

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE**

**VARIABILIDADE DE NÍVEL SÉRICO DE INIBIDORES DE CALCINEURINA COMO  
MARCADOR DE EFETIVIDADE DE EDUCAÇÃO FARMACÊUTICA EM  
PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS**

**THAYSE VENTURA LUZ**

**PORTO ALEGRE  
2022**

**THAYSE VENTURA LUZ**

**VARIABILIDADE DE NÍVEL SÉRICO DE INIBIDORES DE CALCINEURINA  
COMO MARCADOR DE EFETIVIDADE DE EDUCAÇÃO FARMACÊUTICA EM  
PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS**

Trabalho de conclusão de residência apresentado como requisito para obtenção do título de Farmacêutico Especialista em Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico no Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS, sob orientação de Ms. Paola Hoff Alves.

**PORTO ALEGRE**

**2022**

CIP - Catalogação na Publicação

Ventura Luz, Thayse

VARIABILIDADE DE NÍVEL SÉRICO DE INIBIDORES DE  
CALCINEURINA COMO MARCADOR DE EFETIVIDADE DE EDUCAÇÃO  
FARMACÊUTICA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS  
SÓLIDOS / Thayse Ventura Luz. -- 2022.

39 f.

Orientadora: Paola Hoff Alves.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Residência multiprofissional  
em Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico,  
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Transplante de fígado. 2. Transplante de pulmão.  
3. Adesão ao tratamento medicamentoso. 4. Assistência  
farmacêutica. 5. Serviço de farmácia clínica. I. Hoff  
Alves, Paola, orient. II. Título.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ABTO:** Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

**ATG:** Timoglobulina

**CSA:** Ciclosporina

**ICN:** Inibidores de calcineurina

**mTOR:** Alvo da rapamicina em mamíferos

**NS:** Nível sérico

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**PCDT:** Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas

**RAM:** Reações adversas a medicamentos

**SUS:** Sistema único de saúde

**TAC:** Tacrolimo

**TOS:** Transplante de órgãos sólidos

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>                              | <b>6</b>  |
| <b>2.1 TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS</b>                     | <b>6</b>  |
| <b>2.2 IMUNOSSUPRESSÃO</b>                                   | <b>6</b>  |
| <b>2.2.1 Anticorpos antirreceptores de IL-2</b>              | <b>7</b>  |
| <b>2.2.2 Imunoglobulina anti-linfócitos T</b>                | <b>7</b>  |
| <b>2.2.3 Agentes antimetabólitos</b>                         | <b>8</b>  |
| <b>2.2.4 Inibidores da mTOR</b>                              | <b>8</b>  |
| <b>2.2.5 Corticosteroides</b>                                | <b>8</b>  |
| <b>2.2.6 Inibidores de calcineurina</b>                      | <b>9</b>  |
| <b>2.3 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO ATRAVÉS DO NÍVEL SÉRICO</b> | <b>9</b>  |
| <b>2.4 ADESÃO MEDICAMENTOSA</b>                              | <b>10</b> |
| <b>3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</b>                            | <b>11</b> |
| <b>4. QUESTÃO DE PESQUISA</b>                                | <b>12</b> |
| <b>4.1 HIPÓTESES</b>   | <b>12</b> |
| <b>5. OBJETIVOS</b>  | <b>12</b> |
| <b>5.1 OBJETIVO GERAL</b>                                    | <b>12</b> |
| <b>5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>                             | <b>12</b> |
| <b>6. MÉTODOS</b>  | <b>13</b> |
| <b>6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO</b>                            | <b>13</b> |
| <b>6.2 POPULAÇÃO</b>   | <b>13</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>6.3 DEFINIÇÕES</b>  | <b>14</b> |
| <b>6.3.1 Índice de variação do nível sérico</b>  | <b>14</b> |
| <b>6.3.2 Educação farmacêutica</b>   | <b>14</b> |
| <b>6.3.3 Variação de nível sérico x educação farmacêutica</b>  | <b>14</b> |
| <b>6.3.4 Comparação da variação de nível sérico em pacientes acompanhados pelo farmacêutico ambulatorialmente versus os não acompanhados</b> | <b>15</b> |
| <b>6.3.5 Medicamentos com interação/interferência no nível sérico dos ICN</b>  | <b>15</b> |
| <b>6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>   | <b>15</b> |
| <b>6.5 ASPECTOS ÉTICOS</b>   | <b>15</b> |
| <b>7 RESULTADOS</b>  | <b>16</b> |
| <b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>  | <b>21</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>   | <b>22</b> |
| <b>ANEXO I</b>   | <b>24</b> |
| <b>ANEXO II</b>  | <b>26</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos sólidos (TOS) evoluiu de um procedimento experimental para uma opção de tratamento para muitos tipos de falência de órgãos em estágio terminal.<sup>1,2</sup> A evolução do TOS é marcada pelo avanço técnico, desenvolvimento farmacológico, inovação na ampliação do pool de doadores e padronização das práticas relacionadas ao transplante.<sup>3</sup> O processo de doação de órgãos e transplante é de grande importância para a sociedade, por viabilizar o retorno do paciente às atividades pessoais e ao mercado de trabalho e também pelo aumento da sobrevivência daqueles com doenças que comprometem o funcionamento de algum órgão específico.<sup>4</sup>

Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), no período de Janeiro de 2010 até Dezembro de 2020, foram realizados 86.363 transplantes no Brasil, sendo 20.314 transplantes hepáticos e 894 transplantes pulmonares. No ano de 2020, 129 pacientes foram submetidos ao transplante de fígado, enquanto 23 ao transplante pulmonar no estado do Rio Grande do Sul. Conforme o relatório brasileiro de transplantes, 1.311 pacientes ingressaram na lista de espera do RS em 2020, entretanto cerca de 8,16% foi a óbito na espera pelo órgão.<sup>5,6,7,8</sup>

Portanto, maximizar a sobrevivência do enxerto a longo prazo e reduzir a necessidade de retransplante é fundamental, não apenas para melhorar os resultados para os transplantados, mas também para aqueles que ainda permanecem na lista aguardando pelo enxerto.<sup>9</sup> Os cuidados pós-transplante requerem o envolvimento de uma equipe multiprofissional que deve trabalhar em colaboração com o paciente e sua família.<sup>10,11</sup> A melhora constante nas taxas de sobrevivência do paciente e do enxerto após o transplante tem sido relacionada a maior eficácia da imunossupressão.<sup>12</sup> Com base nisso, o seguimento farmacoterapêutico é de extrema importância, visto que a má adesão ou a completa falta dela ao tratamento está associada a desfechos clínicos negativos, como aumento da incidência de rejeição, perda do enxerto, complicações graves e toxicidade medicamentosa.<sup>13</sup> O monitoramento terapêutico permite a manutenção do nível sérico do imunossupressor dentro da faixa terapêutica desejada e reduz a incidência de rejeição do aloenxerto, quando em concentrações sanguíneas

abaixo do alvo, bem como a ocorrência de eventos adversos, como nefrotoxicidade, quando acima da faixa terapêutica.<sup>14</sup>

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS**

O TOS é uma modalidade terapêutica segura e eficaz para doenças consideradas terminais ou aquelas associadas a um prejuízo significativo na vida dos pacientes. No entanto, não significa que há cura do problema de saúde, mas proporciona aumento na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.<sup>1,2</sup> O desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas no início de 1900 por Aléxis Carrel e Charles C. Guthrie e a implementação do protocolo imunossupressor em 1963 por Thomas Starzl marcou a evolução do TOS. Sendo assim, o primeiro transplante de fígado humano no mundo aconteceu em 1963, enquanto o transplante pulmonar ocorreu somente em 1987.<sup>15</sup>

No Brasil, os transplantes iniciaram em 1964, entretanto os resultados foram desanimadores e o programa de transplante de órgãos sólidos foi suspenso a nível global. Com a descoberta de um novo imunossupressor Ciclosporina (CSA) na década de 1970, o desenvolvimento de uma solução de preservação eficaz e a padronização da remoção de órgãos, os procedimentos obtiveram resultados significativos a partir da década de 1980. Desde então, o Brasil se tornou referência mundial em transplantes, cerca de 96% dos procedimentos de transplantes foram financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 2018 em todo o país.<sup>15</sup> Atualmente, a distribuição dos órgãos acontece de acordo com a lista de espera única, exclusiva para cada órgão e região do país. Os pacientes são ranqueados de acordo com critérios pré-estabelecidos. Entretanto, a proporção do número de candidatos à espera de um transplante excede o número de doadores disponíveis, o que é insuficiente para atender todas as necessidades e isso pode gerar um problema de acesso não-igualitário.<sup>16</sup>

### **2.2 IMUNOSSUPRESSÃO**



Os pacientes transplantados são submetidos a protocolos de imunossupressão duradouros que tem por objetivo prevenir a proliferação e ações citotóxicas das células T, ao mesmo tempo que suprime a produção de anticorpos pelas células B, evitando que o enxerto sofra ataque imunológico.<sup>12</sup> A escolha do esquema terapêutico deve buscar o equilíbrio entre máxima efetividade, evitando a rejeição e toxicidade medicamentosa, com mínima supressão do sistema imune, com o intuito de minimizar a suscetibilidade a infecções.<sup>17</sup> Além disso, deve-se levar em consideração os aspectos clínicos específicos do receptor, como comorbidades, doença de base, idade e condições associadas.

Os esquemas imunossupressores combinam diversos agentes com diferentes sítios de ação na resposta imunológica, com o intuito de reduzir efeitos adversos e toxicidade.<sup>18</sup> Atualmente, o regime triplo (inibidor de calcineurina, corticoides e fármaco antiproliferativo) é o mais utilizado, visto que demonstrou taxas superiores de sobrevida do paciente e do enxerto em comparação com a imunossupressão de agente duplo com ICN e corticoide.<sup>19</sup>

Os protocolos são divididos em regimes de indução, manutenção e tratamento de rejeição. O regime de indução é iniciado no transoperatório e são utilizados corticoides em altas doses e/ou associados à imunoglobulina antitimócito, como o basiliximabe. Já na terapia de manutenção é feita uma combinação de dois a três imunossupressores de classes distintas, são eles: Agentes antimetabólitos, inibidores da mTOR - enzima mammalian target of rapamycin, corticosteroides e inibidores de calcineurina. Enquanto no tratamento de rejeição, como primeira linha de tratamento se recomenda o uso de altas doses de corticoide via intravenosa ou, em casos de falha ao tratamento, pode-se usar anticorpo timoglobulina.<sup>20,21</sup>

