

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Mariel Umana-Rivas

**PERFIL DOS TRANSPLANTADOS RENAIIS EM CENTRO TRANSPLANTADOR
DE BRASÍLIA: MOTIVOS PARA A CONVERSÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO**

BRASÍLIA
2022

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Mariel Umana-Rivas

**PERFIL DOS TRANSPLANTADOS RENAIIS EM CENTRO TRANSPLANTADOR
DE BRASÍLIA: MOTIVOS PARA A CONVERSÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestra em Ciências e
Tecnologias em Saúde pela Universidade de
Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Área de concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde.

Linha de investigação: Estratégias Interdisciplinares em Promoção, Prevenção e Intervenção
em Saúde.

Temática: Acesso e Uso racional de Medicamentos

Orientador: Prof^a Dr^a Dayani Galato

BRASÍLIA
2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Up

Umaña-Rivas, Mariel
PERFIL DOS TRANSPLANTADOS RENAIIS EM CENTRO
TRANSPLANTADOR DE BRASÍLIA: MOTIVOS PARA A CONVERSÃO DA
IMUNOSSUPRESSÃO / Mariel Umaña-Rivas; orientador Dayani
Galato. -- Brasília, 2022.
58 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências e
Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2022.

1. Imunossupressores. 2. Transplante de rim. 3. Efeitos
colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos.
I. Galato, Dayani, orient. II. Título.

MARIEL UMAÑA-RIVAS

**PERFIL DOS TRANSPLANTADOS RENAIIS EM CENTRO TRANSPLANTADOR
DE BRASÍLIA: MOTIVOS PARA A CONVERSÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO**

BANCA EXAMINADORA:

Orientadora: Prof^a Dra. Dayani Galato

Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde - Universidade de Brasília

Prof. Dra. Ingrid Ferreira Metzger

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - Universidade de Brasília

Dr. Geraldo Rubens Ramos de Freitas

Unidade de transplante Renal - Hospital Universitário de Brasília

Suplente: Dra. Vera Regina Fernandes da Silva Marães

Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde – Universidade de Brasília

BRASÍLIA

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por sempre ter me mostrado o melhor caminho para mim.

À minha família, gratidão imensa pelo acompanhamento, paciência e amor.

À mami, a pessoa mais importante na minha vida, por ter acreditado em mim sempre e valorizar as minhas conquistas. Te amo.

À papi, por me ensinar sobre perseverança e lutar pelo que eu sonho. Te amo.

À Feli e Sebas pelo o apoio incondicional, os melhores irmãos que eu pudesse pedir.

À María Camila, a melhor companheira de vida e de amor que eu poderia ter sonhado. A vida é boa com você.

À minha orientadora Dayani Galato, por sua paciência, trabalho, amizade, e converter- se na minha mãe de Brasília, nunca se esqueça de parar para apreciar o pôr do sol.

À Luana Nunes, pela parceria, correria e por me permitir complementar uma pesquisa que começamos juntas.

À professora Vanessa Cruvinel pela sua parceria e sua confiança com este e outros projetos de pesquisa.

À Sâmia, Pamela e Letícia, pelo apoio e amizade desde o dia que cheguei em Brasília.

À minhas amigas da Costa Rica, por sempre estar comigo sem importar a circunstância e a distância.

À Mariana e João por serem amigos incríveis cheios de aventuras, risadas e amor.

À toda equipe de transplante do Hospital Universitário de Brasília, pelo acolhimento e a possibilidade de mergulhar no mundo do transplante renal.

À Universidade de Brasília, pela oportunidade de fazer esta pesquisa e contribuir a ciência.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	8
RESUMO	10
ABSTRACT	11
APRESENTAÇÃO DO AUTOR E DO TRABALHO	12
1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 <i>TRANSPLANTE DE RIM NO MUNDO</i>	14
2.2 <i>TRANSPLANTE DE RIM NO BRASIL</i>	15
2.3 <i>DOENÇA RENAL CRÔNICA</i>	16
2.4 <i>TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL</i>	17
2.5 <i>IMUNOSSUPRESSORES</i>	19
2.5.1 <i>Inibidores da calcineurina</i>	21
2.5.2 <i>Inibidores da síntese de purinas e pirimidinas (agentes antimetabólicos)</i>	22
2.5.3 <i>Inibidores da mTOR</i>	22
2.5.4 <i>Corticoides</i>	23
2.6 <i>EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS NO USO DE IMUNOSSUPRESSORES</i>	23
2.7 <i>INFECÇÕES MAIS COMUNS NO PACIENTE TRANSPLANTADO RENAL</i>	24
2.7.1 <i>Citomegalovirus (CMV) e Poliomavirus BK (BKV)</i>	25
2.8 <i>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE IMUNOSSUPRESSORES E OUTRAS DROGAS</i>	26
2.9 <i>EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NO CUIDADO DO PACIENTE TRANSPLANTADO</i>	26
3. JUSTIFICATIVA	28
4. OBJETIVOS	29
5. METODOLOGIA	30
6. RESULTADOS	33
7. DISCUSSÃO	41
8. CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXOS	56
<i>APROVAÇÃO DO CEP</i>	56

