

TACROLIMUS

IMUNOSSUPRESSOR CONTRA O VITILIGO

Fórmula molecular: C₄₄H₆₉NO₁₂.H₂O (forma monohidratada)

Peso molecular: 822,0 (forma monohidratada).

Categoria Terapêutica: agente imunossupressor.

Descrição

Tacrolimus é uma lactona macrolídea isolada de culturas da bactéria *Streptomyces tsukubaensis*.

Fator de equivalência

As preparações contendo Tacrolimus devem ser dosificadas em relação à forma anidra. Portanto, em caso de utilização da forma hidratada é necessário aplicar o fator de equivalência. O fator de equivalência do Tacrolimus monohidratado é igual 1,022.

Considerações Gerais sobre estabilidade

Preparações sólidas (ex. cápsulas) contendo Tacrolimus devem ser armazenadas em temperatura ambiente controlada.

Preparações líquidas devem ser conservadas entre 5 a 25°C.

pH de estabilidade: em altos valores de pH ocorre um substancial aumento da velocidade de decomposição do Tacrolimus, apresentando maior estabilidade na faixa de pH entre 2 a 6.

Propriedades

Tacrolimus pertence a um grupo de fármacos chamados lactonas macrolídeas ou inibidores da calcineurina. Possui atividade imunossupressora semelhante à da Ciclosporina, sendo também utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos (2).

Estudos clínicos mostraram que o Tacrolimus (principalmente quando aplicado de forma tópica) é um tratamento eficaz para doenças inflamatórias da pele, tais como a dermatite atópica e a psoríase (2). Tacrolimus atua no sistema imunológico e diretamente nas células da pele. Seu mecanismo de ação é similar ao do creme de Pimecrolimus (2).

Tacrolimus - (C₄₄H₆₉NO₁₂)

Tacrolimus se liga a receptores na célula chamados proteínas conectoras FK. O complexo fármaco-protéico resultante inibe a calcineurina (transmissor de fosfatase dependente de cálcio) que por sua vez, reduz a atividade dos linfócitos T do sistema imunológico. Como consequência disso, as células T não liberam suas citosinas (que ocasionam a inflamação, vermelhidão e o prurido) (2).

Adicionalmente, o Tacrolimus possui efeito direto nas células da pele (queratinócitos). Aparentemente, ele reduz o número de receptores IL-8 de citosina no queratinócito, reduzindo assim, a inflamação (2).

Recentemente, foi apresentado no Congresso Mundial de Dermatologia em Paris o uso do Tacrolimus para o tratamento do vitiligo, sem necessidade do uso de radiação ultravioleta. O tratamento tópico proporcionou boa repigmentação no uso duas vezes ao dia, após um período de quatro meses, sem grandes efeitos colaterais (5, 6).

Um estudo avaliou a eficácia e segurança do uso de pomada de Tacrolimus 0,1% no tratamento de vitiligo generalizado. Os pacientes foram tratados com duas aplicações diárias e os resultados foram avaliados a cada quatro semanas através de biópsias (7).

Após 24 semanas, 17 de 19 pacientes (89%) atingiram níveis variados de repigmentação. Houve decréscimo significativo nos índices gerais de gravidade da doença. Treze pacientes obtiveram uma repigmentação maior que 75% nas lesões da face e/ou do pescoço. Os sintomas de irritação foram mínimos (7).

A eficácia de Tacrolimus associado ao uso do laser Excimer de 308-nm no tratamento de lesões vitiliginosas resistentes a tratamentos prévios com raios ultravioleta foi avaliada num estudo. As lesões de catorze pacientes com 12 a 63 anos de idade foram divididas em dois grupos, sendo que um dos grupos recebeu apenas o tratamento com laser e o outro recebeu tratamento combinado à aplicação de pomada com 0,1% de Tacrolimus, aplicada duas vezes ao dia nas lesões. Para cada lesão tratada, a lesão não-tratada no lado oposto serviu como controle (8).