### **2.2.1 ANTICORPOS ANTIRRECEPTORES DE IL-2**

O basiliximabe é um anticorpo monoclonal antirreceptor de interleucina-2 e um antagonista de  $\alpha$ -receptor de células T ativadas (CD-25). É utilizado na terapia de indução, com o intuito de prevenir uma rejeição aguda do enxerto sem aumentar o risco de infecção ao paciente. Além disso, visa retardar a inclusão dos outros imunossupressores.<sup>22</sup>

### **2.2.2 IMUNOGLOBULINA ANTI-LINFÓCITOS T**

A timoglobulina (ATG) é um anticorpo policlonal contra linfócitos T utilizado desde o final dos anos 1960. O efeito imunossupressor se dá pela depleção dos linfócitos T ao promover lise das células T pré-ativadas ou não. É utilizado nos protocolos de terapia de resgate em pacientes com rejeição do enxerto. Não possui ação nefrotóxica, por isso é indicado para pacientes que também apresentam disfunção renal.<sup>23</sup>

### **2.2.3 AGENTES ANTIMETABÓLITOS**

A azatioprina foi um dos primeiros agentes imunossupressores usados. No entanto, com a introdução de agentes mais novos e potentes, como o tacrolimo (TAC), foi substituída. Atualmente, é menos usada, porém é útil quando há necessidade de intensificação da imunossupressão ou quando outros agentes não são tolerados. É um análogo da purina e bloqueia a rota sintética de purinas, afetando o ciclo celular dos linfócitos.<sup>20</sup> Já o micofenolato mofetil e o micofenolato sódico são pró-fármacos e foram introduzidos na década de 1990. Ambos inibem a enzima necessária para sintetizar o nucleotídeo que desencadeia a ativação dos linfócitos e proliferação das células T e B. O monitoramento do nível sérico não é recomendado. Os principais efeitos adversos da classe são hematológicos, como supressão da medula óssea, leucopenia e plaquetopenia, e gastrointestinais, como náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia.<sup>13</sup>

### **2.2.4 INIBIDORES DA mTOR**

O sirolimus e o everolimus apresentam mecanismo de ação idêntico que consiste no bloqueio da transdução do sinal de ativação celular dos receptores de IL-2 que desencadeiam a proliferação e angiogênese das células T e B. São agentes imunossupressores não nefrotóxicos e podem desencadear os seguintes efeitos adversos: dificuldade de cicatrização, proteinúria, supressão da medula óssea e hiperlipidemia.<sup>17</sup>

### 2.2.5 CORTICOSTEROIDES

A prednisona, prednisolona e metilprednisolona são utilizados tanto na terapia de indução quanto na terapia de manutenção. Possuem uma variedade de efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, ligam-se aos receptores de glicocorticóides, causando diminuição da resposta inflamatória pela redução da produção de IL, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . Apresentam uma série de efeitos adversos indesejáveis, como hipertensão arterial, retenção de sódio e líquidos, desenvolvimento de diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, entre outros.<sup>17</sup>

### 2.2.6 INIBIDORES DE CALCINEURINA

Os inibidores de calcineurina têm sido a espinha dorsal da imunossupressão de transplante de órgãos sólidos por várias décadas. A CSA foi introduzida na década de 1980, sendo o primeiro imunossupressor da classe a ser incluído no esquema terapêutico. A solução oral do medicamento apresenta uma biodisponibilidade de, aproximadamente, 30% da solução intravenosa.<sup>24</sup> Já o TAC apresenta uma biodisponibilidade oral baixa, cerca de 25% da dose administrada. Além disso, devido ao metabolismo de primeira passagem pelas enzimas CYP3A4 e o seu polimorfismo genético entre pacientes, existe uma grande variabilidade intra e interpaciente no seu nível sérico.<sup>25,26</sup> O uso concomitante de outros medicamentos deve ser levado em consideração no ajuste de dose, visto que existem algumas classes de fármacos que induzem ou inibem as enzimas CYP3A4, contribuindo para essa variabilidade do nível sérico (NS).<sup>27</sup>

Ambos fármacos, CSA e TAC, possuem mecanismos de ação muito similares que consiste na ligação à proteína FK, formando um complexo que se liga e inibe a atividade da enzima fosfatase calcineurina que prejudica a ativação das células T. <sup>27,28</sup> Estão associados a alguns efeitos adversos, como hipertensão, dislipidemia, hipercalemia, hipomagnesemia, hipercalcúria, tremores e hiperplasia gengival. Já a nefrotoxicidade está mais relacionada ao uso de TAC. Por conta dos efeitos indesejados e do índice terapêutico estreito dos medicamentos, o monitoramento terapêutico se faz necessário para otimizar os resultados e manter os níveis séricos dentro do alvo, visando reduzir os efeitos negativos ao paciente e aumentar a

sobrevida do mesmo e do enxerto.<sup>29,30</sup>

## 2.3 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO ATRAVÉS DO NÍVEL SÉRICO

Conforme o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da imunossupressão no transplante hepático em adultos, no período pós-transplante, de maneira geral, preconiza-se uma concentração alvo do TAC entre 5-15 ng/mL no primeiro ano do transplante ou CSA entre 200-250 ng/mL nos primeiros três meses e entre 80-200 ng/mL em 12 meses. Já no transplante pulmonar, os níveis de CSA são direcionados para 250-350 ng/mL, enquanto o alvo do TAC é o mesmo citado anteriormente.

