriam Monteiro de, 1949-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** The use of topical tacrolimus 0.02% preventing rejection in low risk corneal penetrating

**Palavras-chave em inglês:**

Corneal transplantation

Graft rejection

Tacrolimus

Prednisolone

**Área de concentração:** Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Keila Miriam Monteiro de Carvalho [Orientador]

José Paulo Cabral de Vasconcellos

Tais Hitomi Wakamatsu

**Data de defesa:** 18-03-2020

**Programa de Pós-Graduação:** Ciência Aplicada à Qualificação Médica

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-6028-498X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1202905521935806>

---

## **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**DANIELLE KAMIJI**

---

**ORIENTADORA: KEILA MIRIAM MONTEIRO DE CARVALHO**

---

### **MEMBROS:**

**1. PROF. DRA. KEILA MIRIAM MONTEIRO DE CARVALHO**

**2. PROF. DR. JOSÉ PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS**

**3. PROF. DRA. TAIS HITOMI WAKAMATSU**

---

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa:**

**18/03/2020**

## **PÁGINA DE DEDICATÓRIA**

Aos meus pais Lucio e Lucia Kamiji, ao meu marido Edson Yoshio Kamei Omoto e ao meu irmão Danilo Kamiji.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pelo dom da visão e por permitir que tudo isso acontecesse, ao longo da minha vida.

Aos meus pais, Lucio e Lucia Kamiji e ao meu irmão Danilo Kamiji, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Agradeço também por terem sempre nos educado na ética e no trabalho.

Ao meu marido Edson Omoto pelo amor e apoio durante todos esses anos de estudo.

Agradeço à Universidade Estadual de Londrina por toda minha formação como médica e à Universidade Estadual de Campinas por me fornecer todo conhecimento e habilidade para jornada oftalmológica.

À minha orientadora professora Dra Keila Monteiro de Carvalho por todo auxílio durante o trabalho.

À minha professora Dra Rosane Silvestre de Castro pela amizade, ensinamentos de oftalmologia e da vida, apoio e confiança durante esses anos de residência médica. Serei eternamente grata.

Ao Prof. Dr Carlos Eduardo Leite Arieta por toda dedicação ao departamento de Oftalmologia da Unicamp e todo aprendizado.

Agradeço a todos os demais professores por me proporcionarem o conhecimento, a manifestação de caráter e humildade, além de todo suporte no processo de formação profissional.

Aos meus amigos de residência, Alexandre, Ana, Bruno, Dani, Delma, Erick, Iuri e Vicente, que se tornaram minha família durante os anos em Campinas. Agradeço também a todos demais residentes pela parceria.

Agradeço a todos funcionários do ambulatório por toda a ajuda e profissionalismo, que diariamente assistem com tanto amor, bom humor e carinho com nossos pacientes e seus familiares. Agradeço também à Eliana Pinheiro por todo cuidado comigo durante esses anos.

Aos pacientes pela participação neste estudo e pela contribuição em prol da ciência.

A todos demais amigos e familiares, que mesmo quando a distância nos afasta fisicamente, vocês se fazem presentes na torcida e nas orações.

“Se cheguei até aqui foi porque me apoiei no ombro dos gigantes.”

Isaac Newton

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar frequência de rejeição de transplante de córnea penetrante de baixo risco com o uso do colírio tacrolimus 0,02% aquoso associado ao uso de acetato de prednisolona 1% e comparar com os indivíduos que fizeram o uso apenas do colírio de acetato de prednisolona 1% no período de 1 ano.

**Métodos:** Estudo de coorte prospectivo realizado no ambulatório de Oftalmologia do HC-UNICAMP. O período de recrutamento do grupo tacrolimus e prednisolona se estendeu de dezembro de 2017 a outubro de 2018. Após revisão de todos os prontuários dos indivíduos que foram submetidos a transplante de córnea de baixo risco durante o período de janeiro de 2016 a junho de 2017, foram obtidos os controles a partir desta série histórica.

**Resultados:** Trinta e sete olhos de 37 indivíduos (18 olhos no grupo tacrolimus e prednisolona e 19 olhos no grupo prednisolona) foram incluídos no estudo. A demografia e as indicações iniciais para a ceratoplastia penetrante foram semelhantes entre os grupos. A pressão intraocular média no grupo Tacrolimus e Prednisolona foi de  $14,22 \pm 3,05$  e no Grupo Prednisolona foi de  $14,11 \pm 2,29$  ( $p=0,6194$ ). O grupo Tacrolimus e Prednisolona apresentou frequência de rejeição de 16,67%, já o grupo Prednisolona 31,58% ( $p= 0,291$ ). Seis pacientes (33,33%) apresentaram desconforto com uso do tacrolimus tópico ( $p= 0,008$ ).

**Conclusão:** Os resultados do presente estudo demonstram menor frequência de rejeição nos casos de ceratoplastia penetrante de baixo risco com o uso de colírio de tacrolimus 0,02% aquoso. Não houve aumento da pressão intraocular média. Um terço dos pacientes apresentaram sensação de desconforto ao utilizar o colírio tacrolimus 0,02% aquoso.

**Descritores:** transplante de córnea; rejeição de enxerto; tacrolimus; prednisolona

## ABSTRACT

**Purpose:** The present study aims to identify the frequency of low-risk penetrating corneal transplant rejection using 0.02% tacrolimus eye drops associated with 1% prednisolone acetate and to compare with patients using only 1% prednisolone eye drops in 1 year period.

**Methods:** Prospective cohort study carried at the department of Ophthalmology of the Clinical Hospital of Campinas, Brazil. The tacrolimus and prednisolone group will be recruited from December 2017 to October 2018. After reviewing all medical records of students who underwent low-risk transplantation from January 2016 to June 2017, controls were selected from this historical series.

**Results:** Thirty-seven eyes from 37 subjects (18 eyes in the tacrolimus and prednisolone group and 19 eyes in the prednisolone group) were included in the study. Demographics and indications for penetrating keratoplasty were described between the groups. The average intraocular pressure in the Tacrolimus and Prednisolone Group was  $14.22 \pm 3.05$  and Prednisolone Group was  $14.11 \pm 2.29$  ( $p=0,6194$ ). The Tacrolimus and Prednisolone group have a rejection frequency of 16.67% while Prednisolone has 31.58% ( $p = 0.291$ ). Six patients (33.33%) reported discomfort with the use of the tacrolimus topic ( $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** The results of the present study show a lower frequency of rejection in cases of low risk penetrating keratoplasty with the use of 0.02% more tacrolimus eye drops. There was no increase in mean intraocular pressure. One third of the patients found discomfort when using tacrolimus 0.02% eye drops.

**Keywords:** Corneal transplantation; graft rejection; tacrolimus; prednisolone

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
1.1 Aspectos gerais do transplante de córnea .....	11
1.2 Aspectos gerais da rejeição de córnea .....	12
1.3 Prevenção da rejeição do transplante de córnea .....	14
1.4 Tacrolimus .....	15
2. OBJETIVOS .....	19
2.1 Objetivo Geral .....	19
2.2 Objetivos Específicos .....	19
3. MÉTODOS .....	20
3.1 Desenho e período do estudo .....	20
3.2 Critérios de inclusão .....	20
3.3 Critérios de exclusão .....	20
3.4 Tacrolimus tópico .....	21
3.5 Pareamento do estudo .....	21
3.6 Variáveis analisadas .....	21
3.7 Protocolo de pós-operatório de transplante de córnea eletivo de baixo risco no ambulatório do HC-UNICAMP .....	22
3.8 Protocolo de tratamento da rejeição do transplante de córnea .....	23
3.9 Aspectos éticos da pesquisa .....	23
3.10 Análise estatística .....	24
4. RESULTADOS .....	25
5. DISCUSSÃO .....	33
5.1 Considerações finais .....	35
6. CONCLUSÃO .....	36
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37
8. ANEXOS .....	42

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Aspectos gerais do transplante de córnea

No mundo, há aproximadamente 216,6 milhões de pessoas consideradas deficientes visuais, sendo que 4,5 milhões têm moderado comprometimento visual secundário a doenças da córnea. As doenças da córnea são a quinta causa de cegueira no mundo, sendo menos frequente do que catarata, erros refracionais, glaucoma e degeneração macular (1). O transplante de córnea é uma das principais modalidades de tratamento para reabilitação visual para esse tipo de afecção.

