

Efeito da imunossupressão sobre a atividade de enzimas de avaliação da função hepática pós-transplante renal em hospital universitário de Fortaleza

Immunosuppression effect on the activity of enzymes of liver function assessment after kidney transplantation in a university hospital in Fortaleza

Gabriel Wilker de Alencar Farias¹ , Afonso Leoncio Saraiva Junior¹ , Mireia de Oliveira Correia¹ , Vanessa Gonzaga da Silva Gomes¹ , Diogo Paula Lima¹ , Nicole Castro Brasil¹ , Nyara Vitória Araújo Duarte¹ , Jan Hesron Ferreira Emiliano¹ , Emanuel Paula Magalhães¹ , Carlos Eduardo Pereira Lima² , Tiago Lima Sampaio¹ 

1. Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Objetivo: avaliar as alterações nas enzimas hepáticas em pacientes submetidos a transplante renal, comparando dois regimes imunossupressores diferentes. **Métodos:** foi conduzido um estudo retrospectivo envolvendo 186 pacientes que realizaram transplante renal entre 2019 e 2023 no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme o regime imunossupressor utilizado: Tacrolimus e Micofenolato de Sódio (TAC+MDS) e Tacrolimus e Sirolimus (TAC+SRL). As atividades das enzimas alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST) e gama-glutamyl transferase (GGT) foram analisadas e categorizadas quanto ao perfil da elevação acima do valor de referência. **Resultados:** os dois grupos de imunossupressão apresentaram mais de 50% de casos de aumento nos parâmetros de função hepática, porém sem diferença significativa. Apenas o grupo TAC+SRL apresentou elevações significativas nos níveis de GGT ($p = 0.038$; OR = 9.75; IC95% = 0.531 - 179), indicando uma potencial maior hepatotoxicidade associada ao regime TAC+SRL. **Conclusões:** os regimes imunossupressores estão associados a uma elevação subclínica das enzimas hepáticas, sem diferença significativa entre ambas. Contudo, a combinação de Tacrolimus e Sirolimus apresenta uma correlação com uma elevação grave da enzima hepática GGT, porém a grande variabilidade no intervalo de confiança sugere uma análise de baixa precisão devido a amostra pequena, sendo necessário análises mais robustas para confirmar essa suspeita. risco aumentado de hepatotoxicidade. Esses achados ressaltam a importância do monitoramento rigoroso e contínuo da função hepática em pacientes que recebem esse regime após o transplante renal, para a detecção precoce e o manejo apropriado das complicações hepáticas.

Palavras-chave: transplante de rim; testes de função hepática; imunossupressores

Abstract

Objective: this study aimed to evaluate changes in liver enzymes in kidney transplant patients under two different immunosuppressive regimens. **Methods:** a retrospective study was conducted with 186 patients who underwent kidney transplantation between 2019 and 2023 at the Walter Cantídio University Hospital (HUWC). Patients were divided into two groups, according to the immunosuppressive regimen used: Tacrolimus and Mycophenolate Sodium (TAC+MDS) and Tacrolimus and Sirolimus (TAC+SRL). The activities of the enzymes alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) and gamma-glutamyl transferase (GGT) were analyzed and categorized according to the profile of the elevation above the reference value. **Results:** both immunosuppression groups presented more than 50% of cases of increases in liver function parameters, though it was not found to be statistically significant. Only the TAC+SRL group showed significant elevations in GGT levels ($p = 0.038$; OR = 9.75; 95% CI = 0.531 - 179), indicating a potential greater hepatotoxicity associated with the TAC+SRL regimen. **Conclusion:** immunosuppression regimens are associated with subclinical elevation of liver enzymes, with no significant difference between them. However, the combination of Tacrolimus and Sirolimus is associated with a more severe elevation of the liver enzyme GGT, but the large variability in the confidence interval suggests a low precision analysis due to the small sample, requiring more robust analyses to confirm this suspicion of an increased risk of hepatotoxicity. These findings highlight the importance of rigorous and continuous monitoring of liver function in patients receiving this regimen after kidney transplantation, with a view to facilitating early detection and appropriate management of liver complications.