Apesar das melhorias em relação à terapia imunossupressora e dos níveis alvo desejados, existem fatores que predispõem o paciente à variabilidade no nível sérico, ocasionando níveis flutuantes do TAC/CSA, que contribuem para o aumento do risco a piores desfechos clínicos.<sup>31</sup> Os níveis subterapêuticos predispõem a episódios de rejeição aguda e perda do enxerto. Enquanto os níveis supraterapêuticos, aumentam as chances de complicações neurológicas, cardiovasculares e insuficiência renal aguda.<sup>32,14</sup>

De acordo com Neuberger *et al*, existem 3 tipos de fatores que contribuem para a alta variabilidade inter/intrapaciente. Os fatores não-modificáveis incluem o polimorfismo da CYP3A4 e o ritmo circadiano de exposição ao TAC. Já os fatores ligeiramente modificáveis são compostos pela não adesão ao tratamento, anemia, hipoalbuminemia e eventos gastrointestinais, como diarreia e vômitos. Enquanto os fatores altamente modificáveis, incluem as interações medicamentosas, interações entre alimento-medicação e uso de produtos à base de ervas.<sup>25</sup>

## 2.4 ADESÃO MEDICAMENTOSA

A adesão à farmacoterapia pós-transplante é fundamental para a sobrevida do paciente e do órgão, além da qualidade de vida do paciente. A má aderência ou a completa falta dela está associada ao aumento do risco de perda do enxerto, da morbidade, das reinternações hospitalares, do desenvolvimento de efeitos adversos, como neurotoxicidade e insuficiência renal aguda, além do aumento dos custos para o sistema de saúde.<sup>33</sup> Estima-se que sua prevalência varia de 20% a 50% e que

indivíduos não aderentes ao tratamento possuem um risco três vezes maior de episódios de rejeição aguda tardia e um risco sete vezes maior de falha do enxerto.<sup>34</sup>

Segundo Neuberger *et al*, existem 4 fatores de risco para a não adesão à terapia imunossupressora em pacientes transplantados, incluindo: fatores sociodemográficos, como idade avançada, falta de suporte social e raça não-branca; fatores relacionados ao paciente, como desenvolvimento de efeitos adversos, estilo de vida agitado, esquecimentos, escolaridade, histórico de abuso de substâncias e crenças de saúde; fatores relacionados ao tratamento, como alta complexidade, regime terapêutico longo, polifarmácia, tamanho e gosto do medicamento; e fatores relacionados à equipe e ao sistema de saúde, como falta de acompanhamento pós-transplante, escolha inadequada do esquema terapêutico, falta ou comunicação inadequada e rotação dos profissionais capacitados.<sup>25</sup>

Com base nisso, existem intervenções e estratégias que podem ser utilizadas com o intuito de melhorar a adesão desses pacientes, como o acompanhamento pelo farmacêutico clínico. A atuação farmacêutica não só promove ações de educação em saúde ao paciente e a equipe, como desenvolve outras atividades, como revisão da farmacoterapia, monitoramento de reações adversas a medicamentos (RAM) e do NS dos imunossupressores, conciliação medicamentosa, ajuste posológico, avaliação das interações medicamentosas, que impactam diretamente na qualidade de vida do paciente durante e após a internação.<sup>35</sup> As ferramentas utilizadas são adaptadas de acordo com as necessidades de cada indivíduo, entretanto todas visam desenvolver o pensamento crítico e a melhor compreensão do paciente em relação ao seu processo de autocuidado e ao seu tratamento. O objetivo é fornecer informações sobre a indicação do uso de cada medicamento, providenciar materiais educativos e tabelas organizacionais com os esquemas posológicos, reforçar as instruções quanto ao processo de administração, destacar possíveis efeitos adversos, além de orientar os diferentes tipos de acesso de cada medicamento prescrito.<sup>36</sup>

### **3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

Os imunossupressores constituem um papel fundamental na sobrevida do enxerto e do paciente, a adesão à farmacoterapia garante prevenção de desfechos clínicos negativos, como: aumento da incidência de rejeição, perda do enxerto, necessidade de retransplante e aumento nas reinternações hospitalares. Na tentativa

de melhorar a adesão medicamentosa pós-transplante e, conseqüentemente, prevenir rejeição do enxerto, assim como os efeitos adversos oriundos da imunossupressão, aborda-se como estratégia chave a orientação farmacêutica a estes pacientes. No entanto, avaliar a efetividade dessa intervenção ainda é um desafio. O grande número de informações, o fator de estresse pós-cirúrgico, a capacidade cognitiva e psicológica na alta podem comprometer o entendimento do paciente e/ou familiar às orientações educativas referente ao seu plano terapêutico realizado pelo farmacêutico.