O primeiro transplante de córnea humano foi realizado por *Eduard Zirm* em 1905. A eficácia deste procedimento cirúrgico tornou-o a forma mais comum de transplante de tecido com mais de 100.000 procedimentos realizados anualmente em todo o mundo (2), sendo que no Brasil foram realizados 14.809 no ano de 2018, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (3).

Nos últimos anos, houve uma evolução nos tipos de técnicas cirúrgicas, sendo desenvolvido as ceratoplastias lamelares, no qual há uma troca parcial de tecido corneano, podendo ser anterior ou posterior (4). Entre elas, segundo os dados do Banco de Olhos Americano, a modalidade de transplante endotelial tem crescido exponencialmente. De acordo com as estatísticas do Banco de Olhos Americano, no ano de 2016, 57% dos transplantes no Estados Unidos foram endoteliais, seguido de 38% de transplantes penetrantes (5).

O transplante de córnea penetrante apresenta boas taxas de sucesso. A sobrevida do enxerto corneano em 10 anos é de 89% para o ceratocone, 73% para a distrofia de Fuchs, 70% para cicatrizes corneanas não-herpéticas e 40% para o ceratopatia bolhosa pós-facectomia (4).

## 1.2 Aspectos gerais da rejeição de córnea

A rejeição de transplante de córnea é uma reação imune contra a córnea doadora, ocorrendo no período após duas ou mais semanas de pós-operatório (6). Apesar do avanço médico e das técnicas cirúrgicas é relatada como a principal causa de falência das ceratoplastias (7).

O sucesso dos transplantes de córnea, apesar de testes de histocompatibilidade com sistemas ABO e HLA raramente serem realizados, ocorre pelo fenômeno conhecido como privilégio imunológico da córnea. O privilégio é resultado de relativo isolamento ao sistema imune, devido à ausência de vasos linfáticos e vascularização na córnea em seu estado normal. No transplante de córnea, o endotélio transplantado induz uma tolerância imunológica por meio do desvio imune associado à câmara anterior, conhecido pela sigla ACAID (*Anterior Chamber Associated Immune Deviation*) (7,8). Atualmente, são considerados alguns fatores contribuintes que fornecem o privilégio imune no transplante de córnea: ausência de vasos sanguíneos e vasos linfáticos na córnea, barreira hematoaquosa, pequena quantidade de células apresentadoras de antígenos no centro da córnea, indução de apoptose pelo sistema Fas-proteína ligante Fas (CD-95L) na câmara anterior, fatores imunomoduladores (fator transformador de crescimento beta, peptídeo vaso-inibitório e hormônio estimulador de melanócitos) e baixa expressão de antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC – *Major Histocompatibility Complex*) classe II (7,9,10).

Os mecanismos que contribuem para o ACAID perdem a eficácia durante o processo inflamatório. A inflamação aumenta o número de células de Langerhans e a expressão de antígenos de histocompatibilidade maior (MHC) classes I e II. Há diminuição da função microvascular pela quebra da barreira hematoaquosa, levando ao aumento de citocinas pró-inflamatórias oculares como o fator de crescimento endotelial (VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*), e assim, há formação da neovascularização corneana (7,11).

Com a perda do privilégio imunológico, surge a rejeição. No início, ocorre a apresentação e reconhecimento de antígenos heterólogos pelo sistema imunológico. As células de Langerhans processam e apresentam os antígenos ao sistema imunológico, além de estimularem os linfócitos B e T. Geralmente, localizam-

se na periferia da córnea, porém os estímulos inflamatórios levam à migração centrípeta com facilitação da rejeição (7). Após, há o reconhecimento dos antígenos como heterólogos, que ativa os linfócitos T imaturos, proliferando e sofrendo expansão clonal, que ocorre pela influência da interleucina 2 (IL-2). Por último, a principal célula a comandar a destruição do transplante de córnea é o linfócito T CD4+, que recruta as demais células (macrófagos, leucócitos polimorfonucleares e células matadoras naturais). Estas células liberam citocinas, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$ , que destroem as células doadoras (7). A lesão endotelial do tecido doado torna-se responsável pela falência do enxerto, pois as células endoteliais tem limitada capacidade de replicação (4).

A incidência de rejeição varia com a doença ocular que levou a indicação do transplante e com a presença de fatores de risco pré-operatórios. A incidência de rejeição varia de 2,3% a 68%, dependendo do estudo (12). Os transplantes de baixo risco têm um bom prognóstico, com uma taxa de rejeição de aproximadamente 13,5% em 2 anos (13). Em estudo realizado no Brasil, por Thomaz, et al (14), a incidência de rejeição variou de acordo com a doença de base, 16% no ceratocone e 45% nos casos de retransplante por rejeição.

Há diversos fatores de risco para rejeição de transplante de córnea, sendo o fator mais importante a neovascularização da córnea receptora (15). Outros fatores são: sinéquias anteriores, falência prévia, cirurgia do segmento anterior prévia, realização de vitrectomia e ceratoplastia penetrante concomitante, receptor jovem, inflamação intraocular concomitante, glaucoma, herpes simples e trauma químico (7). O diâmetro da trepanação da córnea receptora parece influenciar na incidência da rejeição. Em um estudo de *Esptein et al* (16), trepanações acima de 8,25 mm apresentaram uma chance de quase 6 vezes maior no risco de rejeição em relação às de menores diâmetros.

Os principais sintomas da rejeição são dor, vermelhidão, fotofobia e alteração da acuidade visual (7). Os sinais precoces são variáveis: hiperemia conjuntival, injeção ciliar, células na câmara anterior, pressão intraocular elevada e infiltrados subepiteliais (7). Já os sinais tardios: linha de rejeição epitelial, infiltrados estromais e vasos, células na câmara anterior, precipitados ceráticos difusos, Linha de Khodadoust e edema estromal (7).

A rejeição pode ser classificada em diversos tipos: epitelial, subepitelial, estromal, endotelial ou mista (17). A rejeição epitelial é diagnosticada por uma linha

de rejeição epitelial na córnea doadora a partir da interface doador-receptor; assintomática; ausência de edema, precipitados ceráticos e infiltrados. A rejeição subepitelial ocorre no período de 6 semanas a 21 meses e apresenta infiltrados subepiteliais somente no tecido doador, respondendo bem à terapia com corticosteroides. A rejeição estromal apresenta injeção pericerática intensa, opacificação da córnea doadora com grandes áreas de infiltração e edema próximo aos vasos sanguíneos. A rejeição endotelial é diagnosticada por linha endotelial (Linha de *Khodadoust*), edema estromal e epitelial, precipitados ceráticos no endotélio doador e poucas células e flare no humor aquoso. A rejeição mista é quando ainda se diferenciam as camadas em um estágio precoce tornando-se indistinguível tardiamente (6,7).

### **1.3 Prevenção da rejeição do transplante de córnea**

A prevenção da rejeição do transplante de córnea deve ser realizada nos períodos pré-operatório, perioperatório e pós-operatório (7).

O controle da resposta imune do receptor no período pós-operatório é, atualmente, a melhor estratégia para a prevenção da rejeição de transplante de córnea (7). O controle pode ser conseguido por meio da diminuição da vascularização corneana e da terapia imunossupressora. Várias estratégias de tratamento podem suprimir ou diminuir a vascularização (2).

O acetato de prednisolona 1% tópico é o medicamento de eleição na prevenção e no tratamento da rejeição (18,19). Entretanto, o uso a longo prazo de corticosteroides requer acompanhamento contínuo e mais frequente devido o risco hipertensão ocular, toxicidade de superfície, catarata, exacerbação de infecções virais, bacterianas e fúngicas (20–22).

O desenvolvimento de novos imunomoduladores com mecanismos de ação semelhantes aos dos corticosteroides, porém sem seus efeitos colaterais, aparece como opção de medicação para esses indivíduos (23). Diversas medicações tem sido estudadas como alternativa a ser utilizada no pós-operatório de transplante penetrante de córnea com a finalidade de prevenir rejeição de transplante de córnea, como: ciclosporina, tacrolimus, biológicos (bevacizumab), micofenolato de mofetila, rapamicina, azatioprina e ciclofosfamida (24).

