

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE  
PROGRAMA SAÚDE DA CRIANÇA

Camila Silva Muneretto

AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA  
FARMACOTERAPIA E EDUCAÇÃO FARMACÊUTICA NA ADEQUAÇÃO DA  
IMUNOSSUPRESSÃO DE PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO INFANTIL

Porto Alegre

2022

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE  
PROGRAMA SAÚDE DA CRIANÇA

Camila Silva Muneretto

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA  
FARMACOTERAPIA E EDUCAÇÃO FARMACÊUTICA NA ADEQUAÇÃO DA  
IMUNOSSUPRESSÃO DE PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO  
INFANTIL**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Especialista em Saúde da Criança, pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Ms. Farm<sup>a</sup> Paola Hoff Alves

Porto Alegre, dezembro de 2022.

### CIP - Catalogação na Publicação

Muneretto, Camila  
AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA  
FARMACOTERAPIA E EDUCAÇÃO FARMACÊUTICA NA ADEQUAÇÃO DA  
IMUNOSSUPRESSÃO DE PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO  
INFANTIL / Camila Muneretto. -- 2023.  
38 f.  
Orientadora: Paola Alves.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, RESIDÊNCIA INTEGRADA  
MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE - PROGRAMA SAÚDE DA  
CRIANÇA, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Transplante de Fígado. 2. Pediatria. 3. Serviço  
de Farmácia Clínica. 4. Educação em Saúde. 5. Adesão  
ao Tratamento. I. Alves, Paola, orient. II. Título.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ICFT:** Índice de Complexidade da Farmacoterapia

**MELD:** Model For End-Stage Liver Disease

**MRCI:** Medication Regimen Complexity Index

**mTOR:** Mammalian target of rapamicyn

**MLVI:** Medication Level Variability Index

**NS:** Nível Sérico

**PCDT:** Protocolo e Diretrizes Terapêuticas do SUS

**PELD:** Pediatric For End-Stage Liver Disease

**SNT:** Sistema Nacional de Transplantes

**SPSS:** Statistical Package For Social Sciences

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**TAC:** Tacrolimo

**THI:** Transplante Hepático Infantil

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
1.1 JUSTIFICATIVA	6
1.2 QUESTÃO NORTEADORA	7
2 REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO INFANTIL	8
2.2 TERAPIAS IMUNOSSUPRESSORAS	9
2.3 ADESÃO	11
2.4 ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA	11
3 OBJETIVOS	13
4 METODOLOGIA	14
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	14
4.2 POPULAÇÃO	14
4.3 DEFINIÇÕES	14
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	16
5 RESULTADOS	17
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
7 REFERÊNCIAS	33
APÊNDICE A – Índice de Complexidade da Farmacoterapia.	35
ANEXO I – Carta de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa	38

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil é o segundo país que mais realiza transplantes hepáticos em números absolutos. Segundo o PCDT que aborda imunossupressão no transplante hepático infantil, o número de transplantes de fígado em crianças vem aumentando aos poucos.<sup>1</sup> O THI é a última opção de tratamento para diversas condições em que os critérios para indicação são crianças acometidas por doença hepática terminal com expectativa de vida inferior a 1 ano, insuficiência hepática aguda, tumores irressuscitáveis e doenças metabólicas, sendo a atresia das vias biliares a mais frequente delas, principalmente em crianças menores de 2 anos, seguida das doenças metabólicas e menos frequente a insuficiência hepática aguda grave.<sup>2,3</sup>

O aprimoramento de diversas etapas do transplante hepático tem melhorado consideravelmente a sobrevivência de pacientes pediátricos submetidos a este procedimento nos últimos anos, dentre essas etapas destaca-se o uso de imunossupressores.<sup>1,4</sup> A terapia de imunossupressão de pacientes transplantados visa impedir a rejeição ao órgão transplantado, agem com o objetivo de prevenir a proliferação de células T e conseqüentemente sua ação citotóxica e também cessa a produção de anticorpos pelas células B, reduzindo a atividade imunológica.<sup>5</sup> Os imunossupressores disponíveis atualmente são classificados em: corticosteroides, inibidores da calcineurina, inibidores de ácidos nucléicos e inibidores da enzima mTOR.<sup>1</sup> Fatores exclusivos no manejo de agentes imunossupressores em pediatria são relacionados a dose e níveis terapêuticos do medicamento, por isso a terapia deve ser adaptada de acordo com a individualidade de cada criança.<sup>4</sup> O tacrolimo, primeira linha na terapia de imunossupressão, tem janela terapêutica estreita e requer monitorização do seu nível sérico. Essa monitorização além de prevenir possível toxicidade, define o esquema terapêutico de acordo com o nível sérico atingido para prever a efetividade no tratamento que previne rejeição do fígado transplantado.<sup>1</sup>