Keywords: kidney transplantation; liver function tests; immunosuppressive agents.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é amplamente reconhecido como a abordagem terapêutica mais eficaz para indivíduos com insuficiência renal severa, particularmente na fase terminal da doença renal crônica¹. Este procedimento envolve a substituição

do rim do paciente por um novo órgão obtido de um doador. Comparado a alternativas como a hemodiálise, o transplante renal proporciona melhorias substanciais tanto na expectativa quanto na qualidade de vida². Apesar dos avanços tecnológicos,

Correspondente: Tiago Lima Sampaio. Rua Pastor Samuel Munguba, 1210 - Rodolfo Teófilo. Email: tiagosampaio@ufc.br.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse

Recebido em: 10 Mar 2025; Revisado em: 23 Abr 2025; Aceito em: 12 Maio 2025

2 Transplante renal, imunossupressão e função hepática

o transplante renal continua a ser um procedimento complexo, acompanhado por morbidade e mortalidade significativas, sendo necessário um cuidado especializado ao paciente receptor durante e após o transplante, a fim de evitar complicações, como rejeição aguda e doença do enxerto³. Nesses casos, o sistema imunológico do receptor rejeita o novo órgão, levando a danos agudos e crônicos, podendo causar até a falência do órgão. O esquema terapêutico de imunossupressão utilizado em transplantes combina diferentes classes de fármacos com o intuito de prevenir a rejeição aguda e otimizar a sobrevivência do enxerto após o transplante⁴.

Inibidores de calcineurina (CNIs), como tacrolimus e ciclosporina, são amplamente utilizados devido à sua eficácia na inibição da resposta imunológica⁵. Antimetabólitos, incluindo micofenolato de mofetil e azatioprina, interferem na proliferação das células do sistema imunológico. Corticosteróides, como prednisona e metilprednisolona, e anticorpos monoclonais e policlonais, como basiliximab e timoglobulina, são usados no período inicial pós-transplante para prevenir a rejeição aguda⁶. Os inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), como o sirolimo, também resultam na supressão da proliferação celular por meio da inibição proteica⁷.

Contudo, apesar de essenciais, esses medicamentos podem acarretar perigos significativos, como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, sendo a hepatotoxicidade um dos riscos mais importantes a serem monitorados⁶. A exemplo, o uso de tacrolimus e formulações de micofenolato estão associados à leve a moderada elevação da atividade das transaminases hepáticas, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), porém de forma reversível, assintomática e, às vezes, durante apenas o primeiro mês de terapia⁸. A elevação da gama-glutamil transferase (GGT) indica danos relacionados ao fígado, como colestase ou dano hepático, podendo ser induzida por medicamentos, especialmente pelo Tacrolimus⁹. Os inibidores de mTOR, especialmente o sirolimus, empregados como adjuvantes com o objetivo de reduzir efeitos colaterais na terapia com CNI, também possuem relatos de associação com a moderada elevação das enzimas hepáticas¹⁰. No entanto, a ocorrência de danos hepáticos clinicamente significativos é pouco explorada na literatura, sendo a maioria decorrente do uso de doses elevadas ou pela interação medicamentosa, podendo ser solucionados pelo ajuste de dose ou substituição do medicamento¹¹.

O acometimento hepático pode dificultar a recuperação e aumentar a mortalidade dos pacientes pós-transplantados¹², sendo necessário monitorar, continuamente, a função hepática para detectar, precocemente, qualquer tipo de disfunção hepática no período pós-operatório. Dados epidemiológicos mostram que o tempo médio de internação foi de 21,6 dias. Não houve diferença significativa entre sexos ($p = 0,419$) ou esquemas de imunossupressão ($p = 0,842$). Houve diferença no tempo de internação entre as faixas etárias, e aqueles com comorbidades como diabetes, hipertensão e dislipidemia

ficaram em média 27 dias internados. Pacientes com sorologia doador/receptor D(-) R(-) também tiveram um tempo médio maior de 34 dias. Entre os esquemas de imunossupressão, o grupo TAC+SRL apresentou o maior tempo médio de internação (21,8 dias).