Diante do que foi exposto, é de fundamental importância um estudo que avalie a efetividade da educação farmacêutica fornecida ao paciente pós-transplante, permitindo adaptação das estratégias utilizadas que visam melhorar a segurança do paciente, reduzir os efeitos adversos à longo prazo, otimizar a terapia e melhorar a compreensão do paciente a respeito da importância da adesão medicamentosa.

#### **4. QUESTÃO DE PESQUISA**

A educação farmacêutica na internação hospitalar e/ou no acompanhamento ambulatorial reflete em níveis séricos de inibidores de calcineurina mais adequados pós-alta hospitalar indicando atuação farmacêutica efetiva?

##### **4.1 HIPÓTESES**

H0: Não há indicação de efetividade na educação farmacêutica, pois os níveis séricos dos inibidores de calcineurina apresentaram variações após a alta hospitalar.

H1: Há indicação de efetividade na educação farmacêutica, pois os níveis séricos dos inibidores de calcineurina não apresentaram variações após a alta hospitalar.

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Verificar o reflexo da efetividade da educação farmacêutica durante a internação índice através da variação do nível sérico de inibidores de calcineurina em

pacientes transplantados pulmonares e hepáticos, na primeira consulta pós-alta, no 30º dia pós-alta e 1 ano pós-transplante.

## **5.2 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/Ciclosporina na internação índice;
- d)** Comparar o NS de Tacrolimo/Ciclosporina no primeiro atendimento ambulatorial pós-alta com o índice de variação de Tacrolimo/Ciclosporina da internação índice;
- e)** Comparar o NS de Tacrolimo/Ciclosporina no 30º dia pós-alta com o índice de variação de Tacrolimo/Ciclosporina da internação índice;
- f)** Comparar o NS de Tacrolimo/Ciclosporina no 1 ano pós-transplante com o índice de variação de Tacrolimo/Ciclosporina da internação índice;
- g)** Avaliar a presença de medicamentos que possam alterar o NS de Tacrolimo/Ciclosporina atuando como confundidor;
- h)** Comparar a variação de NS de Tacrolimo/Ciclosporina em 30 dias após alta hospitalar e 1 ano pós-transplante entre pacientes que receberam educação farmacêutica na internação e são acompanhados ambulatorialmente pelo farmacêutico (transplantados pulmonares) versus os que receberam educação farmacêutica durante a internação, mas não são acompanhados ambulatorialmente pelo farmacêutico (transplantados hepáticos).

## **6. MÉTODOS**

### **6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo descritivo, realizado através da análise de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes adultos transplantados hepático e pulmonar entre o período de 2018 a 2020.

### **6.2 POPULAÇÃO**

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, transplantados hepáticos e pulmonares, em uso de tacrolimo ou ciclosporina como imunossupressor. Àqueles que tiveram reinternações antes dos 30 dias pós-transplante, pacientes transplantados de outros órgãos e aqueles que evoluíram para óbito na internação índice foram excluídos do estudo.

A identificação dos pacientes transplantados no período de 2018 a 2020 foi realizada através do banco de dados pré-existente disponível no serviço de transplante pulmonar e de transplante hepático para acesso pelos profissionais vinculados ao atendimento dessas equipes. A partir desse banco, a coleta dos dados aconteceu de forma direta aos prontuários.

Através da revisão de prontuário foi construído um banco de dados contendo as informações referentes a dados demográficos (sexo, data de nascimento e escolaridade), doença de base (indicação do transplante), data do transplante, valores de NS de TAC/CSA, albumina e hemoglobina durante a internação, na 1ª consulta ambulatorial pós-alta, no 30º dia pós-alta e 1 ano pós-transplante. Também foram coletados dados quanto ao uso concomitante de medicamentos com interações já descritas com tacrolimo/ciclosporina que pudessem resultar em potenciais alterações nos níveis séricos, além do número de medicamentos na prescrição da alta.

### **6.3 DEFINIÇÕES**

**6.3.1 Índice de variação do nível sérico:** O índice de variação foi calculado através da média e desvio padrão dos níveis séricos coletados durante a internação índice.

**6.3.2 Educação farmacêutica:** A educação farmacêutica é uma prática de rotina no Serviço de Farmácia Clínica, em que o paciente será orientado durante a internação índice em 3 momentos distintos. Cada visita farmacêutica tem por objetivo educar, orientar e auxiliar o paciente em relação à farmacoterapia. São abordadas orientações de acesso aos medicamentos, interações medicamentosas, interações alimento-medicação, indicação de cada medicamento, importância da adesão ao tratamento, entre outros. Ao receber alta, o paciente recebe materiais educativos e tabelas de orientação com os esquemas posológicos, visando um melhor seguimento farmacoterapêutico.



**6.3.3 Variação de nível sérico x educação farmacêutica:** O índice de variação da internação foi comparado com o NS da 1ª consulta ambulatorial pós-alta, da 30ª consulta ambulatorial pós-alta e de 1 ano pós-transplante.

**6.3.4 Comparação da variação de nível sérico em pacientes acompanhados pelo farmacêutico ambulatorialmente versus os não acompanhados:** Foram relacionados o índice de variação do NS ao longo da internação, juntamente com o NS da 1ª consulta ambulatorial pós-alta, 30ª consulta ambulatorial pós-alta e 1 ano pós-transplante dos pacientes acompanhados pelo farmacêutico ambulatorialmente (transplantados pulmonares) e daqueles que não são acompanhados (transplantados hepáticos).

