

Artigo Original

Diego GNATTA^{1,2}
Elizete KEITEL^{1,3}
Isabela HEINECK²

Intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico no Ambulatório de transplante renal

Resumo

Introdução: O desenvolvimento de novos agentes imunossupressores e outros medicamentos de suporte têm aumentado a complexidade dos tratamentos. Consequentemente, interações medicamentosas potenciais, reações adversas e custos podem comprometer o resultado terapêutico. Embora os farmacêuticos tenham sido envolvidos no cuidado de pacientes após transplantes, poucas equipes de transplante renal podem contar com serviços farmacêuticos. **Objetivos:** Descrever as intervenções farmacêuticas realizadas para melhorar os resultados do tratamento de pacientes submetidos à transplante renal. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado que foi realizado em um hospital especializado em transplantes no sul do Brasil. O farmacêutico clínico acompanhou 64 pacientes durante um período de 12 meses e realizou intervenções quando identificava um problema relacionado a medicamento. As intervenções farmacêuticas foram categorizadas em “significante”, “muito significativa” ou “extremamente significativa”. Os Resultados Negativos associados ao uso dos Medicamentos (RNM) foram classificados em relação à efetividade, segurança e necessidade. **Resultados:** Foram realizadas 226 intervenções farmacêuticas, com uma média de $3,25 \pm 2,37$ por paciente. Entre elas, 159 (70,4%) foram orientadas ao paciente e 67 (29,6%) à equipe de saúde. Trinta e oito por cento foram classificados como muito significativas. Algumas das intervenções farmacêuticas frequentes foram sugerir a redução de dose do imunossupressor para os médicos, educar pacientes com diabetes mellitus pós-transplante ou em caso de omissão de doses. Foram identificados 114 RNM, 43% relacionados à efetividade, 36% à segurança e 21% à necessidade. O número de rejeição aguda confirmada por biópsia foi 33 (51,6%). A sobrevida livre de rejeição aguda foi de 59,4% no primeiro mês, 53,1% no terceiro mês e 48,3% em 12 meses. **Conclusões:** O farmacêutico tem um papel importante no ambulatório de transplante renal, identificando problemas e atuando como um dos principais atores para a redução dos RNM.

Palavras-chave: cuidados ambulatoriais, farmacêuticos, agentes imunossupressores, resultados do tratamento, Brasil.

1 Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
2 Universidade Federal do Rio Grande do Sul
3 Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

Interventions performed by clinical pharmacist in the renal transplant ambulatory care

Abstract

Introduction: The development of new immuno-suppressant agents and other supporting medications has increased the complexity of medical regimes. Therefore, potential drug interactions, adverse reactions and costs may jeopardize a successful outcome. Although pharmacists have been involved in the care of patients after transplants, only a few kidney transplant teams can count with dedicated pharmaceutical services. **Objective:** The goal of this study was to describe the pharmaceutical interventions performed to improve treatment outcomes of patients who underwent kidney transplantation. **Methods:** This study was a randomized clinical trial and was carried out in a specialized transplant hospital in southern Brazil. The clinical pharmacist followed up 64 patients during a period of 12 months and performed interventions when identifying a drug related problem. The pharmaceutical interventions were categorized as “significant”, “very significant” or “extremely significant”. Medication-related negative outcomes were classified in relation to their effectiveness, safety and necessity. **Results:** Two hundred and twenty-six (226) pharmaceutical interventions were performed, with a mean of 3.25 ± 2.37 per patient. Among them, 159 (70.4%) were patient-oriented, and 67 (29.6%) were health team-oriented. Thirty eight percent were classified as very significant. Frequent pharmaceutical interventions performed were to suggest the reduction of immuno-suppressant doses to the physicians, educate patients with post-transplant diabetes mellitus or in case of skipping doses. One hundred and fourteen (114) medication-related negative outcomes were identified, 43% related to effectiveness, 36% to safety and 21% to necessity. The number of acute rejection confirmed by biopsy was 33 (51.6%). The free survival of acute rejection was 59.4% in the first month, 53.1% in the third month and 48.3% in 12 months. **Conclusions:** The pharmacist has an important role in the ambulatory care of kidney transplant, identifying problems and acting as a major player towards the reduction of medication-related negative outcomes.

Keywords: Ambulatory care, Pharmacists, Immuno-suppressant agents, Treatment outcomes, Brazil.