Pacientes pediátricos são dependentes de seus cuidadores e responsáveis para controle e administração dos medicamentos. Sabe-se que a não adesão aumenta conforme a faixa etária e é a causa mais comum de rejeição tardia em crianças transplantadas hepáticas, de 35% a 50% dos adolescentes são considerados não aderentes ao uso dos imunossupressores. A não adesão gera

problemas como perda do enxerto, aumento dos gastos relacionados aos cuidados e até evoluírem para óbito.<sup>4,6</sup> A complexidade da farmacoterapia é relacionada por alguns estudos como um dos interferentes na adesão ao tratamento.<sup>7</sup> Em pacientes pediátricos alguns fatores estão relacionados a adesão e consequente complexidade de farmacoterapia, como: doses fracionadas, formas farmacêuticas adequadas para faixa etária, necessidade de preparo de formulações extemporâneas e diluição de cápsulas e/ou comprimidos por cuidadores.<sup>1,7</sup> Devido a estes fatores, a avaliação da complexidade da farmacoterapia deve ser criteriosa ao considerar as múltiplas características do regime prescrito, como a avaliação do Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT).

A fim de evitar problemas relacionados à má adesão é necessário que todos os envolvidos no cuidado sejam orientados sobre o uso dos imunossupressores.<sup>1</sup> É de extrema importância monitorar pacientes de alto risco nesse sentido, para identificar barreiras e direcionar ações que viabilizem melhora da adesão, como as orientações e consultas farmacêuticas no acompanhamento individual de cada paciente de acordo com as dificuldades observadas.<sup>4</sup>

## **1.1 JUSTIFICATIVA**

Em pacientes transplantados é fundamental observar a adesão ao tratamento com imunossupressores para prevenir desfechos indesejados como: rejeição ao enxerto, complicações pós cirúrgicas, reinternações frequentes, necessidade de retransplante e até o óbito. Sendo a adesão e a complexidade da farmacoterapia fatores que podem interferir na adequação da imunossupressão e consequentemente no sucesso do transplante.

Como estratégia de reduzir complicações relacionadas ao uso de imunossupressores em pacientes pediátricos, a orientação farmacêutica se faz de extrema importância para a educação em saúde de crianças e adolescentes, bem como de seus cuidadores quanto à correta utilização dos medicamentos. No entanto, faz-se necessário conhecer a efetividade dessa educação e a complexidade da farmacoterapia envolvida. Neste cenário é de fundamental impacto um estudo que vise descrever por meio de indicadores quantitativos a efetividade da educação farmacêutica e a influência do ICFT na adequação da imunossupressão.

## **1.2 QUESTÃO NORTEADORA**

O Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT) e a orientação farmacêutica no acompanhamento de pacientes pediátricos transplantados impactam na variação de nível sérico de Tacrolimo?

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO INFANTIL

O primeiro transplante de fígado realizado em 1963, cujo paciente era uma criança de 3 anos com atresia das vias biliares que faleceu no pós-operatório imediato, iniciou uma série de estudos para otimização tanto das técnicas cirúrgicas como das terapias utilizadas. Até a década de 1970 a sobrevida de pacientes transplantados hepáticos era de aproximadamente 20% em 2 anos e o número de transplantes hepáticos realizados era inferior a duzentos, com a utilização de medicamentos imunossupressores normalmente empregados em transplantados renais como azatioprina e corticóides.<sup>2,8</sup> A partir de 1979 passou-se a utilizar como medicamento imunossupressor a ciclosporina, o qual foi responsável pelo aumento da sobrevida dos paciente e em 1990, com a inclusão do tacrolimo os índices de rejeição mesmo com uso da ciclosporina melhoraram, sendo este atualmente o principal medicamento imunossupressor utilizado em pacientes transplantados hepáticos tanto adultos como pediátricos.<sup>9,10</sup>

O Brasil é o segundo país que mais realiza transplantes hepáticos em números absolutos. Segundo o PCDT que aborda imunossupressão no transplante hepático infantil, o número de transplantes de fígado em crianças vem aumentando aos poucos, com boa porcentagem de sobrevida alcançadas, até 90% no primeiro ano pós transplante.<sup>1</sup> O THI é a última opção de tratamento para diversas condições em que os critérios para indicação são crianças acometidas por doença hepática terminal com expectativa de vida inferior a 1 ano, insuficiência hepática aguda, tumores irresssecáveis e doenças metabólicas, sendo a atresia das vias biliares a mais frequente delas, principalmente em crianças menores de 2 anos, seguida das doenças metabólicas e menos frequente a insuficiência hepática aguda grave.<sup>2,3</sup> Já os critérios para contraindicação ao THI devem ser discutidos de acordo com os riscos e benefícios do paciente com o transplante, além da avaliação social a fim de verificar condições e suporte da família ao pós-operatório e adesão ao tratamento da criança.<sup>2,3</sup>