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Figuras

- Figura 1. Linha do tempo da história no transplante de órgãos15
- Figura 2. Classificação por classe de medicamentos imunossupressores e exemplos20

Quadros

- Quadro 1. Exemplos das infecções mais comuns no paciente transplantado25
- Quadro 2. Variáveis adotadas para caracterização do perfil dos pacientes, das intercorrências e dos imunossupressores, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 202030

Tabelas

- Tabela 1. Perfil dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 202033
- Tabela 2. Valores de creatinina e ureia por sexo dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 202034
- Tabela 3. Descrição dos resultados de dosagem dos imunossupressores na última consulta dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 202035
- Tabela 4. Perfil das intercorrências passadas relacionadas a mudança nos imunossupressores dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 202036
- Tabela 5. Mudanças registradas de imunossupressores por intercorrência entre pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 202037
- Tabela 6. Resultado de associação entre as intercorrências clínicas passadas relacionadas aos ISS e as variáveis dos pacientes e do transplante, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 202038
- Tabela 7. Perfil das intercorrências identificadas na última consulta segundo a análise documental, dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 202039

LISTA DE SIGLAS

ABTO- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

AINES- Anti-inflamatórios Não Esteroides

BKV- Poliomavírus BK

BUN- Nitrogênio ureico

CAPES- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CMV- Citomegalovírus

CYP3A4/5 - Citocromo P-450 3A4/5

DCE- Doador com critério expandido

DM- Diabetes Mellitus

DRC - Doença Renal Crônica

DP- Diálise Peritoneal

FKBP- Proteína fixadora de FK

GBD - *Global Burden of Disease*

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

HBV- Hepatite B

HCV- Hepatite C

HD- Hemodiálise

HSV- Herpes Simplex Vírus

HUB- Hospital Universitário de Brasília

IGA: Imunoglobulina A

IL- Interleucina

MAT- Microangiopatia trombótica

MPA- Ácido Micofenólico

mTOR- *Mammalian Target of Rapamycin*

OR- *Odds Ratio*

OEA- Organização dos Estados Americanos

OMS- Organização Mundial da Saúde

PAAF- Punção Aspirativa com Agulha Fina

PCDT- Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PTLD- Suspeita de Doença proliferativa pós-transplante

RAC- Rejeição Aguda Celular

RBT- Registro Brasileiro de Transplantes

SPSS- *Statistical Package for Social Sciences*

SUS- Sistema Único de Saúde

TFG- Taxa de Filtração Glomerular

RESUMO

Introdução: O transplante de rim é a melhor opção terapêutica para o tratamento da doença renal crônica. Os pacientes expostos a esse procedimento requerem o uso de medicamentos imunossupressores para a minimização do risco de rejeição do enxerto. Os eventos adversos desencadeados por esses medicamentos são muito frequentes, contudo, na maioria das vezes não requer mudanças na farmacoterapia. **Objetivo:** Conhecer a prevalência da mudança de imunossupressores por possíveis eventos adversos em pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília. **Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional com delineamento transversal, baseado na análise documental de prontuários dos pacientes pós-transplantados renais na última consulta do ano 2020. Foram coletadas informações sobre o perfil dos pacientes, dos transplantes, da função renal (ureia e creatinina), da dosagem e das mudanças de imunossupressores, além de eventos relacionados a eles, e das intercorrências registradas na última consulta. **Resultados:** Foram incluídos 221 pacientes, destes 59,7% foram homens. A idade dos pacientes variou de 18 a 76 anos, com mediana de idade de 48 anos. A maior parte dos transplantes ocorreu entre 2002 e 2020. O tipo de doador foi predominantemente falecido (77,4%). Foi identificado que 76 (34,4%) pacientes tiveram mudanças de imunossupressores e destes 15 tiveram registro de mais de uma mudança, observando-se até três alterações registradas para um único paciente. Os motivos de mudança mais frequentes foram os eventos adversos e de logística. Não se identificou nenhuma variável relacionada ao paciente ou ao transplante relacionada com os eventos clínicos que levaram à troca de imunossupressão. Contudo, identificou-se que as intercorrências na última consulta são frequentes e que algumas podem estar relacionadas à imunossupressão. **Conclusão:** Os resultados indicam que é comum a necessidade de substituição da imunossupressão e que os profissionais de saúde devem estar atentos a esta necessidade.