Submetido em: 31/01/19
Reapresentado em: 17/09/19
Aceito em: 30/09/19
Blind reviewers

DOI: 10.30968/rbfhss.2019.103.0355
ISSN online: 2316-7750

Autor correspondente:
Diego Gnatta
diego.gnatta@ufrgs.br

Introdução

A doença renal em estágio avançado exige terapia substitutiva, sendo o transplante renal a terapia de escolha. Quando comparado à diálise, o transplante renal mostra-se superior em diversos aspectos, como morbidade, nível de qualidade de vida e custos a longo prazo.¹ Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 131 equipes realizaram transplante renal em 2017, totalizando 5929 transplantes. O Brasil é o segundo em número absoluto de transplantes de rim (entre 30 países), atrás apenas dos EUA.²

O desenvolvimento de novos agentes imunossuppressores e outros medicamentos aumentaram a complexidade dos regimes terapêuticos. Portanto, possíveis interações medicamentosas, reações adversas e custos podem comprometer um resultado bem-sucedido.³

Embora os farmacêuticos tenham se envolvido no atendimento de pacientes após transplantes, apenas algumas equipes de transplante de rim podem contar com serviços farmacêuticos clínicos.⁴ A Rede Unida de Compartilhamento de Órgãos (*United Network of Organ Sharing*, UNOS) apoia a presença desse profissional em equipes multidisciplinares de transplante. Além disso, esse item é verificado no processo de credenciamento de centros de transplante pelos serviços Medicare e Medicaid. De acordo com as diretrizes da UNOS, as principais funções e responsabilidades dos farmacêuticos envolvem: (i) cuidado dos pacientes após o transplante; (ii) discussão ativa dentro da equipe multidisciplinar para avaliar e, se necessário, adaptar o regime de medicamentos; (iii) desenvolvimento e implementação de protocolos terapêuticos; (iv) reconciliação de medicamentos; (v) educação/orientação/informação do/para o paciente e equipe sobre a farmacoterapia; (vi) monitoramento o uso dos medicamentos; (vii) desenvolvimento de estratégias para redução de custos.⁵

A maioria das complicações associadas ao tratamento de pacientes após o transplante está associada à imunossupressão. Entre os motivos, a não adesão ao tratamento e reações adversas são os mais relevantes. Falhar em manter a imunossupressão sob controle pode levar à doença debilitante e, finalmente, à falência alográfica.⁶

A inscrição sistemática de farmacêuticos em equipes multidisciplinares de transplante de rim tem sido associada a resultados positivos. Em 2001, Chisholm *et al.*, identificaram melhores resultados na adesão ao tratamento de imunossuppressores para os grupos sob cuidados farmacêuticos ($96,1 \pm 4,7\%$ versus $81,6 \pm 11,5\%$; $p < 0,001$). Em um segundo estudo, os serviços de farmácia clínica mostraram um impacto positivo no controle da pressão arterial em pacientes afro-americanos após o transplante renal.⁷ Em 2009, um estudo prospectivo randomizado de um ano, realizado por Klein *et al.*, descobriu que a adesão ao tratamento no grupo intervenção foi significativamente superior ($p < 0,015$).⁸ Musgrave *et al.* (2013) relataram que a inscrição do farmacêutico no processo de reconciliação medicamentosa reduziu significativamente os erros de prescrição, aumentando a segurança naqueles pacientes após o transplante de órgão sólido.⁹ Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi descrever intervenções farmacêuticas realizadas em um hospital terciário brasileiro para melhorar os resultados do tratamento de pacientes submetidos a transplante renal.

Métodos

O estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) sob o número de protocolo 476.840. A ISCMPA é um complexo composto por vários hospitais, localizados no sul do Brasil. Possui dois ambulatórios de transplante de rim e 1042 leitos; 62 dos quais estão localizados no Hospital Dom Vicente Scherer, especializado em transplantes. Este estudo foi parte de um ensaio clínico randomizado (ECR), cujo objetivo foi avaliar a contribuição dos serviços prestados por um farmacêutico clínico em um ambiente de atendimento ambulatorial para pacientes transplantados renais.

Pacientes e coleta de dados

Sessenta e quatro pacientes participam deste estudo. Todos realizaram transplante renal no Hospital Dom Vicente Scherer entre 2013 (20 de dezembro) e 2014 (19 de agosto). Os critérios de inclusão foram: idade ≥ 18 anos e capacidade de ler, entender e assinar um termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito. Os critérios de exclusão foram: participar de pesquisas clínicas com novos imunossuppressores, ter transplantado rim e um segundo órgão sólido, rim transplantado na ausência de função renal e morte do paciente durante a hospitalização do transplante.