O Sistema Nacional de Transplantes é responsável pela regulamentação, controle e monitoramento do processo de doação e transplantes realizados no país, devido à baixa disponibilidade de órgãos para transplante o SNT adota critérios para

alocação dos pacientes na fila de espera por doação de fígado.<sup>11</sup> Utiliza-se o MELD para pacientes acima de 12 anos, este através de um valor numérico busca prever o risco de mortalidade de pacientes hepáticos crônicos, o valor quantificado varia de 6 (baixo risco) a 40 (alto risco), o qual indica a urgência para o transplante de fígado numa estimativa do risco de óbito nos próximos três meses sem o transplante. O modelo leva em consideração critérios objetivos para prever a mortalidade do portador de doença hepática, através de uma equação matemática considerando dosagem sérica de bilirrubinas, tempo de protrombina e creatinina sérica.<sup>12,13,14</sup>

Já para pacientes menores de 12 anos portadores de doença hepática utiliza-se modelo semelhante ao supracitado, porém adequado para faixa etária, o PELD. Este leva em consideração ao cálculo o resultado laboratorial da dosagem de bilirrubinas, o tempo de protrombina, albumina sérica, idade (menores de 2 anos pontuam mais) e a curva de crescimento. Além desses critérios, para fins de adequação o PELD é multiplicado por três em relação ao MELD, pois a lista é única para adultos e crianças.<sup>12,13,14</sup>

## **2.2 TERAPIAS IMUNOSSUPRESSORAS**

O aprimoramento de diversas etapas do transplante hepático tem melhorado consideravelmente a sobrevivência de pacientes pediátricos submetidos a este procedimento nos últimos anos, dentre essas etapas destaca-se o uso de imunossupressores. Porém há grande número de óbitos tardios relacionados a complicações da imunossupressão como infecções e neoplasias.<sup>1,4</sup>

A terapia de imunossupressão de pacientes transplantados visa impedir a rejeição ao órgão transplantado, agem com o objetivo de prevenir a proliferação de células T e conseqüentemente sua ação citotóxica e também cessa a produção de anticorpos pelas células B, reduzindo a atividade imunológica.<sup>5</sup> Os imunossupressores disponíveis atualmente são classificados em: corticosteróides, inibidores da calcineurina, inibidores de ácidos nucléicos e inibidores da enzima mTOR.<sup>1</sup> Esses agentes imunossupressores são necessários no transplante de órgãos sólidos nas três etapas de supressão do sistema imunológico pós-transplante para indução da imunossupressão na fase inicial, de manutenção da imunossupressão na fase tardia ou para tratamento da rejeição do órgão como complicação.<sup>15</sup>

Os esquemas para imunossupressão para crianças associam agentes com sítios de ação diferentes na ação imunológica.<sup>4</sup> Para fase de indução recomenda-se associação de inibidor de calcineurina, tacrolimo como primeira linha, e corticosteroide (metilprednisolona), nessa fase os agentes são utilizados para inibição do reconhecimento imune ou bloqueio de linfócitos imuno ativos. Na fase de manutenção, a primeira linha recomendada é o uso de tacrolimo combinado com prednisolona/prednisona, corticoides que são retirados em um prazo variável de três a seis meses após o transplante para evitar prejuízo no desenvolvimento do crescimento da criança. Esta última fase visa prevenir a estimulação do sistema imunológico por meio do bloqueio de receptores específicos. A rejeição em crianças ocorre em 60% dos receptores nos primeiros 6 meses, o tratamento visa bloquear a resposta imunológica contra o enxerto, assim recomenda-se aumento da dose dos inibidores de calcineurina para rejeição celular aguda e para rejeição crônica pode-se além de aumentar as doses de tacrolimo, associar agentes inibidores de ácidos nucleicos como o micofenolato.<sup>1,15</sup>