## 1.4 Tacrolimus

Em 1984, o tacrolimus foi descoberto através de amostra do solo do Monte *Tsukuba* em Tóquio-Japão (25). Em 1986, a eficácia do tacrolimus como agente imunossupressor foi reportada por pesquisadores da Universidade de Chiba, Japão, no 11º Congresso Mundial da Sociedade de Transplantes em *Helsinki*, Finlândia (26). Foi utilizado pela primeira vez em seres humanos em 1991 por *Thomas Starzl*, pioneiro em transplantes. Em 1994, o tacrolimus sistêmico foi aprovado nos Estados Unidos para uso em transplante de fígado pela *Food and Drug Administration* (FDA) (27). Em 1999, a pomada tópica de tacrolimus foi aprovada para tratamento de dermatite atópica no Japão, nos Estados Unidos em 2000 e na Europa em 2001 (28).

A fórmula molecular do tacrolimus (**Figura 1**) é  $C_{44}H_{69}NO_{12}$  e também conhecida pelo nome científico FK-506 (29). Segundo os cientistas que descobriram a droga, o tacrolimus é hidrofóbico, tem um ponto de fusão de 126 graus Celsius e possui alto peso molecular de 792.01-822.02 g/mol, dependendo da estrutura e formulação (30).

O tacrolimus é um macrolídeo derivado da bactéria *Streptomyces tsukubaensis*, inibidor da calcineurina e um potente inibidor da expansão clonal de células T (30,31). O tacrolimus atua como imunomodulador que interfere tanto na sensibilização ao antígeno quanto na ativação das células T (22). O tacrolimus se liga às proteínas de ligação FK-506, em especial a FKBP-12, nos linfócitos T e inibe a atividade da calcineurina (2). A inibição da calcineurina suprime a desfosforilação do fator nuclear dos linfócitos T ativados e sua transferência para o núcleo (26,32). A inibição de linfócitos T pode levar à inibição da liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina-2, e à diminuição do estímulo de outras células inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IFN- $\alpha$  (26).

Embora o mecanismo de ação seja similar ao da ciclosporina A, o tacrolimus é descrito como 10 a 100 vezes mais potente (33). A biodisponibilidade de medicamentos de natureza hidrofóbica e alto peso molecular, como o tacrolimus, é geralmente limitada por dois principais fatores: baixa solubilidade e baixa estabilidade em sistemas aquosos (33). O tacrolimus, portanto, apresenta limitada penetração na córnea (34). Vários estudos tem sido realizados para desenvolver uma medicação mais confortável e que tenha eficácia terapêutica (34). Um estudo feito por Ezquer-Garin, et al. (35), conclui-se que o tacrolimus diluído na dose 0,3mg/mL em solução

de colírio permaneceu estável por 20 dias quando armazenado a 25° C e por pelo menos 85 dias, a 2-8° C, em frascos de polipropileno e protegidos da luz. Em um estudo com coelhos (36), foi avaliado que as concentrações do FK506 na conjuntiva, córnea e esclera atingiram níveis mais altos após 60 minutos do uso. Em seguida, declinou rapidamente na conjuntiva e na esclera, porém mais lentamente na córnea. Essa diferença ocorre provavelmente pela córnea ser avascular.

O tacrolimus está disponível comercialmente nas formas intravenosa, cápsulas ou tabletes (27). Nenhuma fórmula oftalmológica de tacrolimus está disponível comercialmente, apenas manipuladas (35).

O tacrolimus sistêmico é utilizado para profilaxia e tratamento de rejeição de transplante de fígado, rim ou coração (35). Já o tacrolimus tópico ocular tem sido utilizado como imunomodulador para profilaxia de rejeição do enxerto de córnea, tratamento de diversas doenças inflamatórias do segmento anterior refratárias a outras medicações, como ceratoconjuntivite vernal, ceratoconjuntivite atópica, esclerite, penfigoide ocular, doença de Stevens-Johnson, doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) e uveítes (23,34).

De acordo com alguns estudos, é uma opção estabelecida para a profilaxia da rejeição do enxerto de córnea após a transplante de córnea penetrante. Tem sido relatado que o tacrolimus tem menos efeitos colaterais comparados com os corticosteroides (37). Em estudo realizado com coelhos, comprovou-se a prevenção de rejeição do enxerto de córnea (38). Em estudo prospectivo de *Reinhard* et al. (39), utilizou-se tacrolimus tópico em solução 0,06% 3x ao dia por 6 meses em pacientes de transplante de córnea de baixo risco, sendo possível opção na profilaxia de rejeição. Em uma série de casos de *Dhaliwal*, et al (40), os participantes utilizaram pomada de tacrolimus 0,03% 2x ao dia, concluindo como alternativa na imunossupressão nos casos de transplante penetrante de córnea de alto risco. Em um estudo clínico randomizado de *Hashemian* et al (23), o uso de tacrolimus tópico adjuvante aos esteroides acelerou a resolução da rejeição endotelial do enxerto, além de diminuir potencialmente a recorrência da rejeição. Foram utilizados tacrolimus tópico 0,05% 4x ao dia até melhora da rejeição e 0,01%, 6x ao dia por 3 meses (23). Estudos recentes avaliam o uso de tacrolimus sistêmico no pós-operatório de transplantes de córnea de alto risco, mostrando que esse tratamento está associado a menos episódios de rejeição e maior sobrevida do enxerto em relação à ciclosporina (37). Em estudo retrospectivo realizado por *Magalhães*, et al (31), o tacrolimus oleoso

0,03% utilizado 2x ao dia associado ao acetato de prednisolona 1% foi eficaz na prevenção da rejeição em pacientes com transplante de córnea de alto risco.

Em geral, o tacrolimus tópico é bem tolerado. O efeito colateral mais comum é a irritação ocular leve e transitória (26). A sensação de queimação pode ocorrer após instilação do tacrolimus, mas não requer a descontinuação do tratamento (26). O uso tópico prolongado do tacrolimus 0,1% pode estar associado ao aumento do risco de infecções da córnea (41) e a incidência de infecções bacterianas e herpéticas em estudo prospectivo foi de 0,35% (42).

**Figura 1 – Estrutura molecular do tacrolimus**

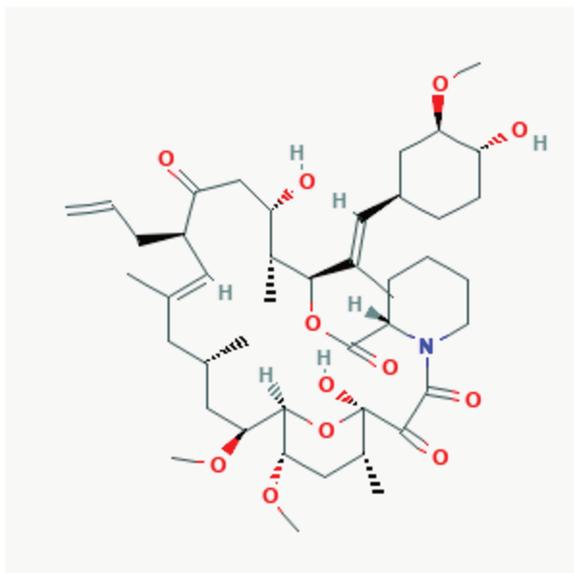


Imagem retirada do *National Center for Biotechnology Information. PubChem Database*. Tacrolimus, CID=445643, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tacrolimus> (acessado em 5 de março, 2020).

## Justificativa do estudo

No ambulatório de transplante de córnea e pronto-socorro de Oftalmologia do HC-UNICAMP, é frequente avaliar pacientes que apresentam rejeição de transplante de córnea. É conhecido que apesar do avanço médico e das técnicas cirúrgicas, a rejeição de transplante de córnea é a principal causa de falência das ceratoplastias. O retransplante gera um custo oneroso ao hospital, com materiais e internação. Dessa forma, é importante avaliar opções terapêuticas que possam diminuir essa taxa de rejeição de transplante de córnea, já que isso pode auxiliar na alocação de recursos e na orientação terapêutica, além de formalizar um protocolo para o ambulatório de Oftalmologia do HC-UNICAMP.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

a) Avaliar a frequência de rejeição de transplante de córnea penetrante de baixo risco com o uso do colírio tacrolimus 0,02% aquoso associado ao uso de acetato de prednisolona 1% e comparar com os indivíduos que fizeram uso colírio de acetato de prednisolona 1% isoladamente.