O acompanhamento dos pacientes pelo farmacêutico clínico foi realizado após a alta hospitalar durante um período de 12 meses. A frequência das consultas variou de acordo com o grupo ao qual o paciente foi alocado no ECR (12 meses no grupo 1 e 6 meses no grupo 2).

O farmacêutico com experiência anterior em transplante renal coletou os dados durante as consultas. As consultas ocorreram terça-feira à tarde nos ambulatórios de transplante renal.

Intervenções farmacêuticas

As intervenções farmacêuticas foram realizadas quando o farmacêutico clínico identificava um Problema Relacionado aos Medicamentos (PRM), que é um evento que causa ou pode causar Resultado Negativo associado ao uso dos Medicamentos (RNM).¹⁰ Os RNM são alterações não desejadas no estado de saúde do paciente atribuíveis ao uso (ou desuso) dos medicamentos e podem ser classificados como resultados negativos relacionados à necessidade, eficácia ou segurança. A designação de RNM seguiu o Terceiro Consenso de Granada.¹¹

As intervenções farmacêuticas foram classificadas de acordo com Riba *et al.* (2000). Primeiro, em "adequado", "indiferente" ou "inadequado"; a seguir, considerando o significado.¹²

O esquema do método clínico para atenção farmacêutica ao paciente é descrito abaixo:

1. Entrevista com o paciente (perfil do paciente, histórico clínico, histórico farmacoterapêutico);
2. Revisão da prescrição;
3. Revisão de exames laboratoriais, incluindo níveis sanguíneos de imunossuppressores;
4. Identificação de PRM e RNM;
5. Intervenção farmacêutica visando paciente ou profissional de saúde;
6. Acompanhamento individual do paciente.

O processo de monitoramento foi focado principalmente em dois aspectos: a) eficácia através de exames laboratoriais e incidência de rejeição/falha do enxerto e b) segurança através dos níveis sanguíneos dos imunossuppressores e quantificação das reações adversas mais relevantes após o transplante (i.e. hepatotoxicidade, infecção por citomegalovírus, neurotoxicidade e diabetes mellitus pós-transplante). O diagnóstico de diabetes mellitus pós-transplante foi realizado após dois testes de glicemia em jejum em dias diferentes, considerando o valor de 126 mg/dL. A hepatotoxicidade foi definida pelo aumento das transaminases três vezes acima do nível de referência. A neurotoxicidade foi identificada através de critérios clínicos dos médicos da equipe. A infecção por citomegalovírus foi definida pela presença de células com componentes virais após imunofluorescência indireta.

Durante a análise dos medicamentos prescritos, o farmacêutico clínico realizou a reconciliação dos medicamentos na alta hospitalar. Além disso, foram realizadas intervenções farmacêuticas com relação à relevância da prescrição atual (por exemplo, necessidade de novo medicamento, indicação, dose, frequência, tempo de ingestão).

Organização e análise de dados

Os dados foram analisados no programa SPSS 19.0. A análise descritiva foi realizada com frequências absolutas e relativas, médias e desvio padrão. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida livre de rejeição aguda confirmada por biópsia (medida de eficácia) ao final de 12 meses.

Resultados

Dos 64 pacientes acompanhados, 53,1% eram do sexo masculino, com idade média de 46,2 (DP=14,3) anos. Os dados demográficos e as informações basais do paciente, incluindo protocolos clínicos, podem ser vistos na Tabela 1. O número médio de medicamentos foi de 7,91 (DP=1,83) e de 8,17 (DP=2,31) logo após a alta hospitalar e 12 meses após a alta, respectivamente.

O farmacêutico teve uma média de 20 minutos (5-30 minutos) para a reconciliação de medicamentos na alta hospitalar. Na primeira visita ao ambulatório de transplante renal, o tempo para cada consulta foi de 30 minutos por paciente (25-40 minutos). No total, o farmacêutico realizou 224 consultas farmacêuticas e 226 intervenções farmacêuticas (3,25; DP=2,37 por paciente), principalmente orientadas ao paciente (70,4%). As mais frequentes foram apaziar a ingestão de medicamentos após a alta hospitalar e educar os pacientes que esqueceram doses de medicamentos ou aqueles com diabetes mellitus pós-transplante, com base no exame de glicose. As intervenções farmacêuticas voltadas aos profissionais de saúde foram relacionadas principalmente com o ajuste das doses dos medicamentos, principalmente na redução das doses dos imunossuppressores (Tabela 2). Todas as intervenções foram classificadas como adequadas. Em relação à sua importância, 115 (50,9%) foram significativas, 86 (38,1%) muito significativas e 25 (11,1%) extremamente significativas.