**6.3.5 Medicamentos com interação/interferência no nível sérico dos ICN:** Serão considerados medicamentos interferentes no nível sérico quando em uso concomitante de: Rifampicina, Isoniazida, Anlodipino, derivados azólicos e Carbamazepina.

## **6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As análises estatísticas foram discutidas em consultoria estatística, entretanto devido ao tamanho amostral não foi possível realizar testes específicos.

A variável “índice de variação do nível sérico” foi descrita em média  $\pm$  desvio padrão, conforme distribuição. As variáveis categóricas, como: sexo, idade, escolaridade e doença de base foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Os dados foram armazenados e organizados em um banco de dados no Google Planilhas disponível pelo Google Drive através do acesso restrito à equipe de pesquisa com o e-mail institucional.

## **6.5 ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi elaborado de acordo com as considerações éticas preconizadas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a qual apresenta as normas

e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

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

## **7. RESULTADOS**

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista Farmacia Hospitalaria (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”. A versão em língua inglesa será elaborada após as correções e sugestões da banca revisora do trabalho.

**Variabilidade de nível sérico de inibidores de calcineurina como marcador de efetividade de educação farmacêutica em pacientes transplantados de órgãos sólidos**

Thayse Ventura Luz<sup>1</sup>, Paola Hoff Alves<sup>2</sup>, Camila Silva Muneretto<sup>1</sup>, Caroline Tortato<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente multiprofissional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>2</sup> Farmacêutica do Serviço de Farmácia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## RESUMO

**Introdução:** O transplante de órgãos sólidos promove aumento da qualidade de vida daqueles com doenças que comprometem o funcionamento de algum órgão específico, maximizar a sobrevida do enxerto e reduzir a necessidade de retransplante é essencial. A adesão medicamentosa pós-transplante é um dos fatores que favorece os desfechos clínicos positivos, com isso aborda-se a importância do acompanhamento farmacoterapêutico a nível hospitalar e ambulatorial com o farmacêutico clínico. **Objetivos:** Verificar o reflexo da orientação e seguimento farmacoterapêutico na conformidade do nível sérico dos inibidores de calcineurina em pacientes transplantados pulmonares e hepáticos. **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo com pacientes adultos transplantados hepático e pulmonar em uso inibidores de calcineurina, maiores de 18 anos, entre o período de 2018 a 2020. O índice de variação foi calculado através da média e desvio padrão dos níveis séricos coletados durante a internação índice, sendo utilizado para avaliar a adequação do nível sérico em três períodos distintos. **Resultados:** Um total de 84 pacientes foram transplantados, sendo incluídos 64 pacientes (45 transplantes hepáticos e 19 pulmonares). Em análise de subgrupo, 42,22% dos pacientes hepáticos e 47,37% dos transplantados pulmonares não possuíam o nível sérico conforme na 1ª consulta pós-alta. Após 1 ano do transplante e dos acompanhamentos ambulatoriais diferenciados, o nível sérico alvo foi atingido em 63,16% e 77,78%, respectivamente, nas populações estudadas. **Conclusão:** Demonstrou-se a importância da atuação clínica a partir do reflexo obtido na adequação e conformidade dos níveis séricos dos inibidores de calcineurina, não só a nível hospitalar, mas principalmente no seguimento farmacoterapêutico realizado de forma ambulatorial, tendo este um destaque na faixa alvo atingida.

**Palavras-chave:** Transplante de fígado; Transplante de pulmão; Adesão ao tratamento medicamentoso; Assistência farmacêutica; Serviço de farmácia clínica;

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atuação do farmacêutico clínico no transplante de órgãos sólidos é uma realidade em vários hospitais do Brasil. O acompanhamento farmacoterapêutico proporciona resultados positivos não só no pós-transplante, mas também no acompanhamento pré-operatório, em que se faz necessária a avaliação e o preparo dos pacientes com o esquema terapêutico necessário após o procedimento.

Atualmente, dentro do serviço de Farmácia Clínica, já existem farmacêuticos inseridos nas equipes de transplante cardíaco, hepático, pulmonar e renal. Entretanto, não é possível abranger todas as demandas pré e pós-transplante, por isso buscamos evidenciar, através do nosso estudo, o impacto da atuação farmacêutica clínica nesse perfil de pacientes, com o intuito de reforçar a importância de expandir os recursos humanos.

Sendo assim, nosso estudo observou que existe uma diferença na adequação e na conformidade dos níveis séricos dos pacientes hepáticos e pulmonares ao longo do primeiro ano pós-transplante. Nota-se que os pacientes com seguimento farmacoterapêutico em consulta ambulatorial com o farmacêutico clínico apresentaram valores de níveis séricos dentro do alvo maiores do que o grupo sem acompanhamento ambulatorial (transplante hepático). Por fim, ressaltamos a importância de novos estudos com um tamanho amostral maior e com a utilização de outras ferramentas para verificação da efetividade da educação farmacêutica.