### **2.2 Objetivos Específicos**

a) Comparar pressão intraocular (PIO) média dos indivíduos que usaram tacrolimus 0,02% aquoso tópico associado ao uso de acetato de prednisolona 1% que e aqueles que usaram uso de acetato de prednisolona 1%.

b) Descrever possíveis reações adversas ao uso de tacrolimus 0,02% aquoso tópico.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho e período do estudo**

Estudo de coorte prospectivo realizado no ambulatório de Oftalmologia do HC-UNICAMP. O período de recrutamento do grupo casos que usou tacrolimus 0,02% aquoso associado ao uso de acetato de prednisolona 1% se estendeu de dezembro de 2017 a outubro de 2018. Esse grupo foi avaliado de forma prospectiva por 12 meses e foi comparado com uma coorte histórica. Após revisão de prontuários dos indivíduos que foram submetidos a transplante de córnea de baixo risco durante o período de janeiro de 2016 a junho de 2017, foi obtido o grupo controle que fez uso de acetato de prednisolona 1%.

#### **3.2 Critérios de inclusão**

Indivíduos submetidos a transplante penetrante de córnea eletivo de baixo risco no período do estudo. Foram considerados como transplante de baixo risco: indivíduos com doenças corneanas crônicas (ectasias corneanas, ceratopatia bolhosa, distrofias corneanas, entre outras), indivíduos com ausência de neovascularização corneana, indivíduos que não tenham aumento prévio de PIO relatado em prontuário ou que não tenham glaucoma prévio, indivíduos que não tenham falência corneana prévia ou rejeição de transplante corneano prévio, indivíduos sem história de perfuração ocular ou úlcera de córnea.

#### **3.3 Critérios de exclusão**

Indivíduos submetidos a transplantes penetrantes de córnea de urgência, transplantes de córnea lamelar anterior ou posterior, indivíduos que apresentaram alguma complicação cirúrgica relacionada ao transplante penetrante de córnea,

indivíduos com diagnóstico prévio de glaucoma, indivíduos com infecções oculares em atividade, indivíduos que se apresentaram ao HC-UNICAMP após 15 dias do início dos sintomas de rejeição do transplante de córnea, os indivíduos com diagnóstico de herpes ocular prévio, as gestantes, crianças menores de 12 anos e os indivíduos que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **3.4 Tacrolimus tópico**

A formulação utilizada foi o tacrolimus 0,02% suspensão aquosa manipulada pela Eye Pharma, São Paulo, Brasil.

### **3.5 Pareamento do estudo**

Antes da realização do pareamento entre grupo casos e grupo controle, realizou-se a análise do perfil epidemiológico da população dos participantes transplantados que fizeram uso do colírio tacrolimus aquoso 0,02% associado ao uso de acetato de prednisolona 1%. Após a análise do perfil epidemiológico, procedeu-se o pareamento entre grupo tacrolimus 0,02% associado ao acetato de prednisolona 1% e acetato de prednisolona 1% isolado. Os grupos foram pareados por sexo, idade do paciente à época do transplante e indicação do transplante de córnea.

### **3.6 Variáveis analisadas**

A análise epidemiológica incluiu as seguintes variáveis categóricas: sexo, lateralidade do olho, indicação do transplante penetrante de córnea, necessidade de hipotensor, rejeição do transplante de córnea, reversão da rejeição do transplante de córnea, desconforto no uso do colírio nas duas populações. Já as numéricas: idade do participante, pressão intraocular, acuidade visual inicial e final e tamanho do diâmetro do botão.

**3.7 Protocolo do uso dos colírios de pós-operatório de transplante de córnea eletivo de baixo risco no ambulatório do HC-UNICAMP para os dois grupos (Quadro 1)**

<b>Quadro 1</b>	
<b>Grupo Tacrolimus e Prednisolona</b>	<b>Grupo Prednisolona</b>
<p><b>Acetato de Prednisolona 1% tópico</b>            2/2 horas - 1ª semana            3/3 horas - 2ª semana            4/4 horas - 3ª semana            6/6 horas - 4ª semana            8/8 horas - 2º mês            12/12 horas - 3º mês            24/24 horas - 4º mês            24/24 horas - 5º mês            Suspenso - 6º mês</p> <p><b>Tacrolimus 0,02% tópico</b>            12/12 horas - 3º mês adiante</p>	<p><b>Acetato de Prednisolona 1% tópico</b>            2/2 horas - 1ª semana            3/3 horas - 2ª semana            4/4 horas - 3ª semana            6/6 horas - 4ª semana            8/8 horas - 2º mês            12/12 horas - 3º mês            24/24 horas - 4º mês até 12º mês</p>

As cirurgias de transplante de córnea penetrante foram realizadas por diferentes médicos, residentes de oftalmologia do quarto ano, e pela mesma técnica (suturas interrompidas).

Os indivíduos submetidos a transplante de córnea penetrante foram avaliados no ambulatório do HC-UNICAMP semanalmente até completar trinta dias de pós-operatório. Após, os indivíduos, em geral, foram avaliados mensalmente até completar 12 meses de pós-operatório. Durante a consulta médica, os indivíduos foram submetidos a avaliação de acuidade visual pela tabela de Snellen, exame biomicroscópico em lâmpada de fenda e medida de pressão intraocular com tonometria de aplanção Goldman, fundoscopia indireta com lente de 78 dioptrias e campo visual nos pacientes com suspeita de glaucoma por aumento da pressão intraocular e/ou alterações do disco óptico. O início da retirada de pontos preconizada no ambulatório ocorre, geralmente, no 4º a 6º mês, guiada pela ceratometria.

Os indivíduos que realizaram transplante de córnea recebem aconselhamento extensivo sobre sinais e sintomas de rejeição e, caso apresentassem

estes sinais ou sintomas, foram orientados à procurar o setor de transplante de córnea ou o pronto-socorro de oftalmologia do HC-UNICAMP que está aberto 24 horas, diariamente.

### **3.8 Protocolo de tratamento dos indivíduos que apresentaram rejeição do transplante de córnea**

Os participantes que apresentaram rejeição do transplante de córnea foram submetidos a pulsoterapia com metilprednisolona 500mg endovenosa e tratamento tópico com acetato de prednisolona 1% de hora em hora nos primeiros 7 dias, sendo realizado regressão do colírio semanalmente, conforme avaliação em ambulatório.

O sucesso na reversão do episódio de rejeição do transplante de córnea foi determinado pelo exame à lâmpada de fenda e definido com retorno da transparência da córnea doada, além de ausência de edema e desaparecimento das células no humor aquoso.

### **3.9 Aspectos éticos da pesquisa**

O presente estudo foi submetido a apreciação e aprovado no Comitê de Ética em pesquisa da Unicamp sob o parecer C.A.E.E 78791517.80000.5404.

Todos os participantes que foram submetidos ao uso de colírio tacrolimus 0,02% aquoso, ou seus representantes legais, foram esclarecidos sobre o propósito da pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), respeitando a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/12. Os participantes do grupo controle, selecionados da coorte histórica de indivíduos submetidos a transplante de córnea no HC-UNICAMP, foram mantidos no anonimato. Nenhum dado foi exposto a fim de levar a identificação dos participantes do estudo.