Tabela 1. Dados demográficos e histórico do paciente.

Dados demográficos	N = 64
Masculino, n (%)	34 (53,1)
Branco, n (%)	42 (65,6)
Idade (média de anos ±DP)	46,2 ± 14,3
Tipo de diálise antes do transplante, n (%)	
Hemodíalise	53 (82,8)
Diálise peritoneal	4 (6,3)
Nenhum	7 (10,9)
Informações sobre transplantes	
Doador falecido, n (%)	48 (75,0)
Idade do doador, (média de anos ±DP)	42,7 ± 19,5
Transplante prévio, n (%)	13 (20,3)
Principal causa de DRC*, n (%)	
Hipertensão arterial sistêmica	9 (14,1)
Nefropatia diabética	2 (3,1)
Doença renal policística	8 (12,5)
Glomerulonefrite primária	6 (9,4)
Glomerulonefrite hereditária	5 (7,8)
Glomerulonefrite secundária	1 (1,6)
Neoplasia	1 (1,6)
Nefropatia por refluxo	5 (7,8)
Uropatia obstrutiva	4 (6,3)
Síndrome hemolítico-urêmica	1 (1,6)
Ignorado	22 (34,4)
Terapia de indução imunológica, n (%)	
Basiliximabe	40 (62,5)
GAT	22 (34,4)
Nenhum	2 (3,1)
Terapia de manutenção inicial, n (%)	
Tacrolimo	62 (96,9)
Micofenolato sódico	64 (100,0)
Prednisona	64 (100,0)
Ciclosporina A	1 (1,6)
Período de hospitalização do transplante	
Dias no hospital para transplante (média ± DP)	30,3 ± 19,9

*DRC: doença renal crônica; GAT: globulina antitumoral.

O processo de monitoramento foi focado principalmente em dois aspectos: a) eficácia, através de exames laboratoriais e incidência de rejeição alógrafa e b) segurança, através de níveis sanguíneos de imunossuppressores e quantificação da reação adversa mais relevante após o transplante.

O número de rejeição aguda confirmada por biópsia foi 36 (56,2%). A maioria dos eventos de rejeição aguda (31; 86,1%) ocorreu durante a internação para o transplante. Apenas cinco (13,9%) ocorreram após a alta hospitalar do transplante.

Os 36 episódios de rejeição foram classificados da seguinte forma: 15 (41,7%) como critérios expandidos e os pacientes receberam tratamento, 19 (52,8%) grau 1 A, 1 (2,8%) grau 2 A e 1 (2,8%) rejeição aguda tardia.

Houve associação entre função renal de início tardio e episódios de rejeição aguda. Dos 31 pacientes com função tardia do enxerto, 22 apresentaram um episódio de rejeição aguda, $p=0,003$. Trinta e três pacientes apresentaram função renal imediata após o transplante renal, 11 deles tiveram um episódio de rejeição aguda.

Tabela 2. Intervenções farmacêuticas (intervenções farmacêuticas) realizadas.

Intervenção (orientada ao paciente)	n (%)
Aprazamento dos medicamentos prescritos (reconciliação após alta do hospital)	64 (28,3)
Educação após relato do paciente – automedicação	3 (1,3)
Educação após a relato do paciente – abuso de álcool	4 (1,8)
Educação após a relato do paciente – abuso de drogas	2 (0,9)
Educação após exame de glicose – paciente com diabetes mellitus pós-transplante	23 (10,2)
Educação devido à ingestão de doses de imunossuppressores maior que a prescrita	3 (1,3)
Educação devido à ingestão de dose de imunossupressor menor que a prescrita	3 (1,3)
Educação devido à ingestão incorreta de dose de outro medicamento	7 (3,1)
Educação após o esquecimento da dose de imunossupressor	9 (4,0)
Educação após o esquecimento da dose de outro medicamento	25 (11,1)
Educação quanto ao horário para a coleta de sangue para monitorar o tacrolimo	7 (3,1)
Educação sobre o uso de insulina – paciente com diabetes mellitus pós-transplante	9 (4,0)
Total parcial 1	159 (70,4)
Intervenção (orientada para o profissional de saúde)	
Aumento da dose de imunossupressor	4 (1,8)
Aumento da dose de outro medicamento	1 (0,4)
Identificação da necessidade de profilaxia para tuberculose	8 (3,5)
Redução da dose de anticoagulante	2 (0,9)
Redução da dose de imunossupressor	25 (11,1)
Redução da dose de outros medicamentos	3 (1,3)
Registro de interação medicamentosa moderada	3 (1,3)
Solicitação de exame de sangue/urina	8 (3,5)
Sugestão de prescrição de medicamentos	13 (5,6)
Total parcial 2	67 (29,6)
Total	226 (100,0)