O objetivo deste estudo foi descrever as alterações no painel de testes da função hepática em pacientes após o transplante renal, com ênfase nas enzimas hepáticas AST, ALT e GGT. O estudo também avaliou o efeito da imunossupressão sobre a atividade dessas enzimas.

MÉTODOS

Este artigo apresenta um estudo retrospectivo que analisou dados coletados entre 2019 e 2023 a partir de prontuários eletrônicos de pacientes transplantados no Ambulatório Renal do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Este hospital integra o Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC) e é gerido pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), localizado em Fortaleza, Ceará, Brasil. Todos os critérios éticos foram devidamente garantidos¹³.

Os dados obtidos foram coletados em planilhas do Google Excel e analisados utilizando o software Jamovi versão 2.3.28. Por meio deles, foi realizada uma análise estática descritiva por agrupamento. Variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis numéricas foram mostradas como média e desvio-padrão. A normalidade foi conferida através do teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre as variáveis foram feitas por meio do teste T de Student e do teste do Qui-Quadrado (X²). O nível de significância para todas as análises foi considerado como $p < 0,05$. Para a análise, dividiram-se os pacientes em dois grupos conforme os regimes de imunossupressão implementados. O primeiro esquema combinava os imunossupressores Tacrolimus e Micofenolato de Sódio (Grupo TAC+MDS), enquanto o segundo esquema combinava Tacrolimus e Sirolimus (Grupo TAC+SRL). Especificamente, foram tabulados os dados níveis de alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST) e gama glutamil transferase (GGT), referentes aos 12 meses posteriores aos transplantes dos pacientes.

Foram utilizados os valores de referências do hospital para cada teste e categorizados em quatro categorias (normal, levemente alterado, moderadamente alterado e gravemente alterado) conforme o limite superior de cada teste e para cada sexo. Para AST as referências eram de <38 U/L para homens e <32 U/L para mulheres. Para ALT eram <41 U/L para homens e <31 U/L para mulheres. Quanto a GGT, as referências eram entre 11 - 50 U/L para homens e entre 7 - 32 U/L para mulheres. Valores menores ou iguais à referência entraram na categoria normal (N). Valores até duas vezes (1-2xN) acima da referência foram categorizados como levemente alterados. Valores acima de duas vezes e até cinco vezes acima da referência foram categorizados como moderadamente alterados (2-5xN). Valores acima de cinco

3 Transplante renal, imunossupressão e função hepática

vezes (<5xN) acima da referência foram categorizados como gravemente alterados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) sob o número 5.896.752, consoante às normas estabelecidas pela Resolução n.º 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). Foram incluídos apenas pacientes que realizaram os três testes (AST, ALT e GGT) ao longo de um ano, submetidos à terapia de imunossupressão combinando Tacrolimus e Micofenolato de Sódio ou Tacrolimus e Sirolimus após o transplante renal, com os níveis séricos de Tacrolimus mantidos nas faixas terapêuticas de 4 a 7 ng/mL. Ao passo que foram excluídos do presente estudo os pacientes não submetidos a transplante renal, pacientes não

acompanhados por 1 ano, pacientes que não apresentavam dados de, pelo menos, um dos parâmetros durante 1 ano e pacientes que não utilizavam os esquemas de imunossupressão em análise.

RESULTADOS

A amostragem contou com 186 pacientes submetidos a transplante renal, sendo a maioria do sexo masculino (n=127; 68,3%). A média de idade foi de 49,4 anos (DP=13,6), com predominância da faixa etária adulta <60 anos (n=139; 74,7%). Entre os protocolos imunossupressores administrados, a combinação TAC+SRL foi a mais utilizada (n=101; 54,3%), conforme ilustrado na tabela 1.