Palavras-chaves: Imunossupressores, transplante de rim, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation is the best therapeutic option for treating advanced chronic kidney disease. Patients exposed to this procedure require immunosuppressive drugs to minimize the risk of graft rejection. Adverse events triggered by these drugs are commonplace; however, they do not require pharmacotherapy changes most of the time. **Objective:** Determine the prevalence of switching immunosuppressants due to possible adverse events in kidney transplant patients at the University Hospital of Brasília. **Methodology:** An observational study with a cross-sectional design was conducted based on the documental analysis of post-transplanted patients' medical records in 2020. Information was collected on the patients' profile, transplants, renal function (urea and creatinine), dosage, changes in immunosuppressant treatment, and the reasons for these changes and complications recorded in the last consultation. **Results:** The study included 221 patients, of which 59.7% were men. Their ages ranged from 18 to 76 years, with a median age of 48 years. Most transplants took place between 2002 and 2020. The predominant type of donor was deceased (77.4%). Seventy-six (34.4%) patients had immunosuppressant changes, and of these, 15 had more than one change, with up to three changes recorded for a single patient. The most frequent reasons for the change were adverse events and logistics. While no patient- or transplant-related variables were identified associated with the clinical events that led to the switch to immunosuppression, complications in the last consultation are frequent, and some may be related to the immunosuppression. **Conclusion:** The results indicate that the need to replace immunosuppression is more common than previously thought and that health professionals should be aware of this need.

Keywords: Immunosuppressive agents, kidney transplantation, drug-related side effects and adverse reactions.

APRESENTAÇÃO DO AUTOR E DO TRABALHO

Aprender uma língua nova sempre vai te abrir portas, dizia minha mãe no meu primeiro dia de aulas de português, lá no meu país. E quanta razão tinha nisso! Não sabia a quantidade infinita de portas que se abririam desde aquele dia. Estive quase dois anos assistindo as aulas de português e uns meses após eu terminar tive a oportunidade de me candidatar para um programa de bolsas da Organização de Estados Americanos (OEA) em parceria com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) para pós-graduação no Brasil. Em dezembro de 2019 recebi a notícia de ter sido selecionada como bolsista, entre um número pequeno de participantes e que iria morar no Brasil, na cidade capital desse país pelos próximos dois anos fazendo um mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Ao entrar em contato com minha orientadora, ela me apresentou a possibilidade de trabalhar com um projeto que envolvia o estudo em farmacoterapia dos pacientes transplantados renais, tema que achei muito interessante para desenvolver e estudar. Ao longo destes dois anos, tenho aprendido muito mais do que só temas acadêmicos e tenho me convertido em um profissional mais crítico e com maior compromisso com a ciência.

Muitos desafios importantes e muitas coisas novas por aprender me acompanham hoje e me acompanharão sempre, mas essa oportunidade terá um lugar muito importante no meu coração e nas minhas lembranças de vida.

Este trabalho está organizado inicialmente em uma introdução do tema que apresenta o referencial teórico, a justificativa, os objetivos (geral e específicos), a metodologia, os resultados, a discussão, as conclusões, as referências e o anexo.

1. INTRODUÇÃO

No ano 1954, aconteceu o primeiro transplante renal, em pacientes gêmeos idênticos. Desde o início do século já tinha começado diferentes tipos de práticas médicas, cirúrgicas e terapias as quais revolucionaram e melhoraram com o passar do tempo ¹. No Brasil, em 1965 ocorreu o primeiro transplante de rim na cidade de São Paulo. Hoje está atrás apenas dos Estados Unidos (EUA), e representa o segundo maior transplantador no mundo ^{2,3}.