Seis pacientes tiveram perda do enxerto e três deles morreram. Um paciente apresentou perda de enxerto renal quatro meses após o transplante por não adesão ao tratamento e três meses após retornar à hemodíalise, faleceu em casa por causas desconhecidas. Este paciente era usuário crônico de drogas ilegais; situação que foi descoberta após o transplante. O segundo paciente, com diabetes, foi hospitalizado quatro vezes após o transplante com graves complicações do diabetes, com a amputação de ambos os membros inferiores seguida por doença infecciosa grave e faleceu 11 meses após o transplante. O terceiro paciente morto apresentou baixa adesão ao tratamento imunossupressor e faleceu 8 meses após o transplante devido a uma doença infecciosa.

Três outros pacientes apresentaram perda de enxerto renal e estavam vivos, em diálise, ao final dos 12 meses de acompanhamento. Um paciente apresentava fibrose intersticial e atrofia tubular, levando à insuficiência renal do enxerto 11 meses após o transplante. Este paciente apresentou sintomas de nefrotoxicidade devido aos imunossuppressores. Um segundo paciente teve perda do enxerto devido à estenose renal três meses após o transplante e o terceiro devido à recaída da doença subjacente – glomerulosclerose segmentar focal.

A sobrevida livre de rejeição aguda foi de 59,4% no primeiro mês, 53,1% no terceiro mês e 48,3% em 12 meses (Figura 1).

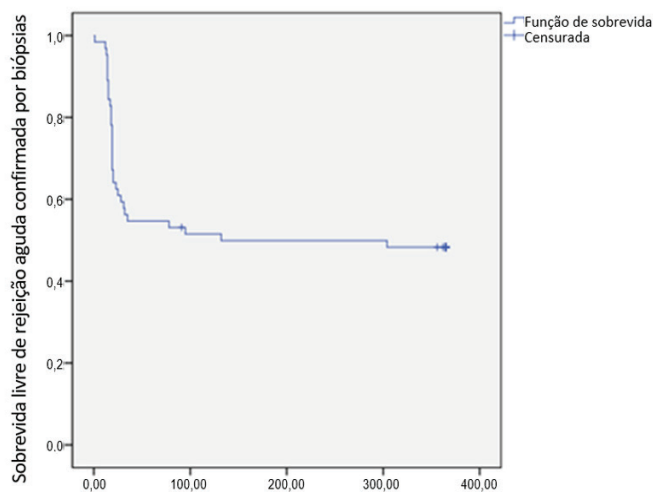
Os tipos mais frequentes de desfechos negativos observados foram aqueles relacionados à ineficácia do tratamento imunossupressor (Tabela 3).

Os problemas de segurança e necessidade também foram expressivos. Em relação às reações adversas a medicamentos (RAM) com relevância clínica, 23 pacientes (35,9%) foram diagnosticados com diabetes mellitus pós-transplante, 17 pacientes com neurotoxicidade (26,6%), 14 pacientes com hepatotoxicidade (21,9%) e 38 com infecção por citomegalovírus (59,4%). Em 13 casos, o farmacêutico identificou a necessidade de iniciar o uso de medicamentos: profilaxia com antibióticos para tratamento odontológico (3), estatinas para modificar o perfil lipídico (4), insulina/antidiabético oral para modificar os níveis de glicose em pacientes diabéticos (2), tratamento com eletrólitos (1), antibióticos para o tratamento de infecção do trato urinário (1), tratamento para o sono (1) e tratamento para neuralgia pós-herpética (1).

Tabela 3. Classificação dos resultados negativos relacionados ao uso dos medicamentos (comprovada ou suspeita).

Premissas da farmacoterapia	Resultados negativos relacionados a medicamentos	n (%)
Necessidade	Problema de saúde não tratado	21 (18,4)
	Efeito de medicamentos desnecessários	3 (2,6)
Efetividade	Ineficácia não quantitativa	34 (29,8)
	Ineficácia quantitativa	15 (13,2)
Segurança	Insegurança não quantitativa	11 (9,6)
	Insegurança quantitativa	30 (26,3)
Total		114 (100,0)

Figura 1. Sobrevida livre de rejeição aguda - 12 meses de seguimento, n=64.