Os resultados nas lesões tratadas com Tacrolimus e laser foram superiores. Enquanto que 85% das lesões tratadas somente com laser apresentaram repigmentação, isso aconteceu em 100% das lesões que receberam também Tacrolimus. A taxa (intensidade) da repigmentação também foi bem maior no grupo de Tacrolimus: 75%, contra apenas 20% no outro grupo. Os efeitos adversos foram limitados e a tolerância excelente (8).

O estudo concluiu que o tratamento combinando o uso de pomada Tacrolimus 0,1% e o laser Excimer de 308-nm é superior à monoterapia com laser no tratamento de lesões vitiliginosas resistentes ao ultravioleta e, que este tratamento deve ser proposto apenas para áreas sensíveis ao UV, como a face, o pescoço, o tronco e os membros, com exceção de proeminências ósseas e extremidades (8).

A segurança e eficácia da pomada de Tacrolimus a 0,1% no tratamento da dermatite atópica palpebral foram avaliadas em um estudo clínico aberto realizado com 20 pacientes como dermatite palpebral de moderada a severa. Os pacientes aplicaram a pomada de Tacrolimus a 0,1% 2x ao dia durante 8 semanas e, foram acompanhados por 2 semanas adicionais após o último dia do tratamento. Um total de 80% dos pacientes obteve melhora significativa em 8 semanas. Os efeitos adversos foram limitados a ardência e prurido local, ocorridos nos primeiros dias de aplicação. Não houve aumento significativo da pressão ocular durante o estudo. Nenhum dos pacientes desenvolveu catarata ou glaucoma durante o estudo.

A pomada de Tacrolimus demonstrou ser segura e eficaz no tratamento da dermatite palpebral moderada e severa (13).

Indicações

- **Transplante de órgãos e tecidos:** utilizado tanto para produzir uma imunossupressão primária para controlar a rejeição do órgão transplantado.
- **Tratamento de dermatite atópica de moderada a severa:** em adultos e crianças que estejam respondendo mal a terapias convencionais (emolientes, esteróides tópicos e orais, antibióticos, fototerapia) e/ou sofrendo dos efeitos colaterais da terapia convencional. Não existe cura para a dermatite atópica, mas Tacrolimus proporciona tratamento livre de esteróides para o controle dos sintomas. Seu uso freqüentemente alivia o prurido e a inflamação causados pela dermatite atópica.

- **Líquen plano, lupus discóide:** Tacrolimus tópico também pode ser útil para casos de líquen plano, lupus discóide e muitas outras doenças inflamatórias da pele (2).
- **Eczema, psoríase e dermatite alérgica induzida pelo contato com níquel:** estudos recentes mostram o sucesso de terapias com Tacrolimus nesses casos (6);
- **Vitiligo:** no tratamento do vitiligo foi largamente estudado (5, 6, 7, 8).
- **Dermatite palpebral:** pomada 0,1% 2x/dia durante 8 a 10 semanas (13)
- **Em veterinária:** dermatite atópica em cães (pomada 0,1% 1x/dia), pênfigo, tratamento de fístulas perianais em cães (pomada 0,1% 1-2x/dia durante 16 semanas), como lacrimo estimulante e na prevenção de transplante de córnea (9, 10, 11, 12)

Contra-indicações

O uso é contra-indicado nos casos de hipersensibilidade conhecida a Tacrolimus ou qualquer outro componente da preparação, bem como nos casos de gravidez e amamentação, nos casos de infecções de pele confirmadas ou mesmo suspeita de infecções (bacterianas ou virais). Deve-se evitar a exposição à luz solar natural ou artificial, durante o uso de Tacrolimus (4). Para conhecer as interações e precauções, consulte as referências (3, 4).

Efeitos adversos

A maioria dos pacientes tolera bem o uso de Tacrolimus. O efeito adverso tópico mais comum pode ser sentido ao redor do local de aplicação, como uma sensação de calor ou de queimação. Este efeito é geralmente suave ou moderado e desaparece após alguns dias de tratamento. Porém, se esta reação persistir por mais de uma semana o tratamento deve ser reavaliado.