Tabela 1. Descrição dos perfis da amostra.

Variáveis	Esquemas de Imunossupressão					
	TAC+MDS	%	TAC+SRL	%	TOTAL	%
Sexo						
Feminino	37	43,5	22	21,8	59	31,7
Masculino	48	56,5	79	78,2	127	68,3
Faixa etária						
Adulto (<60 anos)	67	78,8	72	71,2	139	74,7
Idosos (>=60 anos)	18	21,2	29	28,8	47	25,3
TOTAL	85	100,0	101	100,0	186	100,0

Para o parâmetro hepático ALT, no grupo TAC+MDS, 63 pacientes (74,1%) apresentaram valores dentro da faixa de referência (< 41 U/L para homens e < 31 U/L para mulheres), 17 (20%) tiveram aumento leve e 5 (5,9%) aumento moderado. Nenhum paciente apresentou aumento grave, enquanto, no grupo TAC+SRL, 61 pacientes (60,4%) apresentaram valores normais, 32 (31,7%) aumento leve e 8 (7,9%) aumento moderado. Da mesma forma, nenhum paciente apresentou aumento grave. A diferença entre os grupos não foi significativa (p=0.137).

Para AST, no grupo de pacientes utilizando TAC+MDS, 68 (80%) tiveram valores normais, 16 (18,8%) aumento leve e 1 (1,2%) aumento moderado. Nenhum apresentou aumento grave. No grupo utilizando TAC+SRL, 74 (73,25%) apresentaram valores normais, 22 (21,8%) aumento leve e 5 (4,95%) aumento moderado. Nenhum paciente apresentou aumento grave. Não houve diferença significativa entre os grupos (p=0.285).

Para GGT, no grupo TAC+MDS, 48 pacientes (56,5%) apresentaram valores normais, 25 (29,4%) tiveram aumento leve e 12 (14,1%) apresentaram aumento moderado. Nenhum paciente apresentou aumento grave. No grupo TAC+SRL, 61 pacientes (60,4%) tiveram valores normais, 23 (22,8%) tiveram aumento leve, 12 (11,9%) aumento moderado e 5 (4,9%) aumento grave. A diferença entre os grupos não foi significativa (p=0.151). Os valores dos testes de função hepática, estratificados quanto ao grupo imunossupressor, estão destacados na tabela 2.

A tabela 3 descreve o número de alterações no geral. No total, 77 pacientes (41,4%) não apresentaram alterações nos parâmetros de função hepática, sendo 39 do grupo TAC+MDS (n=85; 45,9%) e 38 do grupo TAC+SRL (n=101; 37,6%). Entre os 109 com, pelo menos, uma alteração, 46 pertenciam ao grupo TAC+MDS (n=85; 54,1%) e 63 ao grupo TAC+SRL (62,4%), sem diferença significativa (p=0.255; OR=1.41, IC95%=0.782 - 2.53).

Quanto ao número de parâmetros alterados, observou-se que 61 dos pacientes apresentaram alteração em apenas um, sendo 28 do grupo TAC+MDS (n=85; 32,9%) e 33 do grupo TAC+SRL (n=101; 32,7%); 22 pacientes apresentaram alteração em dois parâmetros, sendo 6 no grupo TAC+MDS (n=85; 7,05%) e 16 no grupo TAC+SRL (n=101; 15,8%); 26 pacientes apresentaram alteração em todos os três parâmetros, sendo 12 pertencentes ao grupo TAC+MDS (n=85; 14,1%) e 14 ao grupo TAC+SRL (n=101; 13,9%). A diferença entre os grupos, considerando o número de alterações (0 a 3), não foi significativa (p=0.287).

O grupo TAC+SRL apresentou 5 casos de elevação grave nos níveis de GGT, enquanto o grupo TAC+MDS não apresentou nenhum. Essa diferença foi estatisticamente significativa (p=0.038). O Odds Ratio foi de 9.75 (IC95%= 0.531 - 179), indicando uma maior chance de aumento grave de GGT no grupo TAC+SRL. Porém, o intervalo de confiança muito amplo sugere que a estimativa apresenta baixa precisão.