Discussão

Nosso estudo sugere que as intervenções farmacêuticas podem contribuir positivamente para a redução dos resultados negativos relacionados ao uso dos medicamentos após o transplante renal. Duzentas e vinte e seis intervenções foram realizadas durante as consultas (média de 3,25; DP=2,37), das quais quase metade (112 intervenções - 49,6%) foi direcionada à educação do paciente. A relevância do farmacêutico clínico foi baseada no número de intervenções realizadas, bem como em seu significado: 25 (11,1%) foram extremamente significativas. Em um estudo realizado em uma unidade pós-transplante (Geórgia, EUA), 76,4% das intervenções farmacêuticas foram classificadas como "significativas", sendo 28,6% relacionadas a condições médicas não tratadas e 26,6% a sobredose de medicamentos.¹³ Em nosso estudo, as intervenções mais frequentes foram as associadas à reprogramação da ingestão de medicamentos (28,3%), ajuste da dose de imunossupressor (12,9%, sendo 11,1% devido a sobredosagem) e orientação dos pacientes com diabetes mellitus pós-transplante após exame de glicose (10,2%). Intervenções para melhorar a adesão ao tratamento também são relevantes. A não adesão ao tratamento está correlacionada a uma deterioração progressiva da função renal, raramente associada à rejeição aguda.¹⁴ É provável que o paciente não

aderente relacione a não adesão crônica à perda do enxerto¹⁵

Um resultado clínico importante é a recorrência da rejeição aguda confirmada por biópsia. A maioria desses eventos (31 - 86,1%) ocorreu durante a internação para transplante, período em que maior risco imunológico está presente. A pequena diferença entre a sobrevida livre de rejeição aguda no primeiro (59,4%) e no 12º mês após a alta hospitalar pode estar relacionada às intervenções farmacêuticas realizadas nesse período.

Estudos prospectivos que investigam a relação entre não adesão e resultados clínicos são escassos e os estudos existentes usam definições diferentes ou diferentes metodologias. Isso torna mais difícil chegar a um consenso sobre qual taxa de não adesão é suficiente para resultar em resultados clínicos prejudiciais. Alguns dados indicam que mesmo pequenos desvios do regime prescrito (ou seja, no máximo 5% de não adesão ao regime imunossupressor) são suficientes para gerar resultados desfavoráveis.¹⁶ Isso indica que, ao contrário de outras doenças crônicas, como dislipidemia ou hipertensão, a adesão parcial (<100%) pode não ser suficiente para manter o aloenxerto.

A educação sobre o uso correto dos imunossupressores e de outros medicamentos deve ser um esforço contínuo, visando à sobrevida do enxerto.^{17,18} Em muitos casos, os pacientes também precisam combinar o tratamento do transplante com condições prévias existentes, como hipertensão, diabetes ou doença infecciosa.¹⁹ A polifarmácia aumenta a possibilidade de interação medicamentosa e reação adversa ao medicamento. Neste estudo, o número médio de medicamentos na alta hospitalar foi de 7,91 (DP=1,83) e de 8,17 (DP=2,31) após 12 meses de alta hospitalar do transplante.

A terapia de manutenção utilizada em 62 pacientes (96,9%) combinou tacrolimo, micofenolato sódico e prednisona. Como a concentração sanguínea de tacrolimo pode ser facilmente medida, torna-se uma ferramenta importante no monitoramento da eficácia, adesão e segurança do tratamento. Em todos os momentos, o nível médio estava dentro dos valores de referência. No entanto, a concentração de imunossupressores reflete uma imagem instantânea da administração e pode ser influenciada pela "aderência ao jaleco", na qual o paciente começa a tomar o medicamento alguns dias antes da consulta médica.²⁰

O ajuste da dose terapêutica (para níveis mais altos ou mais baixos) merece ser mencionado como uma intervenção relevante. Nesse sentido, as intervenções farmacêuticas mais comuns foram a solicitação de redução da dose (25 intervenções). Tomando o tacrolimo como exemplo, usado na maioria dos pacientes, doses supraterapêuticas podem induzir diabetes mellitus pós-transplante, nefrotoxicidade e neurotoxicidade.