Fatores exclusivos no manejo de agentes imunossupressores em pediatria são relacionados a dose e níveis terapêuticos do medicamento, por isso a terapia deve ser adaptada de acordo com a individualidade de cada criança.<sup>4</sup> O tacrolimo, primeira linha na terapia de imunossupressão, tem janela terapêutica estreita e requer monitorização do seu nível sérico. Essa monitorização além de prever possível toxicidade, define o esquema terapêutico de acordo com o nível sérico atingido para prever efetividade no tratamento que previne rejeição do fígado transplantado.<sup>1</sup>

Além disso, muitos medicamentos interferem na metabolização do tacrolimo, assim como a forma farmacêutica administrada. Sabe-se que o Índice de Variação do Medicamentos (MLVI) é calculado pelo desvio padrão de níveis séricos consecutivos do tacrolimo, em que um valor de MLVI acima de 2,5 µg/L em crianças foi associado ao aumento do risco de rejeição.<sup>4</sup> O alvo terapêutico de tacrolimo se dá de acordo com a fase da imunossupressão de manutenção, sendo: de 10-15 ng/mL (do 1° ao 14° dia), de 5-10 ng/mL (15° ao 30° dia), de 5-8 ng/mL (do 1° ao 3° mês) e de 5-6 ng/mL (a partir do 3° mês).<sup>1</sup> Muitas vezes crianças necessitam de doses maiores para atingir o nível sérico desejado devido às características

farmacocinéticas de cada faixa etária de desenvolvimento.<sup>4,15</sup>

### **2.3 ADESÃO**

As crianças submetidas a transplante hepático tem expectativa de uso de imunossupressores por longos períodos, isso impacta no risco de infecções, dificuldade no desenvolvimento físico e psicológico, riscos de neoplasias e dificuldades de adesão. Vários fatores influenciam no manejo imunossupressão em crianças e adolescentes, por exemplo, indisponibilidade de formas farmacêuticas adequadas para pediatria (soluções, suspensões), medicamentos pouco palatáveis, doses fracionadas.<sup>1,4</sup>

Pacientes pediátricos são dependentes de seus cuidadores e responsáveis para controle e administração dos medicamentos. Sabe-se que a não adesão aumenta conforme a faixa etária e é a causa mais comum de rejeição tardia em crianças transplantadas hepáticas, de 35% a 50% dos adolescentes são considerados não aderentes ao uso dos imunossupressores. A não adesão gera problemas como perda do enxerto, aumento dos gastos relacionados aos cuidados e até evoluírem para óbito.<sup>4,6</sup> A fim de evitar problemas relacionados à má adesão é necessário que todos os envolvidos no cuidado sejam orientados sobre o uso dos imunossupressores.<sup>1</sup> É de extrema importância monitorar pacientes de alto risco nesse sentido, para identificar barreiras como relato de esquecimento e vômito, mau gosto do medicamento, reações adversas; e direcionar ações que viabilizem melhora da adesão, como por exemplo, orientações e consultas farmacêuticas no acompanhamento individual de cada paciente de acordo com as dificuldades observadas.<sup>4</sup>

### **2.4 ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA**

A complexidade da farmacoterapia é relacionada por alguns estudos como um dos interferentes na adesão ao tratamento, aumento das reinternações hospitalares e aumento de problemas relacionados aos medicamentos.<sup>7</sup> Essa complexidade na maioria das vezes é baseada na característica do regime terapêutico e na necessidade de orientação, sendo o número de medicamentos prescritos a principal variável relacionada.<sup>16</sup> Porém em pacientes pediátricos outros interferentes estão relacionados a adesão e consequente complexidade de farmacoterapia, como: doses fracionadas, formas farmacêuticas adequadas para faixa etária, necessidade

de preparo de formulações extemporâneas e diluição de cápsulas e/ou comprimidos por cuidadores.<sup>1,7</sup>

Devido a estes interferentes, a avaliação da complexidade da farmacoterapia deve ser criteriosa ao considerar as múltiplas características do regime prescrito. Assim George e colaboradores<sup>17</sup> desenvolveram um instrumento que avalia o índice de complexidade da farmacoterapia independentemente das variáveis socioeconômicas do paciente, o *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI). Traduzido e validado para o português, o Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT) possui três seções que dividem-se em: Seção A - formas de dosagem, Seção B - frequência de dosagem e Seção C - informações adicionais. Cada seção é pontuada conforme análise da farmacoterapia prescrita para o paciente e o índice de complexidade é obtido pela soma de cada seção (escore).<sup>16,17</sup>

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o impacto do ICFT e da orientação farmacêutica na adequação da imunossupressão em pacientes pós transplante hepático infantil.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- a) Descrever as características demográficas da população em estudo;
- b) Caracterizar a amostra quanto às características à doença de base;
- c) Determinar índice de variação de NS de tacrolimo na internação índice;
- d) Comparar o NS de tacrolimo de internação com primeira consulta pós alta, 30 dias após a alta e 1 ano pós transplante;
- e) Identificar a presença de medicamentos que possam alterar o NS de tacrolimo atuando como confundidor;
- f) Comparar o ICF da alta com 1 consulta, 30 dias após a alta e 1 ano após transplante;
- g) Comparar a variação de NS de tacrolimo versus o ICFT na primeira consulta, 30 dias após a alta e 1 ano pós transplante.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que foi realizado através da análise de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes pediátricos, transplantados de fígado entre janeiro e dezembro de 2020.