O transplante do rim é a melhor opção terapêutica para pacientes com doença renal crônica em comparação com as outras terapias de substituição renal como a diálise peritoneal (DP) e hemodiálise (HD). O transplante renal resulta em melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida em comparação aos outros métodos ⁴⁻⁶. Estudar a evolução das novas ferramentas que surgiram como manejo da Doença Renal Crônica (DRC) tem muita importância na busca pela melhora na sobrevida desses pacientes ⁷. Nesse sentido, a terapia imunossupressora forma parte importante deste processo, e deve ser personalizada com base nas necessidades dos pacientes, que dependem das suas características clínicas, bem como da qualidade do órgão ou das características do doador, entre outros ⁸⁻¹¹.

Os eventos adversos relacionados a medicamentos compreendem qualquer prejuízo terapêutico ocasionado pelo uso (ou não) de um ou mais fármacos ¹², dessa forma, o perfil medicamentoso dos pacientes transplantados inclui medicamentos imunossupressores^{13,14} além de outros medicamentos utilizados para tratamento de doenças de bases ou outras morbidades, o que torna mais complexo e inevitável que ocorram eventos adversos com maior frequência. No entanto, existem ferramentas que guiam o profissional da saúde para a prescrição da melhor combinação terapêutica para cada paciente¹⁵⁻¹⁹.

A pesquisa deste trabalho foi realizada por meio de um estudo observacional, com delineamento transversal, analisando prontuários dos pacientes do ambulatório de transplante de rim do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Neste trabalho se propõe a conhecer a prevalência da mudança de imunossupressores por possíveis eventos adversos em pacientes transplantados renais do HUB.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TRANSPLANTE DE RIM NO MUNDO

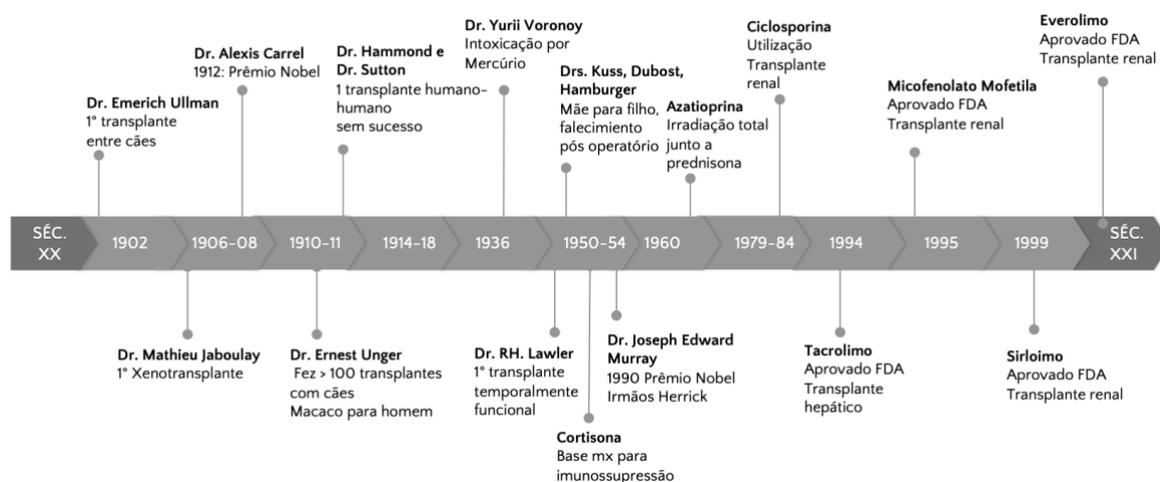
Foi no século XX (Figura 1), onde ocorreram as maiores contribuições na história do transplante de rim. Os estudos e as práticas cirúrgicas deram início no ano 1902, quando o Dr. Emerich Ullman fez o primeiro transplante entre cães²⁰, o transplante foi feito por meio de uma anastomose no pescoço, conectando o rim transplantado a artéria carotídea¹. Em 1912 o prêmio Nobel da medicina foi conquistado pelo Dr. Alexis Carrel^{21,22}, que em 1908, em Lyon na França, quando estudava e praticava procedimentos vasculares, após anastomosar o coração de um cão em outro cão pelo pescoço e incidentalmente conseguiu que o coração mantivesse batimentos cardíacos por duas horas após a anastomose. Ele também estudou o procedimento de esfriamento de órgãos (*cooling organs*) e estabeleceu que esse procedimento diminui o metabolismo e, com isso, poderia melhorar a preservação após retirada do corpo¹.