Tabela 2. Avaliação categórica e estatística dos parâmetros de função hepática

Função Hepática	Esquemas de Imunossupressão						Valor de p
	TAC+MDS	%	TAC+SRL	%	TOTAL	%	
GGT							0,151*
Normal	48	56,5	61	60,4	109	58,6	
Aumento Leve	25	29,4	23	22,8	48	25,8	
Aumento Moderado	12	14,1	12	11,9	24	12,9	
Aumento Grave	0	0	5	4,9	5	2,7	
ALT							0,137*
Normal	63	74,1	61	60,4	124	66,7	
Aumento Leve	17	20	32	31,7	49	26,3	
Aumento Moderado	5	5,9	8	7,9	13	7	
Aumento Grave	0	0	0	0	0	0	
AST							0,285*
Normal	68	80	74	73,3	142	76,3	
Aumento Leve	16	18,8	22	21,8	38	20,5	
Aumento Moderado	1	1,2	5	4,9	6	3,2	
Aumento Grave	0	0	0	0	0	0	
TOTAL	85	100,0	101	100,0	186	100,0	

Legenda: * Qui-quadrado

Tabela 3. Avaliação da frequência e dos perfis de alterações na função hepática em geral.

Função Hepática	Esquemas de Imunossupressão						Valor de p
	TAC+MDS	%	TAC+SRL	%	TOTAL	%	
Perfil							
Normal	39	45,9	38	37,6	77	41,4	0.255*
Alterado	46	54,1	63	62,4	109	58,6	
Número de Alterações							
0	39	45,9	38	37,6	77	41,4	0.287*
1	28	32,9	33	32,7	61	32,8	
2	6	7,05	16	15,8	22	11,8	
3	12	14,15	14	13,9	26	14	
TOTAL	85	100,0	101	100,0	186	100,0	

Legenda: * Qui-quadrado

DISCUSSÃO

O transplante renal é um procedimento complexo, sujeito a vários fatores que podem diminuir a sobrevida do paciente. A utilização de imunossupressores melhora as chances de o enxerto ser bem aceito pelo organismo, porém os próprios imunossupressores podem oferecer riscos ao paciente se não bem administrados, gerando anormalidades, como a alteração dos níveis enzimáticos de Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT)¹⁴.

Neste trabalho, em ambos os grupos de imunossupressão, mais

de 50% dos pacientes apresentaram valores de, pelo menos, um parâmetro hepático acima da referência (54,1% do grupo TAC+MDS e 62,4% do grupo TAC+SRL). Apesar de não haver diferença significativa, os achados sugerem a necessidade de monitorização de função hepática em pacientes recém-transplantados. Ademais, o aumento grave de GGT foi exclusivo do grupo TAC+SRL, apresentando valores cinco vezes acima da referência, o que pode sugerir uma maior toxicidade desse esquema imunossupressor. Porém, o intervalo de confiança de 95% se demonstrou muito amplo (0.531 - 179), o que indica

5 Transplante renal, imunossupressão e função hepática

uma falta de precisão de análise do Odds Ratio, provavelmente devido ao fato de a amostra ser pequena.

O Sirolimus e Tacrolimus são fármacos metabolizados extensivamente pelo sistema citocromo P450 (CYP3A4). Dessa forma, a depender da dosagem, danos agudos ou crônicos são refletidos pelo aumento de ALT e AST séricos, respectivamente. Ambos estão associados ao aumento do estresse oxidativo e à produção de espécies reativas de oxigênio no fígado, o que pode resultar na apoptose dos hepatócitos e, consequentemente, na liberação de transaminases^{15, 16}.

Estudos apontam que o aumento de AST pode estar relacionado ao uso de Sirolimus, parcialmente explicada pela farmacocinética do medicamento e pela função hepática¹⁷. Estudos semelhantes apontam que a combinação entre tacrolimus e micofenolato gera menos efeitos adversos do que combinações com sirolimus^{18, 19}. Este estudo corrobora os achados na função hepática, contudo não foi observada a diferença significativa na toxicidade hepática quando comparada com o esquema TAC+MDS.