### 3.10 Análise estatística

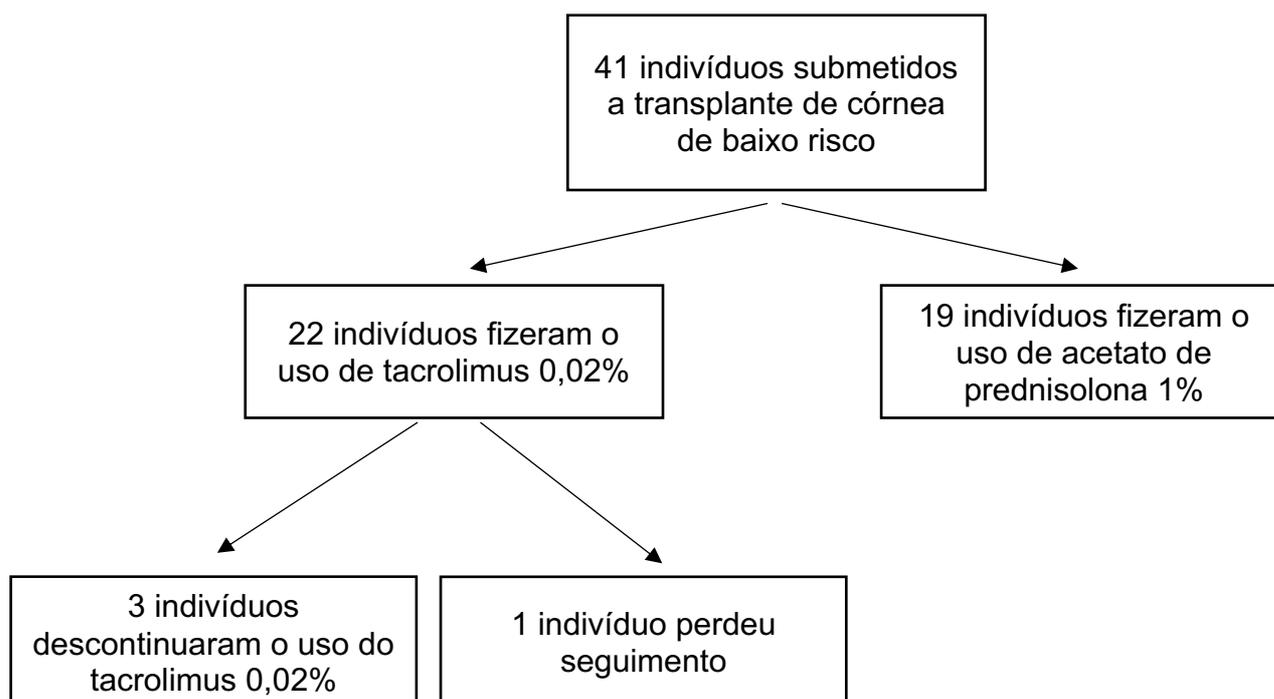
Os dados foram analisados através do programa STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Tabelas de frequências foram utilizadas para as análises descritivas. A distribuição normal das variáveis foi avaliada através do Teste Shapiro-Wilk. As variáveis numéricas foram comparadas entre os grupos Tacrolimus e Prednisolona através do teste Mann-Whitney. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas através do teste Qui-quadrado. A regressão linear múltipla foi empregada para avaliar fatores associados ao tempo até a ocorrência da rejeição e acuidade visual final. A regressão logística múltipla foi empregada para avaliar a associação entre grupo e rejeição, ajustando-se para covariáveis de interesse. Para todos os testes, foi considerado um valor de p significativo quando menor ou igual a 0,05.

#### 4. RESULTADOS

Trinta e sete (37) indivíduos com idades entre 14 e 82 anos (média:  $45,24 \pm 23,79$ ) foram incluídos no presente estudo, sendo alocados de acordo com a terapia indicada após a realização do transplante de córnea: Grupo Tacrolimus e Prednisolona (n=18) e Grupo Prednisolona (n=19). Foram excluídos 4 indivíduos do grupo Tacrolimus e Prednisolona, 3 por terem interrompido o uso do tacrolimus tópico e 1 por não completar o seguimento de 12 meses (Figura 1).

**Figura 1 – Participantes**



Dos 3 participantes que descontinuaram o uso do colírio tacrolimus 0,02%, 1 indivíduo não tolerou o uso do colírio e 2 indivíduos interromperam o uso por conta própria, sendo todos eles no primeiro mês de uso do colírio.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as idades dos dois grupos ( $p=0,8670$ ). A média de idade do grupo Tacrolimus e Prednisolona foi de  $45,06\pm 24,72$  e a média de idade do grupo Prednisolona foi de  $45,42\pm 23,55$ .

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos grupos em relação ao sexo, lateralidade, indicação do transplante e necessidade de colírio hipotensor no pós-operatório.

**Tabela 1 – Características dos grupos**

	<b>Tacrolimus e Prednisolona</b>	<b>Prednisolona</b>	<b>p*</b>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<b>Sexo</b>			
Masculino	9 (50.00)	9 (47.37)	0.873
Feminino	9 (50.00)	10 (52.63)	
<b>Lateralidade</b>			
Direito	10 (55.56)	10 (52.63)	0.858
Esquerdo	8 (44.44)	9 (47.37)	
<b>Indicação do transplante</b>			
Ceratocone	10 (55,56)	9 (47,37)	0,973
Ceratopatia bolhosa	3 (16,67)	3 (15,79)	
Distrofia corneana	1 (5,56)	2 (10,53)	
Distrofia de Fuchs	1 (5,56)	1 (5,26)	
Outros	3 (16,67)	4 (21,05)	
<b>Necessidade de hipotensor</b>			
Sim	6 (33.33)	6 (31.58)	0,909
Não	12 (66.67)	13 (68.42)	
<b>Total</b>	18 (100,00)	19 (100,00)	

\*Teste Qui-Quadrado

Observa-se que não existe associação entre grupo e sexo, lateralidade, indicação do transplante de córnea ou necessidade de colírio hipotensor ( $p>0,05$ ).

A Tabela 2 apresenta a frequência de distribuição dos grupos em relação a rejeição após o transplante de córnea.

**Tabela 2 – Rejeição do transplante de córnea**

	<b>Tacrolimus e Prednisolona</b>	<b>Prednisolona</b>	<b>Total</b>	<b>p*</b>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		
<b>Rejeição</b>				
Sim	3 (16,67)	6 (31,58)	9 (23,68)	0,291
Não	15 (83,33)	13 (68,42)	29 (76,32)	
<b>Total</b>	18 (100,00)	19 (100,00)	38 (100,00)	

\*Teste Qui-Quadrado

Embora o Grupo Tacrolimus e Prednisolona apresente frequência de rejeição 16,67% e Grupo Prednisolona 31,58%, o teste Qui Quadrado indica que a diferença não é estatisticamente significativa ( $p=0,291$ ).

O Teste Qui-Quadrado apresenta análise univariada da associação e, portanto, a regressão logística múltipla ajustada para sexo e idade também fora empregada para investigar a associação, conforme apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3 - Análise uni e multivariada para rejeição pós-transplante de córnea**

	<b>Regressão Logística Univariada</b>		<b>Regressão Logística Multivariada</b>	
	<i>Odds Ratio (95%IC)</i>	<i>p</i>	<i>Odds Ratio (95%IC)</i>	<i>p</i>
<b>Grupo</b>				
Prednisolona	Referência	---	Referência	---
Tacrolimus	0,43 (0,09 a 2,09)	0,291	0,41 (0,08 a 2,05)	0,276
<b>Sexo</b>				
Feminino	Referência	---	Referência	---
Masculino	2,67 (0,55 a 12,88)	0,222	3,43 (0,60 a 19,82)	0,167
<b>Idade</b>	1,00 (0,97 a 1,04)	0,847	1,01 (0,97 a 1,05)	0,524

A análise de regressão confirma que não há associação estatisticamente significativa entre grupo e rejeição pós-transplante de córnea ( $p=0,276$ ).

Não houve associação entre grupo e tempo entre o transplante e rejeição ( $p=0,431$ ). O tempo entre o transplante e a rejeição variou de 5 a 7 meses (média  $5,67\pm 1,15$ ) no Grupo Tacrolimus e Prednisolona e de 3 a 12 meses (média  $7,50\pm 3,39$ ) no Grupo Prednisolona.

Visto que o teste Mann-Whitney apresenta análise univariada da associação, a regressão linear múltipla ajustada para sexo e idade também fora empregada para investigar a associação, conforme apresentado na Tabela 4.

**Tabela 4 - Análise uni e multivariada para tempo até rejeição pós-transplante de córnea**

	Regressão Linear Univariada		Regressão Linear Multivariada	
	Coeficiente (95%IC)	<i>p</i>	Coeficiente (95%IC)	<i>p</i>
<b>Grupo</b>				
Prednisolona	Referência	---	Referência	---
Tacrolimus	-1,83 (-6,73 a 3,07)	0,431	-2,37 (-9,56 a 4,81)	0,435
<b>Sexo</b>				
Feminino	Referência	---	Referência	---
Masculino	-0,17 (-5,33 a 5,00)	0,941	0,40 (-10,65 a 11,45)	0,929
<b>Idade</b>				
	-0,01 (-0,10 a 0,10)	0,988	-0,01 (-0,22 a 0,19)	0,862

A análise de regressão confirma que não há associação estatisticamente significativa entre grupo e tempo até a rejeição do transplante de córnea ( $p=0,435$ ).