Em 1906, Mathieu Jaboulay conseguiu o primeiro xenotransplante, o transplante feito entre um porco e uma mulher de 49 anos de idade, este enxerto funcionou por apenas três horas. Também foi feito um transplante de cabra para o cotovelo de uma mulher de 50 anos que tinha sido diagnosticada com nefrite purulenta^{1,23}. Em 1907 as técnicas de Carrell e Jaboulay foram praticadas pelo Dr. Rudolph Stich^{1,24}. Ernest Unge que até 1909 fez aproximadamente 100 transplantes com cães, com anastomose à pescoço e artérias ilíacas, sem sucesso, além disso, em 1910 Ernest Unger fez um transplante entre uma espécie de macaco chamado “*Borneo pig monkey*” para um homem de 21 anos, o qual faleceu 32 horas depois por causa de edema pulmonar^{1,25}. Em 1911, os cirurgiões americanos Levi Jay Hammond e Howard Sutton na Filadélfia fizeram o primeiro transplante de humano-humano sem sucesso^{1,26}. Com a morte do Dr. Jaboulay e o com da Primeira Guerra Mundial de 1914 até 1918, as práticas e as pesquisas nesta área foram interrompidas até 1936. Neste ano, o médico ucraniano Dr. Yurii Voronoy fez um transplante cadavérico para uma mulher de 26 anos que tinha sofrido de intoxicação por mercúrio, Voronoy achou que utilizar a imunossupressão nesta paciente poderia ajudá-la a não perder o enxerto, porém a paciente morreu pelas possíveis causas tanto de incompatibilidade ABO como da intoxicação do mercúrio^{1,27}. Foi em 1950 que o americano Richard H. Lawler conseguiu o primeiro transplante temporalmente funcional de um paciente que morreu de cirrose para um homem de 44 anos de idade, o enxerto funcionou por 53 dias e foi cirurgicamente removido uns 10 meses depois^{1,28}.

A era francesa do transplante data de 1950 até 1953 quando os doutores Kuss, Dubost e Hamburger fizeram duas tentativas de transplante de mãe para filho, com falecimento no pós-

operatório ^{1,29}. Em 1955, foi realizado um transplante com doador falecido feito por David Hume em um homem com glomerulopatia crônica, este paciente sobreviveu por seis meses¹. O professor Joseph Edward Murray, ganhador de um prêmio Nobel da medicina em 1990, no ano 1954 levou a cabo o primeiro transplante entre gêmeos idênticos, os irmãos Herrick, a sobrevivência do enxerto foi de 9 anos ^{1,30}. Após isso, 20 anos se passaram até o transplante feito pelo Gordon Murray, em Toronto, com gêmeos dizigóticos utilizando como terapia imunossupressora radiação em baixa dose e tratamento com esteróides ^{1,31}. Em 1962, de novo, o Dr. Kuss fez o primeiro transplante entre pessoas não relacionadas geneticamente, e em 1963 os cirurgiões Wilhem e Reinhard foram os alemães pioneiros de um transplante de sucesso na Alemanha com um paciente que morreu seis dias após a cirurgia por ruptura do enxerto ¹.

Figura 1. Linha do tempo da história no transplante de órgãos.



Fonte: Própria autora

2.2 TRANSPLANTE DE RIM NO BRASIL

Segundo a Constituição Federativa de 1988 ³², o sistema político no Brasil é um sistema federativo, composto por 3 esferas de governo; a União, os 26 estados mais o Distrito Federal e os 5560 municípios. A Constituição decretou que o Estado tem, como dever, garantir saúde a toda população, e segundo Art. 198, “as ações e serviços públicos de saúde integram uma rede regionalizada e hierarquizada e constituem um sistema único, organizado”, com as seguintes características: ser um serviço descentralizado com direção única em cada esfera de governo; de atendimento integral; e com participação da comunidade. Dessa forma, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi implementado em 1990, sob a Lei 8080/1990 ³³, sendo o único sistema de saúde pública no mundo que atende a mais de 190 milhões de pessoas, e delas 80% dependem exclusivamente dele para qualquer atendimento de saúde ³².

