TACROLIMO MONOHIDRATADO

Nome químico: Tacrolimus
Sinonímia científica: Tacrolimo, Tacrolimus, FK-506
Nome popular: Tacrolimo, Tacrolimus, FK-506
Família: N/A
Parte Utilizada: N/A
Composição Química: Macrólido lactônico imunossupressor isolado originalmente de *Streptomyces tsukubaensis.*
Fórmula molecular: $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ **Peso molecular:** 822,03 g/mol

CAS: 104987-11-3
DCB: 09719
DCI: Tacrolimus

Benefícios

- Imunossupressor tópico e sistêmico: auxilia no combate da inflamação cutânea e no controle da rejeição em transplantados, além de atuar em doenças de caráter autoimune.
- Inibidor de calcineurina.

Fator de equivalência:

As preparações contendo Tacrolimo Monohidratado devem ser dosificadas em relação à forma anidra. Portanto, em caso de utilização da forma hidratada é necessário aplicar o fator de equivalência 1,022.

Considerações Gerais sobre estabilidade

Preparações sólidas (ex. cápsulas) contendo Tacrolimo devem ser armazenadas em temperatura ambiente controlada. Preparações líquidas e semi solidas devem ser conservadas entre 5 a 25ºC. pH de estabilidade: em altos valores de pH ocorre um substancial aumento da velocidade de decomposição do Tacrolimo, apresentando maior estabilidade na faixa de pH entre 2 a 6.

Ação Farmacológica

Tacrolimo possui atividade imunossupressora semelhante à da Ciclosporina, sendo também utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos. Estudos clínicos mostraram que o Tacrolimo (principalmente quando aplicado de forma tópica) é um tratamento eficaz para doenças inflamatórias da pele, tais como a dermatite atópica e a psoríase. Tacrolimo atua no sistema imunológico e diretamente nas células da pele.
Tacrolimo se liga a receptores na célula chamados proteínas conectoras FK. O complexo fármaco-proteico 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 citocinas (que ocasionam a inflamação, vermelhidão e o prurido).

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

Recentemente, foi apresentado no Congresso Mundial de Dermatologia em Paris o uso do Tacrolimo 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.

Um estudo avaliou a eficácia e segurança do uso de pomada de Tacrolimo 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.
Após 24 semanas, 17 de 19 pacientes (89%) atingiram níveis variados de repigmentação. Houve decréscimo significante 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.

A eficácia de Tacrolimo 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 Tacrolimo, aplicada duas vezes ao dia nas lesões. Para cada lesão tratada, a lesão não-tratada no lado oposto serviu como controle.
Os resultados nas lesões tratadas com Tacrolimo e laser foram superiores. Enquanto 85% das lesões tratadas somente com laser apresentaram repigmentação, isso aconteceu em 100% das lesões que receberam também Tacrolimo. A taxa (intensidade) da repigmentação também foi bem maior no grupo de Tacrolimo: 75%, contra apenas 20% no outro grupo. Os efeitos adversos foram limitados e a tolerância excelente.
O estudo concluiu que o tratamento combinando o uso de pomada Tacrolimo 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.

A segurança e eficácia da pomada de Tacrolimo 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 Tacrolimo 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 significante 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 Tacrolimo demonstrou ser segura e eficaz no tratamento da dermatite palpebral moderada e severa

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, lúpus discóide: Tacrolimo tópico também pode ser útil para casos de líquen plano, lúpus discóide e muitas outras doenças inflamatórias da pele.
- Eczema, psoríase e dermatite alérgica induzida pelo contato com níquel: estudos recentes mostram o sucesso de terapias com Tacrolimo nesses casos;
- Vitiligo: no tratamento do vitiligo foi largamente estudado.
- Dermatite palpebral: pomada 0,1% 2x/dia durante 8 a 10 semanas.

- 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.

Contraindicações

A administração de Tacrolimo Monohidratado, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não deve ser utilizado em gestantes e lactantes. O uso é contraindicado nos casos de hipersensibilidade conhecida em relação ao produto ou qualquer outro componente da preparação, bem como 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 do produto.

Dosagem e Modo de usar

Uso interno:

- Transplante de fígado: A dose oral inicial recomendada após transplante EM ADULTOS é de 100 a 200 mcg/kg/dia divididos em 2 doses. A administração deve iniciar aproximadamente 6 horas após o transplante de fígado.
- Transplante de rins: A dose inicial oral após transplante é de 150 a 300 mcg/kg/dia divididos em 2 tomadas. A administração deve iniciar dentro de 24 horas após o transplante de rins.
- 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).