A Tabela 5 apresenta a frequência de reversão da rejeição entre os casos de rejeição em cada um dos grupos.

**Tabela 5 - Distribuição dos grupos em relação à reversão da rejeição**

	<b>Tacrolimus e Prednisolona</b>	<b>Prednisolona</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		
<b>Reversão</b>				
Sim	2 (66,67)	3 (50,00)	5 (55,56)	0,595
Não	1 (33,33)	3 (50,00)	4 (44,44)	
<b>Total</b>	3 (100,00)	6 (100,00)	9 (100,00)	

O teste Exato de Fischer indica que não existe diferença estatisticamente significativa nas frequências de reversão após a rejeição nos grupos Tacrolimus e Prednisolona ( $p=0,595$ ).

A tabela 6 mostra a comparação entre as pressões intraoculares medidas em cada mês do pós-operatório nos Grupos Tacrolimus e Prednisolona.

**Tabela 6 - Pressão intraocular em cada mês de pós-operatório comparadas entre os dois grupos**

<b>Mês</b>	<b>Número de pacientes do grupo Tacrolimus e Prednisolona*</b>	<b>Tacrolimus e Prednisolona</b>	<b>Número de pacientes do grupo Prednisolona*</b>	<b>Prednisolona</b>	<b>p**</b>
		<i>média±dp</i>		<i>média±dp</i>	
<b>1º</b>	15	14,53±2,41	15	13,87±3,09	0,4479
<b>2º</b>	16	15,06±3,84	14	15,93±5,16	0,6756
<b>3º</b>	17	15,76±6,20	17	13,06±3,32	0,2242
<b>4º</b>	14	14,93±6,19	13	16,54±5,58	0,1884

<b>5°</b>	14	13,29±4,75	14	14,29±4,03	0,4601
<b>6°</b>	12	16,42±5,12	10	14,00±5,73	0,2732
<b>7°</b>	14	14,36±3,05	12	13,00±2,49	0,2173
<b>8°</b>	13	13,54±4,59	11	15,91±5,39	0,2210
<b>9°</b>	13	14,31±3,79	11	12,82±2,32	0,3161
<b>10°</b>	13	14,54±9,22	11	13,73±3,07	0,5757
<b>11°</b>	11	11,60±2,50	11	13,73±3,69	0,1978
<b>12°</b>	16	12,43±1,83	9	14,20±4,59	0,2964

\*\*Teste Mann-Whitney

\*Número de indivíduos que a PIO constava anotada no prontuário

Não houve associação entre grupo e PIO a cada mês ( $p>0,05$ ) ou com média dos 12 meses de follow up ( $p=0,6194$ ). A PIO média no Grupo Prednisolona foi de  $14,11\pm 2,29$  e no Grupo Tacrolimus e Prednisolona foi de  $14,22\pm 3,05$ .

A tabela 7 mostra os dados de acuidade visual (AV) inicial e acuidade visual final comparados entre os dois grupos.

**Tabela 7 - Acuidade Visual inicial e final comparadas entre os dois grupos**

	<b>Tacrolimus + Prednisolona</b>	<b>Prednisolona</b>	<b>p*</b>
	<i>média±dp</i>	<i>média±dp</i>	
<b>AV inicial</b>	1,92±0,75	1,97±0,75	0,8328
<b>AV final</b>	0,63±0,67	0,86±0,95	0,7712

\*Teste Mann-Whitney

A Acuidade visual inicial média no Grupo Tacrolimus e Prednisolona foi de 1,92 (20/1882 Snellen) e no Grupo Prednisolona foi de 1,97 logMAR (20/1882 Snellen). A acuidade visual final média no Grupo Tacrolimus e Prednisolona foi de

0,53 logMAR (20/85 Snellen) e no Grupo Prednisolona foi de 0,86 logMAR (20/145 Snellen). As diferenças não foram estatisticamente significativas ( $p>0,05$ ).

O Teste Mann-Whitney apresenta análise univariada da associação, e, portanto a regressão linear múltipla ajustada para sexo, idade e acuidade visual inicial fora empregada para investigar a associação, conforme apresentado na Tabela 8.

**Tabela 8 - Análise uni e multivariada para AV final pós-transplante de córnea**

	Regressão Linear Univariada		Regressão Linear Multivariada	
	<i>Coeficiente (95%IC)</i>	<i>P</i>	<i>Coeficiente (95%IC)</i>	<i>P</i>
<b>Grupo</b>				
Prednisolona	Referência	---	Referência	---
Tacrolimus	-0,23 (-0,79 a 0,32)	0,771	-0,24 (-0,74 a 0,27)	0,350
<b>Sexo</b>				
Feminino	Referência	---	Referência	---
Masculino	0,03 (-0,52 a 0,59)	0,899	0,29 (-0,24 a 0,83)	0,270
<b>Idade</b>	0,01 (0,01 a 0,03)	<b>0,006</b>	0,02 (0,01 a 0,03)	<b>0,004</b>
<b>AV inicial</b>	0,04 (-0,34 a 0,42)	0,846	0,01 (-0,34 a 0,36)	0,942

A análise de regressão confirma que não há associação estatisticamente significativa entre grupo e acuidade visual após o transplante de córnea ( $p=0,350$ ), mas indica efeito significativo da idade ( $p=0,004$ ) na acuidade visual final. A cada ano de aumento na idade, a acuidade visual final piora, apresentando acréscimo de 0,02 logMAR.

A tabela 9 apresenta os valores de tamanho de trépano utilizado em cada um dos grupos.

**Tabela 9 - Tamanho do trépano comparado entre os dois grupos**

	<b>Tacrolimus e Prednisolona</b>	<b>Prednisolona</b>	<b>p*</b>
	<i>média±dp</i>	<i>média±dp</i>	
<b>Trépano</b>	7,89±0,26	8,12±0,37	0,0557

\*Teste Mann-Whitney / tamanho do trépano em mm

Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre tamanho de trépano e grupo de terapia ( $p=0,056$ ).

A Tabela 10 mostra a frequência de desconforto referida pelo paciente ao longo do tratamento em cada um dos grupos.

**Tabela 10 - Distribuição dos grupos em relação ao desconforto referido**

	<b>Tacrolimus e Prednisolona</b>	<b>Prednisolona</b>	<b>Total</b>	<b>p†</b>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		
<b>Desconforto</b>				
Sim	6 (33,33)	0 (0,00)	6 (16,22)	<b>0,008</b>
Não	12 (66,67)	19 (100,00)	31 (83,78)	
<b>Total</b>	18 (100,00)	19 (100,00)	35 (100,00)	

O teste Exato de Fischer indica que existe uma diferença estatisticamente significativa em relação ao desconforto ao longo do tratamento ( $p=0,008$ ), sendo que o grupo Tacrolimus e Prednisolona apresenta desconforto maior quando comparado ao grupo Prednisolona.

## 5. DISCUSSÃO

O ceratocone foi a indicação de transplante de córnea de baixo risco mais comum no HC-UNICAMP, 55% no grupo do tacrolimus e 47% no grupo da prednisolona. Resultados semelhantes foram encontrados no Brasil por Neves et al. (43) e Cruz et al. (44). O ceratocone também é a principal indicação na Europa, Austrália, Oriente Médio e África, a ceratopatia bolhosa do pseudofácico ou afácico, na América do Norte e a ceratite, na Ásia (45).

No ano de 2016, a equipe de oftalmologia do HC-UNICAMP realizou 119 transplantes de córnea, sendo 25% transplante de baixo risco, 49% transplantes de alto risco e 25% transplantes lamelares. Já no ano de 2017, foram realizados 199 transplantes de córnea, 19% transplantes de baixo risco, 63% transplantes de alto risco e 48% lamelares. E no ano de 2018, foram realizados 109 transplantes, sendo 34% de baixo risco, 46% de alto risco e 20% lamelares. O pronto-socorro de oftalmologia do HC-UNICAMP recebe a maioria dos casos graves de úlcera de córnea de uma região geográfica de aproximadamente 4 milhões de habitantes, o que explica a alta frequência dos transplantes de alto risco.