Reações adversas aos imunossupressores, como diabetes mellitus pós-transplante, foram observadas em um estudo de coorte retrospectivo realizado no mesmo local deste estudo. A incidência cumulativa de diabetes mellitus pós-transplante foi de 24,6% e de 17,2% para pacientes em uso de tacrolimo ou ciclosporina, respectivamente.²¹ No presente estudo, a incidência de diabetes mellitus pós-transplante (36%) foi superior à observada anteriormente na coorte (20,6%). Essa diferença pode ser explicada pelo fato de que em nosso estudo, a maioria dos pacientes recebeu tacrolimo em terapia de manutenção (96,9%).

Ao atuar no ambulatório, o farmacêutico deve monitorar os sinais e sintomas relacionados à infecção por citomegalovírus e acompanhar os resultados da antigenemia. A incidência de infecção por citomegalovírus (59,4%) foi semelhante à frequência observada em estudo realizado no Brasil (63,4%) por Requião-Moura, Matos, Pacheco-Silva, 2015.²² Em um estudo anterior com 477 pacientes após transplante renal, a infecção por citomegalovírus foi encontrada em 64% e a doença em 24% dos pacientes, sendo o risco de rejeição aguda aumentado em 1,6 e 2,5 vezes para a infecção e a doença, respectivamente.²³ Pesquisadores da Coreia do Sul encontraram risco independente para a sobrevivência do enxerto em pacientes infectados com citomegalovírus (HR=2,2; p<0,011).²⁴

As atividades de assistência farmacêutica associam a educação do paciente, aconselhamento, revisão da terapia e monitoramento dos resultados. A automedicação pode gerar resultados negativos e deve ser evitada para esse grupo de pacientes. Nas primeiras visitas, três pacientes se automedicaram, o que pode estar relacionado ao processo educacional. Além disso, 9 pacientes (14,1%) confirmaram não fazer uso de pelo menos um imunossupressor (esquecimento), 3 pacientes estavam tomando uma dose maior do que a prescrita e 3 pacientes estavam tomando uma dose mais baixa (4,7%), o que poderia induzir rejeição e, portanto, perda do enxerto.

O risco de tuberculose é relevante nos países em desenvolvimento. A frequência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* nesses países varia de 1,2 a 6,4%.²⁵ Com relação a esse tópico, as intervenções farmacêuticas relevantes foram sugerir à equipe de saúde o início da profilaxia para tuberculose e o uso de medicamentos em 8 pacientes (12,5%). Nenhum desses pacientes desenvolveu a doença após o transplante. Como o uso de imunossupressor aumenta o risco da doença, a profilaxia à base de isoniazida é implementada em pacientes fortemente reagentes no teste de tuberculose com derivado proteico purificado. Em um estudo realizado na Bolívia, os pesquisadores encontraram tuberculose em 2% dos pacientes que receberam transplante renal.²⁶

O farmacêutico clínico deve estar integrado à equipe multidisciplinar, compartilhando o conhecimento farmacológico para aumentar a qualidade da assistência aos pacientes. Prestar assistência farmacêutica significa a adoção de uma filosofia de trabalho na qual o farmacêutico trabalha não apenas para o paciente, mas com o paciente. As ações devem ter como objetivo a otimização da terapia, aumentando a eficácia e a segurança dos tratamentos.

O estudo apresentou algumas limitações: 1. O número de pacientes é pequeno e o estudo foi realizado em um único centro de transplante. 2. O estudo foi realizado apenas no primeiro ano após o transplante. 3. Os resultados das intervenções provêm da prática do farmacêutico pesquisador e não de uma equipe.

Outros ensaios clínicos randomizados e multicêntricos precisam ser conduzidos para avaliar a eficácia de intervenções farmacêuticas em resultados importantes, como rejeição de aloenxertos e mortalidade. Os resultados econômicos também devem ser medidos.

Conclusão

No total, o farmacêutico realizou 224 consultas farmacêuticas e 226 intervenções farmacêuticas (3,25 por paciente), principalmente orientadas ao paciente (70,4%) e foram consideradas significativas (50,9%) ou muito significativas (38,1%).

As ações mais importantes foram sugerir a redução das doses de imunossuppressores para os médicos (11,1%) e educar os pacientes com diabetes mellitus pós-transplante (10,2%) ou aqueles que ignoram as doses dos medicamentos (11,1%).

O número de rejeição aguda confirmada por biópsia foi 36 (56,2%). A maioria dos eventos de rejeição aguda (31; 86,1%) ocorreu durante a internação para o transplante. A pequena diferença entre a sobrevida livre de rejeição aguda no primeiro (59,4%) e no 12º mês após a alta hospitalar pode estar relacionada às intervenções farmacêuticas realizadas nesse período.