## REFERÊNCIAS

1. GAMBATO, Martina et al. Who fares worse after liver transplantation? Impact of donor and recipient variables on outcome: data from a prospective study. **Transplantation**, v.95, n.12, p.1528-1534, 2013.
2. NANKIVELL, Brian et al. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. **The Lancet**, v.378, n.9800, p.1428-1437, 2011.
3. BLACK, Cara et al. Solid organ transplantation in the 21st century. **Annals of Translational Medicine**, v.6, n.20, 2018.
4. GARCIA, Clotilde Druck et al. **Doação e transplante de órgãos e tecidos**. 1.ed. São Paulo: Segmento Farma, 2015.
5. 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 2019. **Registro Brasileiro de Transplantes**, n.3, ano XXV.
6. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). **Registro Brasileiro de Transplantes**, n.4, ano XXV.
7. 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 XXVI.
8. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). **Registro Brasileiro de Transplantes**, n.4, ano XXVI.
9. VILARINHO, Silvia et al. Liver transplantation: from inception to clinical practice. **Cell**, v.150, n.6, p.1096-1099, 2012.
10. LUÉ, Alberto et al. How important is donor age in liver transplantation?. **World Journal of Gastroenterology**, v.22, n.21, p.4966, 2016.
11. VEROUX, Massimiliano et al. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.27, n.4, p.1663-1671, 2012.
12. 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.
13. GOLDMAN, Lee et al. **Goldman's Cecil Medicine: Hepatic failure and liver transplantation**. 24.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012, p.1007-1011.
14. RAYAR, Michel et al. High inpatient variability of tacrolimus exposure in the early period after liver transplantation is associated with poorer outcomes. **Transplantation**, v.102, n.3, p.108-114, 2018.
15. SOARES, Letícia et al. Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.29, 2020.
16. PÊGO-FERNANDES, Paulo et al. Transplants in Brazil: where are we? **Clinics**, v.74, n.832, 2019.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos**. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2016.
18. ADAMS, David et al. From immunosuppression to tolerance. **Journal of Hepatology**, v.62, n.1, p.170-185, 2015.

19. XU, Ming-Ming et al. Liver transplantation for the referring physician. **Clinics in Liver Disease**, v.19, n.1, p.135-153, 2015.
20. LIEN, Yeong-Hau. Top 10 things primary care physicians should know about maintenance immunosuppression for transplant recipients. **The American Journal of Medicine**, v.129, n.6, p.568-572, 2016.
21. MOINI, Maryam et al. Review on immunosuppression in liver transplantation. **World Journal of Hepatology**, v.7, n.10, p.1355, 2015.
22. ZHANG, Guo-Qing et al. Basiliximab application on liver recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International**, v.16, n.2, p.139-146, 2017.
23. DE PIETRI, Lesley et al. Perioperative effects of high doses of intraoperative thymoglobulin induction in liver transplantation. **World Journal of Transplantation**, v.5, n.4, p.320, 2015.
24. PATOCKA, Jiri et al. Cyclosporine A: chemistry and toxicity—a review. **Current Medicinal Chemistry**, 2021.
25. NEUBERGER, James M. et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: a guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group. **Transplantation**, v.101, n.4S, p.S1-S56, 2017.
26. HENDIJANI, Fatemeh et al. Effect of CYP3A5\* 1 expression on tacrolimus required dose after liver transplantation: A systematic review and meta- analysis. **Clinical Transplantation**, v.32, n.8, 2018.
27. SHRESTHA, Badri Man. Two decades of tacrolimus in renal transplant: basic science and clinical evidences. **Experimental and Clinical Transplantation**, v.15, n.1, p.1-9, 2017.
28. SCALEA, Joseph R. et al. Tacrolimus for the prevention and treatment of rejection of solid organ transplants. **Expert Review of Clinical Immunology**, v.12, n.3, p.333-342, 2016.
29. FAROUK, Samira et al. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity - What the FK?. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v.27, n.1, p.56-66, 2020.
30. HTUN, Yi et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus in Myanmar kidney transplant patients. **Transplantation Reports**, v.4, n.3, 2019.
31. LEMAITRE, Florian et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in liver transplant recipients: inside the white blood cells. **Clinical Biochemistry**, v.48, n.6, p.406-411, 2015.
32. SCHUMACHER, Lauren et al. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: a multiorgan perspective. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v.41, n.1, p.103-118, 2021.
33. DOBBELS, Fabienne et al. Efficacy of a medication adherence enhancing intervention in transplantation: The MAESTRO-Tx trial. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v.36, n.5, p.499-508, 2017.
34. BELAICHE, Stephanie et al. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v.39, n.3, p.582-593, 2017.
35. RAVICHANDRAN, Bharath R. et al. Collaborative practice agreement in solid organ transplantation. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v.40, n.2, p.474-479, 2018.
36. ASAVAKARN, S. et al. Systematic pharmaceutical educational approach to enhance drug adherence in liver transplant recipients. **Elsevier**, p.1202-1207, 2016.



## ANEXO I

### Information for authors and guidelines for publication in Farmacia Hospitalaria

Update July 2021

#### Editorial policy

The Farmacia Hospitalaria journal is the official publication of the Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Spanish Hospital Pharmacy Society, SEFH). It publishes articles in Spanish and English related to pharmacologic therapy and the professional development of the speciality that it represents. Original articles, short articles and reviews received in Spanish will be translated into English and published in both languages.