Nesse sentido, em 1997 com a Lei N 9.434 se estabeleceu o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), este sistema coordena e regulamenta um dos maiores programas transplantadores do mundo, envolvendo centros transplantadores em estabelecimentos públicos e privados³⁴⁻³⁷. Mesmo que existam centros de transplantes renais em todas as grandes regiões do país, as regiões Sudeste e Sul contém a maior concentração de centros aptos para todo tipo de órgãos sólidos³⁸.

Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) e o Registro Brasileiro de transplantes (RBT), Brasil é o quarto em número absoluto de transplantes renais entre 35 países (ano 2020) e, desde esse registro até Dezembro de 2021, um total de 89,095 pacientes receberam transplante de rim, e na última década, entre Janeiro de 2011 até 2021, 60,421 pacientes foram transplantados de rim, deles, 47819 foram de doador falecido³⁹.

2.3 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Para o funcionamento adequado dos rins é necessária adequada produção de hormônios quanto participação na regulação homeostática e na manutenção do sistema extracelular. Os rins produzem hormônios que ajudam na hemodinâmica (renina, bradicinina e prostaglandinas), na produção de eritrócitos (eritropoietina) e no metabolismo ósseo (calcitriol) e atuam no equilíbrio de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio magnésio, fósforo), equilíbrio ácido-básico e na excreção de produtos como a ureia, a creatinina e o ácido úrico^{40,41}.

Segundo o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)⁷, publicado em 2012, definiu-se a DRC como uma anormalidade seja relacionada à função ou à estrutura do rim, que persistem por um período maior que três meses⁴². Para a adequada caracterização desta definição são utilizados dois parâmetros principais: a categorização de albuminúria (além de outros marcadores de dano ao rim) e a Taxa de Filtração Glomerular (TFG)⁷. No ano 2009, foi criada a equação da creatinina pelo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), para o cálculo dessa taxa⁴³. Com isso, a TFG é definida como a quantidade de ultrafiltrado do plasma formado por minuto ($\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$)⁴¹. Com base neste parâmetro, o paciente é classificado como normal ou alta a $\text{TFG} \geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ (G1), discretamente reduzida (G2) de $60\text{-}89 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, com diminuição leve a moderada (G3a) de $45\text{-}59 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, diminuição moderada a grave (G3b) de $30\text{-}44 \text{ mL}/\text{min}/\text{m}^2$, diminuição acentuada (G4) de $15\text{-}29 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ e como doença renal crônica (G5) $<15 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Os marcadores de dano ao rim são: albuminúria, anomalias no sedimento urinário, nos eletrólitos, anormalidades histologicamente ou radiologicamente detectadas, e história prévia de transplante renal. A TFG e o nível de albuminúria são utilizadas juntas para a estimação do

risco segundo o KDIGO e funcionam como prognóstico de DRC que vão desde baixo até muito alto risco⁷.

2.4 TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

A DRC é um problema de saúde pública global que, segundo *Global Burden of Disease* (GBD) de 2019, está dentro as vinte causas mais frequentes de morte no mundo, principalmente nos países de renda baixa a moderada. Estima-se que em 2040 estará dentro das cinco causas mais frequentes de morte ao redor do mundo⁴⁴. O tratamento da DRC pode ser conservador para pacientes com TFG com níveis acima de 15mL/min. Já a terapia de substituição renal ⁶, envolve a DP, a HD e o transplante renal. Estes procedimentos têm como objetivo a substituição da função do órgão, minimizando ao máximo possível o desenlace clínico fatal de qualquer paciente com esta condição^{44,45}.

Uma das características que fazem o esquema de tratamento se tornar complexo, é o tratamento insulínico no paciente diabético com DRC. A insulina administrada é excretada pelos rins, e com a progressão clínica da DRC, o *clearance* da insulina começa diminuir e aumentar no corpo como insulina circulante, esse aumento torna difícil a previsão da dosagem diária de insulina, com a consequência de difícil manejo e controle metabólico do paciente, questão que melhora consideravelmente quando o paciente é transplantado⁵.

Estima-se que cerca de 3,8 milhões de pessoas ao redor do mundo já utilizaram a diálise como seu tratamento para DRC⁴⁶, sendo que a DP é preferida sobre a HD em países como os Estados Unidos, mesmo sem existir uma política preestabelecida para a eleição de DP sobre HD no tratamento contra DRC ⁴⁵.