### **4.2 POPULAÇÃO**

A população foi composta por todos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão no período do estudo: Pacientes pediátrico de 0 a 18 anos transplantados hepáticos, em uso de tacrolimo como imunossupressor, que receberam orientação farmacêutica na alta hospitalar e são acompanhados ambulatoriamente por farmacêutico clínico pós transplante. Foram excluídos do estudo pacientes retransplantados de fígado, que evoluíram para óbito antes dos 30 dias pós transplante e durante a internação da realização do transplante.

Um banco de dados foi construído através dos dados de prontuário para levantamento de dados demográficos (idade, sexo, escolaridade do cuidador responsável), doença de base (indicação do transplante), data do transplante, valores de NS de tacrolimo durante a internação, na primeira consulta, 30 dias após a alta e 1 ano após o transplante. Também foram incluídos dados referentes a complexidade da farmacoterapia (número de medicamentos em uso, forma farmacêutica, posologia, preparo) de acordo com a orientação farmacêutica e dados registrados em prontuário nos mesmos momentos, além da inclusão de dados sobre interação medicamentosa do tacrolimo com outros medicamentos que possam resultar na alteração do NS.

### **4.3 DEFINIÇÕES**

#### **4.3.1 Índice de variação de tacrolimo**

O índice de variação do medicamento (MLVI) foi calculado através da média e desvio padrão dos níveis séricos de tacrolimo coletados durante a internação índice do paciente e ao longo de 1 ano após o transplante. Foram considerados níveis séricos adequados aqueles que não exigiram alteração na dose diária do imunossupressor, conforme condição clínica do paciente no momento da avaliação.

#### **4.3.2 Índice de Complexidade da Farmacoterapia**

O ICFT é um método de avaliação utilizado para medir a complexidade da farmacoterapia de um indivíduo. Cada seção será pontuada a partir da análise da farmacoterapia registrada em prontuário do paciente e na orientação farmacêutica na alta hospitalar pós-transplante, na primeira consulta, 30 dias após a alta e 1 ano após o transplante de fígado. Por indisponibilidade de estudos na faixa etária pediátrica para caracterização em alta ou baixa complexidade adotou-se o ponto de corte utilizado para avaliação da farmacoterapia de pacientes adultos, onde ICFT menor que 4,5 é considerada baixa complexidade e acima de 13,5, alta complexidade.<sup>7,16</sup> O instrumento utilizado encontra-se no Apêndice A.

#### **4.3.3 Orientação farmacêutica**

A orientação farmacêutica é realizada como rotina na prática da farmácia clínica em pediatria, consiste na educação farmacêutica dos responsáveis pela criança frente a farmacoterapia. Cada visita farmacêutica tem por objetivo orientar e auxiliar o uso dos medicamentos quanto ao preparo, acesso, interações medicamentosas para viabilizar adesão ao tratamento. Ao receber alta, o paciente recebe materiais educativos como tabelas de orientação com os medicamentos distribuídos em horários adequados de administração, frascos e seringas dosadoras para quando se faz necessária a preparação de derivações farmacêuticas na indisponibilidade de formas farmacêuticas adequadas para pediatria.

#### **4.3.4 Variação nível sérico x educação farmacêutica**

O índice de variação da internação foi comparado com o NS da 1ª consulta ambulatorial pós-alta, 30 dias após a alta e com o NS 1 ano pós-transplante. Será inferida como efetiva educação farmacêutica quando o nível sérico estiver dentro do alvo terapêutico.

#### **4.3.5 Variação nível sérico x ICFT**

A oscilação e adequação do NS na primeira consulta, 30 dias após a alta e 1 ano após THI comparado com o índice de complexidade da farmacoterapia nestes respectivos tempos.

#### **4.3.6 Interações medicamentosas**

Serão considerados medicamentos interferentes no nível sérico do tacrolimo quando em uso de: Rifampicina, Isoniazida, Anlodipino, derivados azólicos, Claritromicina, Ciprofloxacino, Fluoxetina, Fenobarbital, Fenitoína, Oxcarbazepina e Carbamazepina, de forma concomitante ao uso do imunossupressor durante a internação índice.