Uso externo:

- Eczema atópico (dermatite atópica): Para o tratamento do eczema atópico (dermatite atópica), nos casos em que as terapias convencionais são ineficazes ou inadequadas, utiliza-se o Tracrolimo 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. 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. As crianças devem ser tratadas com pomada de Tacrolimo a 0,03%. Uma pomada mais concentrada (0,1%) destina-se ao uso em adultos. Os estudos mostram que o tratamento com Tacrolimo tópico mostra benefícios após uma semana e benefício máximo a partir de 3 meses de tratamento.

- Vitiligo, lupus eritematoso e psoríase: Para o tratamento de vitiligo, das manifestações cutâneas do lupus eritematoso e da psoríase, os estudos mencionam a utilização pomada de Tacrolimo a 0,1%.

Efeitos adversos:

A maioria dos pacientes tolera bem o uso de Tacrolimo. 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. Ao contrário dos corticosteróides tópicos, Tacrolimo não ocasiona o afinamento da pele, sendo, portanto, apropriado para aplicação em áreas de pele fina como o rosto, pescoço e dobras de pele.

Referências Bibliográficas

1. BUDAVARI, S. *The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.* 12. ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc.; 1996. ISBN 0911910123.
2. NGAN, Vanessa; TRUONG, Kelvin; KEEFE, Martin. *Tacrolimus.* DermNet NZ; set. 2021. Revisão editorial por GUS MITCHELL. Disponível em: https://dermnetnz.org/topics/tacrolimus

3. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (PubChem). *Tacrolimus.* PubChem Compound CID 445643. [s.l.: s.n.; s.d.]. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445643.
4. MEDICINENET. *Tacrolimus (Prograf): Immunosuppressant — side effects & dosage.* [s.l.: s.n.; s.d.]. Disponível em: https://www.medicinenet.com/tacrolimus/article.htm.
5. MOREIRA JR. *Revista eletrônica* — matéria id_materia=303. [s.l.: s.n.; s.d.]. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=303.
6. STEINER, Denise. *Tratamento — Vitiligo / Tacrolimus.* Clínica Stöckli / Drª Denise Steiner. [s.l.: Clínica Stöckli; s.d.]. Disponível em: https://denisesteiner.com.br/dermatologia-clinica/vitiligo/tratamento-vitiligo/.
7. LUDMANN, Paula. *Eczema types: Atopic dermatitis diagnosis and treatment*. American Academy of Dermatology; 2025. Disponível em: https://www.aad.org/public/diseases/eczema/types/atopic-dermatitis/treatment
8. PEARL, R.; et al. *Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines.* Journal of the American Academy of Dermatology, v. 51, n. 1, p. 52–61, 2004. DOI: 10.1016/j.jaad.2003.12.031.
9. PASSERON, T.; OSTOVARI, N.; ZAKARIA, W.; et al. *Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo.* Archives of Dermatology, v. 140, n. 9, p. 1065–1069, 2004. DOI: 10.1001/archderm.140.9.1065.
10. MISSEGHERS, B. S.; BINNINGTON, A. G.; MATHEWS, K. A. *Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs.* Canadian Veterinary Journal, v. 41, n. 8, p. 623–627, Aug. 2000.
11. MARSELLA, R.; NICKLIN, C. F.; 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.* Veterinary Dermatology, v. 15, n. 4, p. 218–224, Aug. 2004.
12. ROSENKRANTZ, W. S. *Pemphigus: current therapy.* Veterinary Dermatology, v. 15, n. 2, p. 90–98, Apr. 2004.
13. GRAHN, B. H.; STOREY, E. S. *Lacrimostimulants and lacrimomimetics.* Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 34, n. 3, p. 739–753, 2004. DOI: 10.1016/j.cvsm.2003.12.009.
14. FREEMAN, A. K.; SERLE, J.; VANVELDHUISEN, P.; LIND, L.; CLARKE, J.; SINGER, G.; LEBWOHL, M. *Tacrolimus ointment in the treatment of eyelid dermatitis.* Cutis, v. 73, n. 4, p. 267–271, Apr. 2004.
15. SWEETMAN, S. C. (ed.). *Martindale: Guía completa de consulta farmacoterapéutica.* 1. ed. Barcelona: Pharma Editores; 2003. ISBN 84-95993-00-7.
16. YAMAMOTO, T.; NISHIOKA, K. *Topical tacrolimus: an effective therapy for facial psoriasis.* European Journal of Dermatology, v. 13, n. 5, p. 471–473, Sept.-Oct. 2003.
17. LAMPROPOULOS, C. E.; SANGLE, S.; HARRISON, P.; HUGHES, G. R.; D'CRUZ, D. P. *Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative.* Rheumatology (Oxford), v. 43, n. 11, p. 1383–1385, Nov. 2004. (Epub 20 Jul 2004).
18. TAKETOMO, C. K. *Pediatric Dosage Handbook.* 10. ed. Hudson (OH): APhA (American Pharmacists Association); 2003. ISBN 9781591950585