O farmacêutico clínico tem um papel importante no ambulatório de transplante renal. O envolvimento ativo desse profissional pode aumentar a qualidade do tratamento, reduzindo os riscos de resultados negativos relacionados ao uso dos medicamentos.

Financiamento

Os autores não receberam apoio financeiro para a pesquisa, autoria ou publicação deste artigo.

Colaboradores:

DG conduziu o estudo clínico, coletou dados, realizou análises estatísticas e redigiu o artigo. EK e IH participaram do planejamento do estudo, da interpretação dos dados e realizaram a revisão crítica do artigo. Todos são responsáveis por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses.

Referências

- Perovic SJS. Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis. *Vojn Pregl.* 2009;66:639-644.
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XXIII, no4. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>. Published 2017. Acesso em 30 de janeiro de 2019.
- Martin JZE. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clin Transplant.* 2004;18(12):50-54.
- Mitchell JF. Pharmacist involvement as a member of a renal transplant team. *Am J Hosp Pharm.* 1976;33:55-58.
- Alloway RR, Dupis R, Gabardi S, *et al.* Evolution of the Role of the Transplant Pharmacist on the Multidisciplinary Transplant Team. *Am J Transpl.* 2011;11(8):1576-1583.
- Evans RW, Applegate WH, Briscoe DM, *et al.* Cost-Related Immunosuppressive Medication Nonadherence Among Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2323-2328.
- Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, *et al.* Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African American renal transplant patients. *Ethn Dis.* 2002;12:392-397.
- Klein A, Otto G KI. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 2009;87:839-847.
- Musgrave CR, Pilch NA, Taber DJ, *et al.* Improving Transplant Patient Safety Through Pharmacist Discharge Medication Reconciliation. *Am J Transplant.* 2013;13(3):796-801.
- Dáder MJF, Hernández DS CM. Método Dáder. *Guía de Seguimiento Farmacoterápico.* 3 ed. Granada: S.C.Andaluzia; 2007.
- Universidad G de I en AF. Tercer Consenso De Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos y Resultados Negativos asociados a la Medicación. *Ars Pharm.* 2007;1(48):5-17.
- Riba RF, Estela AC, Esateban MLS, *et al.* Intervenciones farmacêuticas (parte I): metodología y evaluación. *Farm Hosp.* 2000;24(3):136-144.
- Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, *et al.* Direct patient care services provided by a pharmacist on a multidisciplinary renal transplant team. *Am J Heal Syst Pharm.* 2000;57(17):1599-1601.
- Lerut E, Kuypers DR, Verbeken E, *et al.* Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: A distinct morphology. *Clin Transpl.* 2007;21:344-351.
- Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, *et al.* National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transpl.* 2004;4:1033-1041.
- Takemoto, S.K, Pinsky, B.W., Schnitzler, M.A., et. al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients.
- Chisholm, M.A. C. A renal transplantation advanced pharmacy practice experience. *Am J Pharm Educ.* 2006;70:1-8.
- Souza TR, Lopes DM, Freire NM, *et al.* Importância do farmacêutico residente em uma unidade de transplante hepático e renal: intervenções farmacêuticas. *J Bras Transpl.* 2010;13:1329-1392.
- Gordon EL, Gallant M, Sehgal AR, *et al.* Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int.* 2009;22(5):534-545.
- Griva K, Davenport A, Harrison M NS. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med.* 2012;44:85-93.
- Gnatta D, Keitel E, Heineck I, *et al.* Use of Tacrolimus and the Development of Posttransplant Diabetes Mellitus: A Brazilian Single-Center, Observational Study. *Transplant Proc.* 2010;42(2):475-478.
- Requião-Moura IR, Matos ACC P-SA. Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. *Einstein.* 2015;13(1):142-148.
- Sadegal S, Nordal KP, Hartmann A, *et al.* The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transpl.* 2002;2(9):850-856.

24. Cho H, Yu H, Shin E, *et al.* Risk Factors for Graft Failure and Death following Geriatric Renal Transplantation. PLoS One. 2016;11(4). - acesso on-line <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153410> Access in January 30, 2019
25. Sutariya HC, Panchal TN, Pandya VK PK. Disseminated tuberculosis involving allograft in a renal transplant recipient. J Glob Infect Dis. 2016;8:55-56. - acesso on-line <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153410>. Access in January 30, 2019
26. Arze S, Arze L, Abecia C. Post-transplantation Infections in Bolivia. Transplant Proc.