#### **4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As variáveis “índice de variação de tacrolimo” e “índice de complexidade da farmacoterapia” foram descritas em média  $\pm$  desvio padrão e/ou mediana, conforme distribuição. As variáveis categóricas, como: sexo, idade, escolaridade e doença de base foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Os dados obtidos a partir das análises dos prontuários foram armazenados e organizados em um banco de dados no Excel 2016. As análises estatísticas analisadas utilizando o programa estatístico SPSS v.18.

#### **4.5 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente estudo foi elaborado de acordo com as considerações éticas preconizadas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 2012), a qual apresenta as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto foi submetido e aprovado pela Plataforma Brasil e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conforme carta de aceite (Anexo I).

A coleta de dados ocorreu exclusivamente através do prontuário, por este motivo não sendo realizada coleta de termo de consentimento livre e esclarecido, visto que o risco de exposição ao paciente imunossupresso é consideravelmente alto.

## 5 RESULTADOS

### ARTIGO - APRESENTAÇÃO

Este trabalho apresenta-se sob forma de artigo original, com intuito de ser submetido à publicação na Revista *Clinical and Biomedical Research* (CBR).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmácia clínica em pediatria tem expandido sua atuação para além do acompanhamento hospitalar. Por meio da atuação direta no cuidado ao paciente pediátrico transplantado, nos três níveis de atenção à saúde, o farmacêutico pode desempenhar papel fundamental na redução de internações, rejeições e nos demais desfechos negativos ligados a possíveis falhas na adesão ao tratamento e sucesso terapêutico.

A realização deste estudo foi acompanhada de algumas limitações como dificuldade na obtenção de registros fidedignos da situação observada e um tamanho amostral reduzido pela característica do centro transplantador, além do período de análise coincidir com o início da pandemia pelo vírus SARS-COV-2 o que de certa forma prejudicou o acompanhamento ambulatorial dessas crianças pelas medidas de isolamento social. Todavia, evidenciou que pacientes transplantados hepáticos na infância têm alta complexidade da farmacoterapia e muitas delas necessitam de atenção maior nos ajustes dos medicamentos para adequação da imunossupressão. Isso corrobora para desenvolvimento estudos multicêntricos que avaliem desfechos relacionados à farmacoterapia e imunossupressão desses pacientes ao longo do tempo.

## 7 REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão de transplante hepático em pediatria**. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2019.
2. FERREIRA, Cristina Targa *et al.* Transplante hepático. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 76, ed. Supl. 2, p. S198-S208, 2000.
3. PORTA, Gilda *et al.* Indicações e contra-indicações no transplante hepático pediátrico. **International Journal of Nutrology**, Rio de Janeiro, v. 10, ed. S 01, p. S319-S321, 2017. DOI 10.1055/s-0040-1705656. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1705656>. Acesso em: 25 jan. 2022.
4. MILOH, Tamir *et al.* Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. **Liver Transplantation: American Association for the Study of Liver Diseases**, [s. l.], v. 23, ed. 2, p. 244-256, 2017. DOI 10.1002/lt.24677. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.24677>. Acesso em: 25 jan. 2022.
5. CHARLTON, Michael *et al.* International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. **Transplantation**, v.102, n.5, p.727-743, 2018
6. HOEGY, Delphine *et al.* Medication adherence in pediatric transplantation and assessment methods: a systematic review. **Patient Preference and Adherence**, 13, p. 705–719, 7 maio 2019. DOI 10.2147/PPA.S200209. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511245/>. Acesso em: 25 jan. 2022.
7. PAIVA, AM.; SILVEIRA, LP.; GROIA-VELOSO, RC.; RAGGI, IB.; FERNANDES, SR.; ARAÚJO, PG.; SILVA, MD.; CHEMELO, C. . Fatores associados ao alto índice de complexidade do regime medicamentoso em pacientes pediátricos com doença renal crônica. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 11, n. 4, pág. 511, 2020. DOI: 10.30968/rbfhss.2020.114.0511. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/511>. Acesso em: 20 fev. 2022.
8. MOINI, Maryam *et al.* Review on immunosuppression in liver transplantation. **World Journal of Hepatology**, v.7, n.10, p.1355, 2015.
9. Oliveira JTP, Kieling CO, Silva AB, Stefani J, Witkowski MC, Smidt CR, *et al.* Variability index of tacrolimus serum levels in pediatric liver transplant recipients younger than 12 years: Non-adherence or risk of non-adherence? **Pediatr Transplant**. 2017;21(e13058):1–6.
10. Coelho, T.; Tredger, M.; Dhawan, A. Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. **Pediatr Transplant**. 2012; 16 (2): 106-122.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). SAES. SNT. *In: Sistema Nacional de Transplantes*. 2021. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Acesso em: 20 fev. 2022.