Anatomicamente, o peritônio é dividido em duas áreas, o peritônio visceral que cobre os órgãos abdominais e o peritônio parietal que se localiza acima do visceral entre o diafragma e a parte anterior da parede abdominal, nesse sentido a membrana peritoneal contém células mesoteliais que se localizam numa capa de tecido submesotelial contendo fibroblastos, adipócitos, vasos sanguíneos, linfáticos, nervos, entre outros que juntos trabalham na homeostase do transporte peritoneal⁴⁷. Dessa forma, a DP é feita por meio de um cateter inserido no abdome do paciente, lugar onde ocorre a instilação do fluido (dialisato hipertônico) na cavidade peritoneal. A eliminação dos solutos do sangue a partir dos capilares peritoneais ocorre por meio da difusão, enquanto a eliminação de água ocorre pelo gradiente de pressão osmótica transmembrana que resulta em ultrafiltração. A velocidade da taxa de transferência de solutos varia de pessoa para pessoa e depende tanto do gradiente de concentração e do grau de vascularização peritoneal ⁴⁶.

Caso diferente ocorre na HD, o processo que envolve pressão hidrostática precisa de um acesso vascular, que pode ser uma fístula arteriovenosa localizado usualmente no braço não dominante ou um cateter venoso de curta ou longa permanência, inserido dentro de veia central (veia jugular interna, veia subclávia ou veia femural)⁴⁸. O processo de HD é feito fora do corpo do paciente, realizado também com a solução eletrolítica chamada de dialisato. O sangue do paciente é propellido por uma bomba de sangue por um circuito extracorpóreo de diálise, onde o sangue entrará em contato com o dialisato separado por uma membrana semipermeável em um dialisador, ocorrendo retirada de solutos por difusão e de água por um gradiente de pressões resultando, em ultrafiltração^{45,48-50}.

Por último, o transplante renal comparado com a terapia dialítica é o melhor tratamento de substituição renal, pela melhora na qualidade de vida, menor mortalidade e menores custos a longo prazo, mesmo assim, o transplante não é sinônimo de cura^{51,52}. O transplante é definido segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), como a transferência de órgãos, tecidos ou células de um doador a um receptor, com o objetivo de permanecer saudável e funcionando o material transportado no receptor¹³.

Nesse sentido, o transplante de órgãos pode ser subclassificado em quatro tipos: transplante alogênico, autólogo, isotransplante e xenotransplante. O transplante alogênico, é definido como o tipo de transplante feito entre organismos da mesma espécie, mas geneticamente diferentes, entretanto, o transplante feito das mesmas células do corpo de um organismo é chamado autólogo. Por outro lado, o isotransplante é feito entre organismos da mesma espécie, geneticamente idênticos⁴, enquanto, o transplante feito entre diferentes espécies é o xenotransplante. Este último tipo esteve entre os primeiros a ser praticado na clínica devido as dificuldades éticas que eram apresentadas para transplantar entre humanos na época^{53,54}.

Para um transplante exitoso são necessárias a compatibilidade de grupo sanguíneo além da imunológica por meio dos antígenos leucocitários de compatibilidade humana. Quanto aos doadores, existem dois tipos, o doador vivo e o doador falecido. Segundo dados da RBT, entre janeiro e setembro de 2021, do total de 5.141 transplantes de órgãos, 3.304 foram de rim, destes 2.298 foram de doador falecido⁵⁵. Dependendo das normativas de cada país que efetua transplantes no mundo, existem diferentes variações tanto na disponibilidade como na captação dos órgãos, nos protocolos de cada centro transplantador e nos seus valores culturais⁴.