É importante ressaltar que o aumento das transaminases também pode ocorrer após o transplante renal devido a infecções virais (HCV, HBV, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr), histórico de doença hepática pregressa ou por fatores na conexão hepático-rena^{20, 21}. A análise de outros fatores de função hepática, como fosfatase alcalina (ALP), bilirrubina e entre outros, podem garantir uma avaliação mais robusta.

A maioria dos níveis dos parâmetros hepáticos analisados

estavam de leve a moderadamente elevados, indicando um padrão de toxicidade subclínica. No entanto, não é possível determinar se esses achados refletem no impacto clínico em longo prazo.

CONCLUSÃO

O acompanhamento dos exames laboratoriais em pacientes transplantados é imprescindível para evitar a rejeição do enxerto e minimizar os riscos de toxicidade ao organismo. Embora a maioria das alterações hepáticas observadas neste estudo possuam um perfil subclínico, a presença de casos de elevação graves de GGT no grupo TAC+SRL reforça a necessidade de monitorização intensiva e ajuste de dose na terapia imunossupressora¹⁷.

O presente estudo possui as limitações características de um estudo retrospectivo, a não abrangência de todos parâmetros de função hepática e o tempo curto de acompanhamento dos dados. Ainda assim, a análise de dados no presente estudo oferece importantes resultados sobre a alteração da função hepática em pacientes pós-transplante renal e a sua relação com os medicamentos escolhidos para imunossupressão.

Faz-se necessária a realização de estudos com amostras maiores e diversas, abrangendo mais parâmetros da função hepática e do tempo de análise a fim de obter resultados mais específicos e confiáveis quanto aos impactos dos diferentes esquemas de imunossupressão no tecido hepático.

REFERÊNCIAS

1. Singh RK, Kishor A, Rishu DR, Asha R, Sinha KK, Sinha RI. Immunosuppressive drugs in renal transplantation. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2023 Mar;12(2):303–12. doi: <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20230405>.
2. Vallory LC, Santos KR, Januário GD, Silva MM, Ribeiro MI, Silva AT. Relação custo-benefício do transplante renal frente à hemodiálise. *Rev Saúde Pub Paraná*. 2021 Apr 30; 4(1): 22–31. doi: <https://doi.org/10.32811/25954482-2021v4n1p22>.
3. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2019 Jun; 73(6): 866–79. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.031.
4. Fuehner T, Benden C, Gottlieb J. Initial immunosuppression and managing rejection. *Intensive Care Med*. 2019 Mar; 45(3): 388–90. doi: 10.1007/s00134-018-05515-8.
5. Karolin A, Genitsch V, Sidler D. Calcineurin Inhibitor Toxicity in Solid Organ Transplantation. *Pharmacology*. 2021; 106(7-8): 347–55. doi: 10.1159/000515933.
6. Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P, Gimpel A, Dziedziejko V, Kipp M, et al. Current status regarding immunosuppressive treatment in patients after renal transplantation. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 18; 24(12):10301–1. doi: 10.3390/ijms241210301.
7. Ando S, Perkins CM, Sajiki Y, Chastain C, Valanparambil RM, Wieland A, et al. mTOR regulates T cell exhaustion and PD-1–targeted immunotherapy response during chronic viral infection. *J Clin Invest*. 2023 Jan; 133(2): e160025. doi: 10.1172/JCI160025.
8. Wang F, Wei F, Liu H, Wang X, Wang W, Ouyang Y, et al. Association of the IL-6 Rs1800796 SNP with Concentration/dose Ratios of Tacrolimus and Donor Liver Function after Transplantation. *Immunol Invest*. 2021 Nov; 50(8): 939–48. doi: 10.1080/08820139.2020.1793775.
9. Majid Z, Khan SA, Hanif FM, Laeeq M, Tasneem AA, Hassan Luck N, et al. Management of tacrolimus-induced toxicity with normal serum levels after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2024 Jan; 22(Suppl 1): 338–41. doi: 10.6002/ect.MESOT2023.P8.
10. Wilk A, Szypulska-Koziarska D, Kędzierska-Kapuza K, Kolasa-Wołosiuk A, Misiakiewicz-Has H, Ciechanowski K, et al. Effect of long-term immunosuppressive therapy on native rat liver morphology and hepatocyte- apoptosis. *Transpl Immunol*. 2018 Oct; 50: 1–7. doi: 10.1016/j.trim.2018.05.001.
11. Kaplowitz N, Deleve LD. Drug-induced liver disease. London: Elsevier; 2013.
12. Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, Dufour JF. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2020 May; 26(18): 2138–54. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2138.
13. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo

6 Transplante renal, imunossupressão e função hepática

seres humanos. Diário Oficial da União. 2013 Jun 13 (seção 1): 159.

14. Mellon L, Doyle F, Hickey A, Ward KD, de Freitas DG, McCormick PA, et al. Interventions for increasing immunosuppressant medication adherence in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Sep; 9(9): CD012854. doi: 10.1002/14651858.CD012854.pub2.

15. Wilk A, Szypulska-Koziarska D, Kędzierska-Kapuza K, Sierńko J, Kolasa-Wolosiuk A, Ciechanowski K, et al. The comparison of parameters of oxidative stress in native rat livers between different immunosuppressive regimens. *Med Sci Monit*. 2019 Nov; 25: 8242–7. doi: 10.12659/MSM.915230.

16. Szypulska-Koziarska D, Wilk A, Kabat-Koperska J, Kolasa-Wolosiuk A, Wolska J, Wiszniewska B. The effects of short-term immunosuppressive therapy on redox parameters in the livers of pregnant wistar rats. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr; 16(8): 1370–0. doi: 10.3390/ijerph16081370.

17. Golubović B, Vučićević K, Radivojević D, Kovačević S, Prostran M, Miljković B. Exploring sirolimus pharmacokinetic variability using data available from the routine clinical care of renal transplant patients – population pharmacokinetic approach. *J Med Biochem*. 2019 May; 38(3): 323–31. doi: 10.2478/jomb-2018-

0030.

18. Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, Roth D, Chen L, Kupin W, et al. Randomized trial of 3 maintenance regimens (TAC/SRL vs. TAC/MMF vs. CSA/SRL) with low-dose corticosteroids in primary kidney transplantation: 18-year results. *Clin Transplant*. 2020 Dec; 34(12): e14123. doi: 10.1111/ctr.14123.

19. Barten MJ, Hirt SW, Garbade J, Bara C, Doesch AO, Knosalla C, et al. Comparing everolimus-based immunosuppression with reduction or withdrawal of calcineurin inhibitor reduction from 6 months after heart transplantation: The randomized MANDELA study. *Am J Transplant*. 2019 Mar; 19(11): 3006–17. doi: 10.1111/ajt.15361.

20. Bonavia A, Stiles N. Renohepatic crosstalk: a review of the effects of acute kidney injury on the liver. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Jun; 37(7): 1218. doi: 10.1093/ndt/gfaa297.

21. Solà-Porta E, Redondo-Pachón D, Arias-Cabrales C, Navazo D, Buxeda A, Burballa C, et al. Early hypertransaminasemia after Kidney Transplantation: significance and evolution according to donor type. *J Clin Med*. 2021 Nov 4; 10(21): 5168. doi: 10.3390/jcm10215168.

Como citar este artigo/ How to cite this article:

Farias GWA, Saraiva AL Júnior, Correia MO, Gomes VGS, Lima DP, Brasil NC, et al. UEfeito da imunossupressão sobre a atividade de enzimas de avaliação da função hepática pós-transplante renal em hospital universitário de Fortaleza. *J Health Biol Sci*. 2025; 13(1): e5771.