12. GARCIA, Clotilde Druck (org.). **Manual de Doação e Transplantes:** Informações práticas sobre todas as etapas do processo de doação de órgãos e transplante. Porto Alegre: Libretos, 2017. 220 p. ISBN 978-85-5549-030-9. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Manual-de-Doac%CC%A7a%CC%83o-e-Transplante-de-O%CC%81rga%CC%83os-2017-1.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2022.
13. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período de Janeiro/Setembro de 2020. **Registro Brasileiro de Transplantes**, n.3, ano XXVII.
14. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009.** Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. [S. l.], 2009. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.htm](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.htm). Acesso em: 18 jan. 2022.
15. MOINI, Maryam et al. Review on immunosuppression in liver transplantation. **World Journal of Hepatology**, v.7, n.10, p.1355, 2015.
16. MELCHIORS, Ana Carolina; CORRER, Cassyano Januário; LLIMOS, Fernando Fernández. Tradução e Validação para o Português do Medication Regimen Complexity Index. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [online], v. 89, ed. 4, p. 210-218, 18 abr. 2008. DOI 10.1590/S0066-782X2007001600001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007001600001>. Acesso em: 20 jan. 2022
17. GEORGE, Johnson *et al.* Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. **Ann Pharmacother**, [s. l.], v. 38, n. 9, p. 1369-76, 2004.

**APÊNDICE A – Índice de Complexidade da Farmacoterapia.**

Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Nº total de medicamentos (fixos e se necessário): \_\_\_\_\_

**Instruções:**

1. O ICFT aplica-se aos medicamentos prescritos e aos medicamentos indicados pelo farmacêutico. Todos os medicamentos avaliados devem ter suas avaliações baseadas exclusivamente em informações da bula/monografia (oficial) ou prescrição médica (no momento da dispensação ou da alta hospitalar). Nenhuma suposição deve ser feita com base no julgamento clínico de quem está preenchendo.
2. Existem três seções neste índice (A, B e C). Complete cada seção antes de prosseguir para a próxima. No final, some os pontos obtidos nas três seções para obter o ICFT.
3. Quando o mesmo medicamento (mesmo princípio ativo e mesma dosagem) estiver presente na farmacoterapia mais de uma vez em diferentes concentrações (por exemplo, Marevan 5mg, 2,5mg e 1mg), deverá ser considerado um só medicamento.
4. Nos casos em que a dosagem é opcional, escolha as instruções com menor dose/frequência (por exemplo, Aerolin spray-bombinha 1-2 jato, 2-3 vezes por dia, terá pontos para 'inaladores de dose medida [bombinha]', '2x dia' e 'dose variável', mas não para 'múltiplas unidades ao mesmo tempo').
5. Em alguns casos a frequência de doses precisa ser calculada (por exemplo, Ranitidina 1 manhã e 1 noite = 2x dia).
6. Em determinadas instruções, como 'usar conforme indicado', o regime não receberá a pontuação sobre a frequência de dose (por exemplo, prednisolona 5 mg uso conforme indicado).
7. Caso exista mais de uma instrução de frequência de dose para o mesmo medicamento, ele deverá ser pontuado para todas as instruções de dose (por exemplo, Aerolin spray-bombinha 2 jatos 2x por dia e quando necessário deverá ser pontuado para 'inaladores de dose medida [bombinha]', 'x dia', 'S/N' e também como 'múltiplas unidades ao mesmo tempo').
8. Situações em que dois ou mais medicamentos são mutuamente exclusivas precisam ser pontuadas duas ou mais vezes com a frequência de dose recomendada e como 'S/N' (por exemplo, Aerolin spray-bombinha ou Aerolin solução para nebulização duas vezes por dia obterá pontuação das formas de dosagens tanto para 'inaladores de dose medida' como para 'nebulizador', e precisa ser pontuada duas vezes para '2x dia S/N').
9. Casos em que não exista uma opção adequada, escolha a opção mais aproximada da realidade do paciente (por exemplo, 'seis vezes por dia' pode ser considerada como '4/4h').