Outros efeitos comuns incluem dor de cabeça, tosse, febre, sintomas de gripe, dores musculares, infecção dos folículos pilosos (foliculite) e acne (2, 3). Ao contrário dos corticosteróides tópicos, Tacrolimus não ocasiona o afinamento da pele, sendo, portanto, apropriado para aplicação em áreas de pele fina como o rosto, pescoço e dobras de pele (2).

Posologia

A dose oral inicial recomendada após transplante de fígado EM ADULTOS é de 100 a 200 mcg/kg/dia divididos em 2 doses. A dose inicial oral após transplante de rins é de 150 a 300 mcg/kg/dia divididos em 2 tomadas. A administração deve iniciar aproximadamente 6 horas após o transplante de fígado e dentro de 24 horas após transplante de rins (14). A dose oral recomendada para crianças é de 0,15mg a 0,4mg/kg/dia divididos em duas doses (as crianças normalmente requerem proporcionalmente mais altas que adultos) (17).

Para o tratamento do eczema atópico (dermatite atópica), nos casos em que as terapias convencionais são ineficazes ou inadequadas, utiliza-se o Tacrolimus por via tópica 2x ao dia na forma de pomada a 0,03 a 0,1%. O tratamento deve se prolongar durante uma semana a mais depois da resolução dos sinais e sintomas da patologia (14).

O tratamento inicial é feito por um curto período, para avaliar a resposta do organismo, e se for eficaz, o tratamento pode continuar por um período prolongado (6-12

meses), se necessário. Uma fina camada da pomada deve ser massageada suavemente e completamente nas áreas afetadas duas vezes ao dia (2, 8).

As crianças devem ser tratadas com pomada de Tacrolimus a 0,03%. Uma pomada mais concentrada (0,1%) destina-se ao uso em adultos. Os estudos mostram que o tratamento com Tacrolimus tópico mostra benefícios após uma semana e benefício máximo a partir de 3 meses de tratamento (2). Para o tratamento de vitiligo, das manifestações cutâneas do lupus eritematoso e da psoríase, os estudos mencionam a utilização pomada de Tacrolimus a 0,1% (7, 8, 15, 16).

Exemplos de Formulas

1) Tacrolimus (monohidratado), Suspensão Oral 0,5 mg / mL

Tacrolimus monohidratado 0,0511g*
Flavorizante framboesa..... 1mL
Flavorizante Marshmallow 0,5mL
Veículo suspensor oral (Suspen-Plus®) 30 mL
Xarope simples qsp 100mL

***0,0511g de Tacrolimus monohidratado equivalem a 0,05g de Tacrolimus base anidra. Fator de equivalência do Tacrolimus monohidratado é igual a 1,022 (F_{eq}=1,022).**

Modo de preparo:

1. Proteger as mãos com luvas de látex (para proteger o manipulador).
2. Pesar o Tacrolimus cuidadosamente em uma balança analítica e verte-lo para um gral de vidro.
3. Adicione gradualmente pequenas quantidade da mistura do veículo suspensor com o xarope simples e triture para formar uma pasta fina e uniforme.
4. Adicione uma quantidade adicional do veículo e misture.
5. Transfira o conteúdo do gral para um cálice graduado e ajuste para o volume final adicionando uma quantidade suficiente do veículo.
6. Envasar em frasco de vidro âmbar e rotule "agite bem antes de usar".

pH de estabilidade: entre 2,0 a 6,0.

O Tacrolimus se decompõe mais rapidamente em meios com valores altos de pH.

Embalagem recomendada: frasco de vidro âmbar.

Temperatura de armazenamento recomendada: sob refrigeração

Estabilidade aproximada: 56 dias

2) Pomada com Tacrolimus a 0,03 – 0,1%

Tacrolimus 0,1g
Óleo mineral..... qs
Petrolato hidrofílico* qsp 100g

Modo de preparo:

1. O manipulador deve usar luvas de látex e máscara protetora de forma a evitar o contato direto com o Tacrolimus.
2. Em um gral ou placa de espatulação, levigar o Tacrolimus com uma pequena quantidade de óleo mineral até formar uma pasta fina.

3. Incorporar ao passo 2 o Petrolato hidrofílico, utilizando o princípio da diluição geométrica.
4. Envasar em bisnaga de alumínio revestida.