Articles must be sent to the journal via the online management system.

Manuscripts must follow the most recent recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (available at <http://www.icmje.org>), and be adapted to follow the guidelines presented herein. Failure to consider these instructions may, in addition to creating delays in the editorial process, cause the work not to be accepted.

Likewise, a paper's failure to adhere to the instructions presented in this document shall cause it to be returned to its authors so they may correct the problems found before continuing with the editorial process.

Submitted articles must be original and unpublished. They must not have been previously published or be in evaluation by any other journal. They must respect ethical principles with regard to the authorship of papers and conflicts of interest.

All manuscripts shall be evaluated by the journal's editorial committee and shall be submitted to a standardised process of anonymous peer review by expert reviewers chosen by the editors. The editorial committee shall provide the reviewers' anonymous report to the authors. If it is considered that the manuscript needs to be re-evaluated, the authors must respond according to the recommendations given to them. Then, if applicable, a second evaluation of the paper shall be completed before the final decision on acceptance or rejection of the manuscript is issued. If the paper is deemed publishable, its acceptance shall be confirmed. In all cases, the editorial committee reserves the right to reject the originals it does not deem appropriate and to propose the changes it considers fitting. The judgements and opinions issued in the articles, as well as possible errors or falsehoods, are the exclusive responsibility of the authors.

All accepted articles remain the property of Farmacia Hospitalaria and, therefore, of the SEFH, and may not be reproduced in whole or in part without permission. In the event of publication, the authors exclusively transfer their rights to editing, reproduction, distribution, translation, and public communication (by any sound, audiovisual, or electronic medium or format) of their work. To do so, a letter transferring these rights shall be attached to the paper when sending it through the online manuscript management system, <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/index>. The editorial committee of Farmacia Hospitalaria may include the article in the national and international indexes and databases that it deems fitting.

## Article types and length

**Editorial.** This may be either a scientific or an opinion piece. It includes comments on published original articles in the same issue of the journal, on current issues in hospital pharmacy or therapy in general, or on issues that have recently been the subject of controversy or significant change. It shall be written by the editorial committee, or upon request by interested authors with evaluation by the editorial committee (it is recommended to consult the journal Editor first).

**Original.** A paper on a quantitative or qualitative research related to any aspect of research in the field of pharmacotherapy or the professional development of hospital pharmacy. This type of article must include a text before the introduction explaining what the study contributes to the scientific literature, with the purpose of offering readers a general vision of the most important content (see submission procedure, second document, contribution to the scientific literature).

**Short original.** A paper with the same characteristics as the original, which, because of its special conditions and precision, may be published in a more abbreviated manner.

**Review.** A review paper, preferably using a systematic methodology, with or without meta-analysis, on important current events in pharmacotherapy or the professional development of hospital pharmacy.

**Clinical cases.** Papers that describe new adverse events for medications, new interactions, paradoxical effects, atypical pharmacokinetic behaviour, evaluation of treatment effectiveness, or any other important findings based on one case. The structure shall include an introduction, case description and discussion.

To write it, it is recommended to use the CARE guide (Case report) <https://www.care-statement.org/> and the CARE checklist (Case report) <https://www.care-statement.org/checklist>

| Characteristics of the different types of articles |                         |              |                            |                    |   |
|--|-------------------------|--------------|----------------------------|--------------------|---|
| Article type                                       | Abstract                | Maximum text | Maximum tables and figures | Maximum references | Maximum number of authors                 |
| Editorials   | -                       | 1,500 words  |                            | 15                 | 2   |
| Original   | Structured<br>350 words | 3,000 words  | 4                          | 30                 | 8   |
| Short originals                                    | Structured<br>200 words | 1,500 words  | 2                          | 15                 | 4   |
| Review   | Structured<br>350 words | 5,500 words  | 6                          | 100                | 6   |
| Clinical cases                                     | -                       | 1,000 words  | 2                          | 10                 | 6   |
| Letters to the editor                              | -                       | 600 words    | 1                          | 5                  | 4   |
| Special  | 350 words               | 5,000 words  | 4-5                        | 60                 | -   |
| Consensus documents                                | 350 words               | -            | -                          | -                  | -   |
| Protocols  | Structured<br>350 words | 2,500 words  | 1                          | 20                 | 6 (except if it is Collective authorship) |

## ANEXO II



## HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

## Carta de Aprovação

**Projeto**

2021/0507

**Pesquisadores:****PAOLA HOFF ALVES**

JULIANA DA SILVA WINTER

THAYSE VENTURA DA LUZ

ALEXANDRE DE ARAUJO

**Número de Participantes:** 35**Título:** VARIABILIDADE DE NÍVEL SÉRICO DE INIBIDORES DE CALCINEURINA COMO MARCADOR DE EFETIVIDADE DE EDUCAÇÃO FARMACÊUTICA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

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.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

13/12/2021



Assinado digitalmente por:

PATRICIA ASHTON PROLLA

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação

13/12/2021 22:11:23

https://www.hcportalegre.br/pesquisa/peticionadaemrepositorioconferencia/arquivo/attm/oc  
data=1515717