Obs.: S/N = se necessário

A) Circule o peso correspondente a cada forma de dosagem presente na farmacoterapia (SOMENTE UMA VEZ):

Formas de dosagem		Peso
Oral	Cápsula/Comprimido	1
	Gargarejos/colutórios	2
	Gomas/pastilhas	2
	Líquidos	2
	Pós/Grânulos	2
	Spray/comprimidos sublinguais	2
Tópico	Cremes/géis/pomadas	2
	Emplastos	3
	Tinturas/soluções de uso tópico	2
	Pastas	3
	Adesivos transdérmicos/ patches	2
	Spray de uso tópico	1
	Ouvido, olhos e nariz	Gotas/cremes/pomadas para o ouvido
Colírios/gotas para os olhos		3
Géis/pomadas para os olhos		3
Gotas/cremes/pomadas nasais		3
Spray nasal		2

Formas de dosagem		Peso
Inalação	Accuhalers (pó seco para inalação/diskus)	3
	Aerolizers (cápsulas para inalação)	3
	Inaladores de dose medida (bombinha)	4
	Nebulizador (as comprimido/ultrassónico)	5
	Oxigênio/concentrador	3
	Turbohalers (pó seco para inalação)	3
	Outros inaladores de pó seco	3
Outros	Fluido para diálise	5
	Enemas	2
	Injeções: - Pré-carregadas	3
	- Ampolas/Frascos-ampolas	4
	Supositórios/óvulos vaginais	3
	Analgesia controlada pelo paciente	2
	Supositório	2
	Cremes vaginais	2
	Total seção A: _____	

B) Para cada medicamento da farmacoterapia marque [√] no quadro correspondente, com sua frequência de dose. Então, some o número de [√] em cada categoria (frequência de dose) e multiplique pelo peso determinado para essa categoria. Nos casos em que não exista uma opção exata, escolher a melhor opção.

Frequência de dose	Medicamentos	Total	Peso	Total x Peso
1x dia			1	
1x dia SN			0,5	
2x dia			2	
2x dia SN			1	
3x dia			3	
3x dia SN			1,5	
4x dia			4	
4x dia SN			2	
12/12h			2,5	
12/12h SN			1,5	
8/8h			3,5	
8/8h SN			2	
6/6h			4,5	
6/6h SN			2,5	
4/4h			6,5	
4/4h SN			3,5	
2/2h			12,5	
2/2H SN			6,5	
S/N			0,5	
Dias alternados ou menor frequência			2	
Oxigênio SN			1	
Oxigênio <5h			2	
Oxigênio > 15h			3	
Total seção B: _____				

C) Marque [√] no quadro que corresponde às instruções adicionais, caso presentes na medicação. Então, some o número de [√] em cada categoria (instruções adicionais) e multiplique pelo peso correspondente da categoria.

Instruções adicionais	Medicamentos	T o t a l	P e s o	Peso x Número de medica mentos
Partir ou triturar o comprimido			1	
Dissolver o comprimido/pó			1	
Múltiplas unidades ao mesmo tempo (p. ex., e comprimidos, 2 jatos)			1	
Dose variável (p. ex., 1-2 cápsulas, 2-3 jatos)			1	
Tomar/usar em horário específico (p. ex., manhã, noite, 8AM)			1	
Relação com alimento (p. ex., com alimento, antes das refeições, depois das refeições)			1	
Tomar com líquido específico			1	
Tomar/usar conforme indicado			2	
Reduzir ou aumentar a dose progressivamente			2	
Doses alternadas (p. ex., 1 manhã, 2 noite, ½ em dias alternados)			2	
Total seção C: _____				
Total da complexidade da farmacoterapia Seção A + Seção B + Seção C = _____				

## ANEXO I – Carta de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

	
<p><b>HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE</b>  <b>Grupo de Pesquisa e Pós Graduação</b>  <b>Carta de Aprovação</b></p>	
<p><b>Projeto</b>          2022/0082</p>	
<p><b>Pesquisadores:</b>  <b>PAOLA HOFF ALVES</b>  <b>CAMILA SILVA MUNERETTO</b>                      <b>SAMANTHA ZAMBERLAN</b></p>	
<p><b>Número de Participantes:</b> 30</p>	
<p><b>Título:</b> AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA E EDUCAÇÃO FARMACÉUTICA NA ADEQUAÇÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO DE PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO INFANTIL</p>	
<p>Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.          Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.</li> <li>- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).</li> </ul>	
<p>27/04/2022</p>	
	<p>Autenticado digitalmente por          PAOLA HOFF ALVES          DIRETORIA DE PESQUISA          2022/04/27 16:34:12</p>
<p>Impresso do sistema AGHUse-Pesquisa por CRISTIAN FIDALGO CABRAL em 27/04/2022 16:34:12</p>	