A rejeição do enxerto após o transplante de córnea é um processo mediado por células T, sendo tratada com imunossupressão (22). Os corticosteroides representam a principal medicação no manejo da rejeição do transplante de córnea. Eles são facilmente absorvidos pela superfície ocular e níveis elevados podem ser alcançados na câmara anterior. A prednisolona e a dexametasona são as drogas mais comumente utilizadas. O acetato de prednisolona a 1% ou o dexametasona a 0,1% são administrados a cada 2 horas inicialmente, lentamente reduzidos durante período de 6 meses a 1 ano. Alguns autores mantêm uma vez ao dia indefinidamente (24).

Um número significativo de indivíduos não responde à terapia convencional com esteroides. Os mecanismos de resistência aos esteroides, em pacientes com enxerto, permanecem pouco compreendidos (22).

A melhor concentração do colírio de tacrolimus permanece em discussão, visto que as doses descritas na literatura e utilizadas em pós-operatórios de transplante de córnea variam de 0,01 a 0,05% (22,23,31). As formulações oftalmológicas disponíveis são manipuladas e estão disponíveis nas seguintes formas tacrolimus 0,02% suspensão aquosa, tacrolimus 0,03% pomada ou colírio oleoso e

tacrolimus 0,1% pomada. Dessa forma, foi optado pelo uso do tacrolimus 0,02% por ser o de menor concentração e possível maior adesão de uso.

Apesar do presente estudo, não apresentar diferença estatística de casos de rejeição entre os dois grupos ( $p=0,291$ ), o Grupo Tacrolimus e Prednisolona apresentou menor frequência de rejeição de 16,67% em relação ao Grupo Prednisolona que apresentou frequência de rejeição de 31,58%. Apesar do desfecho dos indivíduos que apresentaram rejeição, no grupo que estava usando tacrolimus e prednisolona tópicos, 2 (66,67%) participantes apresentaram resolução da rejeição e 1 (33,33%) apresentou falência do enxerto corneano. Já no grupo que estava usando apenas acetato de prednisolona tópico, 3 (50%) indivíduos apresentaram resolução da rejeição e 3 (50%) indivíduos apresentaram falência do enxerto corneano.

Cerca de um terço dos indivíduos submetidos ao transplante de córnea apresentam aumento de pressão intraocular. A maior taxa reportada ocorre após transplante penetrante de córnea e uma menor taxa após transplante lamelar (46). Esse número é similar ao encontrado no trabalho, 33,33% dos pacientes do grupo do tacrolimus tiveram que usar hipotensor, já no grupo da prednisolona foi de 31,58%. A causa do aumento da pressão intraocular não é certa, mas pode envolver alterações estruturais na anatomia do ângulo, desenvolvimento de sinéquias anteriores, inflamação e uso prolongado de corticoterapia tópica (46). Um estudo retrospectivo comparou o uso de tacrolimus tópico 0,03% associado ao acetato de prednisolona 1% com indivíduos que utilizaram apenas acetato de prednisolona 1%. Concluiu-se a eficácia na prevenção de rejeição de transplante de córnea de alto risco, sem aumento a pressão intraocular assim como no presente estudo (31).

Em média, a acuidade visual melhorou após o transplante penetrante de córnea em ambos grupos. Apesar da AV não se constituir como critério de pareamento, os grupos possuíam inicialmente AV médias similares: 1,92 logMAR no grupo do tacrolimus e prednisolona e 1,97 logMAR no grupo da prednisolona.

De acordo com alguns estudos, o tamanho do diâmetro do botão pode aumentar a frequência de rejeição, sendo que o tamanho maior do que 8 mm teve maior associação com aumento da rejeição (47,48). No presente estudo, o tamanho médio do botão foi parecido em ambos os grupos (grupo tacrolimus:  $7,89 \pm 0,26$  mm e grupo acetato de prednisolona:  $8,12 \pm 0,37$  mm).

Ainda há dúvidas em outros estudos sobre a tolerância do uso de tacrolimus tópico (49). Em alguns estudos (23,31), o indivíduo relata desconforto leve a moderado (sensação de calor) após uso do tacrolimus tópico, além de apresentar ceratite epitelial puntata ao exame. No presente estudo, 6 (33,33%) participantes sentiram desconforto durante o uso do colírio de tacrolimus aquoso 0,02% tópico. Somente 1 participante não tolerou usar o colírio no primeiro mês de introdução do colírio e dessa forma foi excluído do estudo.

### **5.1 Considerações finais**

O presente estudo tem como limitação comum a estudos de coorte, a saber: não randomizado. Além da pequena amostra, uma limitação a ser considerada é que a aplicação do tacrolimus poderia ter sido realizada em transplantes de córnea penetrante de alto risco, visto que há protocolos estabelecidos nesses casos e há mais taxas de rejeição pela literatura (50). Novos ensaios clínicos com grupos de controle apropriados são necessários para uma avaliação mais aprofundada da eficácia do uso do colírio de tacrolimus 0,02% aquoso e para determinar a concentração ideal de medicamento, o tempo e a frequência de aplicação neste cenário.

## 6. CONCLUSÃO

O manejo do transplante de córnea é desafiador e inclui inúmeras medidas pré-operatórias, perioperatórias e pós-operatórias. O passo-chave nesse manejo é o uso a longo prazo de agentes imunomoduladores locais e/ou sistêmicos. Embora os corticosteroides tópicos sejam quase universalmente utilizados após a ceratoplastia penetrante, uma grande variedade de agentes imunomoduladores tem sido utilizada com taxas de sucesso variáveis.

Os resultados do presente estudo apresentam menor número da frequência de rejeição nos casos de ceratoplastia penetrante de baixo risco com o uso de colírio de tacrolimus 0,02% aquoso. Não houve aumento da pressão intraocular média. E um terço dos participantes apresentaram sensação de desconforto ao utilizar o colírio tacrolimus 0,02% aquoso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli M V., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2017;
2. Abud TB, Di Zazzo A Di, Kheirkhah A, Dana R. Systemic immunomodulatory strategies in high-risk corneal transplantation. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2017.
3. Transplantes RB De. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. 2018;
4. Tan DTH, Dart JKG, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *Lancet*. 2012;
5. EBAA. 2016 Eye Banking Statistical Report. Eye Bank Assoc Am. 2017;
6. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal Graft Rejection. *Survey of Ophthalmology*. 2007.
7. Costa DC, Kara-José N. Rejeição de transplante de córnea. *Rev Bras Oftalmol*. 2008;
8. Böhringer D, Grotejohann B, Ihorst G, Reinshagen H, Spierings E, Reinhard T. Rejection prophylaxis in corneal transplant. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2018;
9. Hori J, Yamaguchi T, Keino H, Hamrah P, Maruyama K. Immune privilege in corneal transplantation. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019.
10. Kumar V, Kumar A. Immunological aspects of corneal transplant. *Immunol Invest*. 2014;
11. Niederkorn JY. Immune mechanisms of corneal allograft rejection. *Current Eye Research*. 2007.
12. Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Survey of Ophthalmology*. 2017.
13. Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2007;
14. Thomaz, Alexandre; Ando, Edson; Akaishi, Leonardo; Barros AC. No Title. *Rev Bras Oftalmol*. 1990;49(6):15–20.
15. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al. Risk Factors for Corneal Graft Failure and Rejection in the Collaborative Corneal