Petrolato hidrofílico*

Petrolato Hidrofílico USP (vaselina hidrófila)

Colesterol	3 %
Álcool estearílico	3 %
Cera branca	8 %
Vaselina branca	86 %

Procedimento de preparo:

Passo 1-Fundir a o álcool estearílico, a cera branca e a vaselina branca em banho-maria ou em uma placa de aquecimento a 70-75oC.

Passo 2 -Adicione o colesterol na mistura anterior, misturando-os.

Passo 3 - Retire a mistura do aquecimento e agite até a sua solidificação.

3) Solução oftálmica com Tacrolimus a 0,03% (Uso veterinário)

Tacrolimus 0,03g

Óleo de oliva ou Triglicérides do ac. cáprico/caprílico qsp 100mL

(Mande 10mL)

A manipulação deve ser realizada dentro de normas assépticas estabelecidas pelas Boas Práticas de Manipulação de Produtos Estéreis descritas na RDC-33 – 2000.

1.Aqueça o veículo entre 50-60o C.

2. Adicione o Tacrolimus ao passo 1 e agite por 1 hora, mantendo a temperatura entre 50-60o C.

3. Filtre em filtro 0,22 micra (especial para filtrar óleos) e envase em frasco gotejador de vidro âmbar previamente esterilizado.

Validade: 30 dias.

Referências Bibliográficas

- 1) The Merck Index – 12a Edição – Tacrolimus – Monograph Number - 9200 – The Merck & Co. Inc;
- 2) DermNet NZ – Tacrolimus – Treatments (<http://dermnetnz.org/treatments/tacrolimus.html>);
- 3) Medicine.net.com – Tacrolimus – Crohn’s Disease (<http://www.medicinenet.com/tacrolimus/article.htm>) and Tacrolimus ointment (http://www.medicinenet.com/tacrolimus_ointment/article.htm);
- 4) DERMATOLOGY.CO.UK – Tacrolimus – Topical Treatment for Eczema (<http://www.dermatology.co.uk/topicaltacrolimus/index.asp>);
- 5) Dra. Denise Steiner – Dermatologista – Clinica Stöckli – Tacrolimus (http://denisesteiner.com.br/derma_geral/vitiligo3.htm);
- 6) AAD American Academy of Dermatology – Topical Immunomodulators Prove Effective in Treating Eczema Patients Itching for Some Relief. – July 29, 2004. (<http://www.aad.org/PressReleases/topical.html>);

- 7) Pearl et al., Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines ([Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 51, Issue 1](#) , Págs. 52-61);
- 8) Passeron T. et al., Topical Tacrolimus and the 308-nm Excimer Laser (Arch Dermatol/vol 140, Sep 2004, Págs. 1065-9).
- 9) Misseghers BS, Binnington AG, Mathews KA. Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs. Can Vet J. 2000 Aug;41(8):623-7.
- 10) Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J. Investigation on the effects of topical therapy with 0.1% tacrolimus ointment (Protopic) on intradermal skin test reactivity in atopic dogs. Vet Dermatol. 2004 Aug;15(4):218-24.
- 11) Rosenkrantz WS. Pemphigus: current therapy. Vet Dermatol. 2004 Apr;15(2):90-8.
- 12) Grahn BH, Storey ES. Lacrimostimulants and lacrimomimetics. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2004 May;34(3):739-53.
- 13) Freeman AK, Serle J, VanVeldhuisen P, Lind L, Clarke J, Singer G, Lebwohl M. Tacrolimus ointment in the treatment of eyelid dermatitis. Cutis. 2004 Apr;73(4):267-71.
- 14) Martindale. Cguía Completa de Consulta Farmaco-Terapéutica . 1a edición. Barcelona: Pharma Editores, 2003.
- 15) Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus: an effective therapy for facial psoriasis. Eur J Dermatol. 2003 Sep-Oct;13(5):471-3.
- 16) Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GR, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. Rheumatology (Oxford). 2004 Nov;43(11):1383-1385. Epub 2004 Jul 20.
- 17) Taketomo, C.K. Pediatric Dosage Handbook. 10th ed. Hudson: AphA, 2003.