- Transplantation Studies. *Ophthalmology*. 1994;
16. Epstein AJ, De Castro TN, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Risk factors for the first episode of corneal graft rejection in keratoconus. *Cornea*. 2006;
  17. Lam H, Dana MR. Corneal graft rejection. *International Ophthalmology Clinics*. 2009.
  18. Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: Current practice patterns (2004). *Cornea*. 2006;
  19. Kharod-Dholakia B, Randleman JB, Bromley JG, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: Current practice patterns of the cornea society (2011). *Cornea*. 2015;
  20. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2003;
  21. Shimazaki J, Iseda A, Satake Y, Shimazaki-Den S. Efficacy and safety of long-term corticosteroid eye drops after penetrating keratoplasty: A prospective, randomized, clinical trial. *Ophthalmology*. 2012;
  22. Ghaffari R, Ghassemi H, Zarei-Ghanavati M, Latifi G, Dehghani S, Haq Z, et al. Tacrolimus Eye Drops as Adjunct Therapy in Severe Corneal Endothelial Rejection Refractory to Corticosteroids. *Cornea*. 2017;
  23. Hashemian MN, Latifi G, Ghaffari R, Ghassemi H, Ghanavati MZ, Mohammadi SF, et al. Topical Tacrolimus as Adjuvant Therapy to Corticosteroids in Acute Endothelial Graft Rejection after Penetrating Keratoplasty: A Randomized Controlled Trial. *Cornea*. 2018;
  24. Azevedo Magalhaes O, Shalaby Bardan A, Zarei-Ghanavati M, Liu C. Literature review and suggested protocol for prevention and treatment of corneal graft rejection. *Eye*. 2019;
  25. Fung JJ. Tacrolimus and transplantation: A decade in review. *Transplantation*. 2004;77(9):41–3.
  26. Shoughy SS. Topical tacrolimus in anterior segment inflammatory disorders. *Eye Vis*. 2017;
  27. Scalea JR, Levi ST, Ally W, Brayman KL. Tacrolimus for the prevention and treatment of rejection of solid organ transplants. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016.
  28. Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: A clinical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005.

29. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: Improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res.* 2019;
30. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. Fk-506, A Novel Immunosuppressant Isolated From A Streptomyces. *J Antibiot (Tokyo).* 1987;
31. Magalhaes OA, Marinho DR, Kwitko S. Topical 0.03% tacrolimus preventing rejection in high-risk corneal transplantation: A cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2013;
32. Zhai J, Gu J, Yuan J, Chen J. Tacrolimus in the treatment of ocular diseases. *BioDrugs.* 2011;
33. Siegl C, König-Schuster M, Nakowitsch S, Koller C, Graf P, Unger-Manhart N, et al. Pharmacokinetics of topically applied tacrolimus dissolved in Marinosolv, a novel aqueous eye drop formulation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;
34. Silva-Cunha A, Da Silva GR, De Castro WV, Fialho SL. Evaluation of the pharmacokinetics and ocular tolerance of a microemulsion containing tacrolimus. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;
35. Ezquer-Garin C, Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M. Stability of tacrolimus ophthalmic solution. *Am J Heal Pharm.* 2017;
36. Yuan J, Zhai JJ, Chen JQ, Ye CT, Zhou SY. Preparation of 0.05% FK506 suspension eyedrops and its pharmacokinetics after topical ocular administration. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;
37. Yamazoe K, Yamazoe K, Yamaguchi T, Omoto M, Shimazaki J. Efficacy and safety of systemic tacrolimus in high-risk penetrating keratoplasty after graft failure with systemic cyclosporine. *Cornea.* 2014;
38. Mills RA, Jones DB, Winkler CR, Wallace GW, Wilhelmus KR. Topical FK-506 prevents experimental corneal allograft rejection. *Cornea.* 1995;
39. Reinhard T, Mayweg S, Reis A, Sundmacher R. Topical FK506 as immunoprophylaxis after allogeneic penetrating normal-risk keratoplasty: A randomized clinical pilot study. *Transpl Int.* 2005;
40. Dhaliwal JS, Mason BF, Kaufman SC. Long-term use of topical tacrolimus (FK506) in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2008;
41. Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther.*

- 2010;
42. Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N, et al. Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol*. 2014;
  43. Neves RC, Boteon JE, Santiago AP de MS. Indicações de transplante de córnea no Hospital São Geraldo da Universidade Federal de Minas Gerais. *Rev Bras Oftalmol*. 2010;
  44. Cruz GKP, De Azevedo IC, Carvalho DP de SRP, Vitor AF, Santos VEP, Ferreira Júnior MA. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes transplantados com córneas em um serviço de referência. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017;
  45. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, et al. Changing indications in penetrating keratoplasty: A systematic review of 34 years of global reporting. *Transplantation*. 2017;
  46. de Padua Soares Bezerra B, Chan E, Chakrabarti R, Vajpayee RB. Intraocular pressure measurement after corneal transplantation. *Survey of Ophthalmology*. 2019.
  47. Trigui A, Smaoui M, Masmoudi J, Mhiri W, Maatoug S, Feki J. Le rejet de greffe de cornée: Implication du donneur et du receveur. *Journal Francais d'Ophtalmologie*. 2005.
  48. Sellami D, Abid S, Bouaouaja G, Ben Amor S, Kammoun B, Masmoudi M, et al. Epidemiology and Risk Factors for Corneal Graft Rejection. *Transplant Proc*. 2007;
  49. Sloper CML, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology*. 2001;
  50. Zhong W, Montana M, Santosa SM, Isjwara ID, Huang YH, Han KY, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in corneal transplantation—A review. *Survey of Ophthalmology*. 2018.

## ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Uso de tacrolimus tópico 0,02% e prevenção de rejeição de transplante de córnea de baixo risco

Danielle Kamiji e Rosane Silvestre de Castro

Número do CAAE: 78791517.8.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

#### Justificativa e objetivos:

O presente estudo tem como objetivo de avaliar a incidência de casos de rejeição de transplante de córnea com o uso do colírio tacrolimus 0,02% aquoso no período de 1 ano comparado com os pacientes que fizeram uso de prednisolona 1% tópico no ano anterior.

O trabalho será realizado com pacientes que realizaram transplante de córnea eletivo no ambulatório de Oftalmologia do HC-UNICAMP.

#### Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a: fazer o uso do colírio de tacrolimus 0,02% tópico no período de 1 ano.

#### Observações:

- Será necessário a frequência no ambulatório de Oftalmologia do HC-UNICAMP para avaliação oftalmológica e para buscar o colírio a ser utilizado.
- Você fará parte do grupo experimental do estudo.

#### Desconfortos e riscos:

Você **não** deve participar deste estudo se não concordar com os termos esclarecidos pelo pesquisador. Neste caso não haverá qualquer prejuízo ao seu acompanhamento ambulatorial específico.

O colírio tacrolimus 0,02% aquoso é exclusivamente manipulado, portanto se acabar não será encontrado em farmácia. Dessa forma, iremos disponibilizar o frasco ao paciente.

O colírio pode ter como efeito colateral ceratite puntata ou sensação de queimação ao ser aplicado. Não foram encontrados efeitos sistêmicos.

#### Benefícios:

A pesquisa não implica em benefício diretos e imediatos ao paciente. Esperamos que o colírio tacrolimus seja mais efetivo na prevenção da rejeição do transplante de córnea do que outros tratamentos utilizados.

#### Acompanhamento e assistência:

A consulta oftalmológica será realizada no ambulatório de Oftalmologia do HC-UNICAMP e no mesmo dia da sua consulta de rotina, tentaremos disponibilizar o colírio, de forma a evitar mais deslocamentos. Durante a consulta de rotina, será avaliado a evolução do paciente, feito a acuidade visual, medida de pressão intraocular e retirada de pontos cirúrgicos se necessário.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Você terá plena liberdade de se recusar a participar ou a retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo no seu acompanhamento clínico.

**Sigilo e privacidade:**

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

**Ressarcimento:**

Sua participação é voluntária. O exame ocorrerá em consulta ambulatorial e também será entregue o colírio no ambulatório de Oftalmologia do HC-UNICAMP. Não haverá compensação econômica ou financeira por sua participação nesse estudo, ou seja, não há previsão de nenhum ressarcimento de gastos referentes a transporte, alimentação e demais custos com despesas relacionados à sua participação, mas também você não terá gastos extras relativos aos procedimentos, exames e consultas médicas. Você tem direito a indenização em caso de danos recorrente da pesquisa de acordo com as leis vigentes no Brasil.

**Contato:**

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Danielle Kamiji.  
Departamento de Oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP);  
Hospital de Clínicas da UNICAMP  
Caixa Postal - 6111 - Campinas, SP, Brasil  
CEP: 13083-970  
Fone/fax: (19) 3521-7396  
E-mail: daniellekamiji@gmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

**Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter sido esclarecido sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do responsável)

**Responsabilidade do Pesquisador:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguo, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_