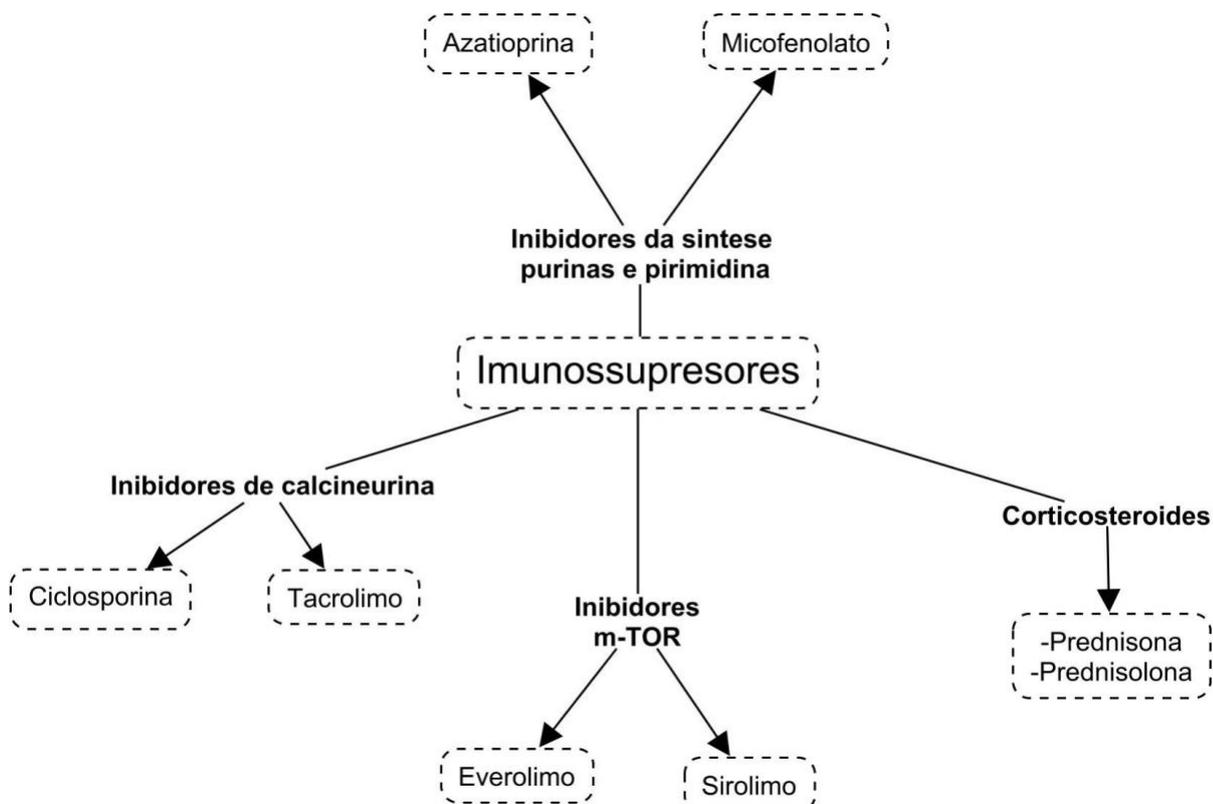
2.5 IMUNOSSUPRESSORES

Muitas mudanças ocorrem em um paciente recém transplantado, entre elas destacam-se as psicológicas, clínicas, de autocuidado e farmacoterapêuticas ⁵⁶⁻⁵⁸, dentro destas últimas pode-se citar a necessidade dos fármacos imunossupressores, os quais são aqueles encarregados de ajudar a evitar a rejeição do órgão transplantado ^{14,59,60}. Estes fármacos são classificados de acordo com o seu sítio de ação em: inibidores de calcineurina, inibidores da síntese das purinas e pirimidinas, inibidores da *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e corticoides (Figura 2) ^{4,5,13,14}.

Nesse sentido, os sítios de ação destes medicamentos podem ser explicados com o modelo dos três sinais que implica em uma cascata de sinais dentro da célula T, em um órgão linfóide secundário, onde o primeiro sinal ocorre quando os receptores de antígenos na célula dendrítica atingem os receptores da célula T, transduzindo o complexo CD3, além disso, existe uma coestimulação por parte das células dendríticas, onde os complexos CD80 e CD86 uniram-se e com o CD28, é desencadeado o sinal 2, esses três juntos, ativam três caminhos de transdução; o caminho cálcio-calcineurina, o caminho fator nuclear kappa-beta e o caminho da MAP quinase ¹⁴.

Esses caminhos resultam na transcrição de interleucinas (IL), como a IL-2, e os complexos CD154 e CD25. O sinal número 3 é a ligação da IL-2 ao seu receptor no linfócito T (CD25) resultando na ativação da via da mTOR e resultando na proliferação e ativação celular¹⁴.

Figura 2. Classificação por classe de medicamentos imunossupressores e exemplos.



Fonte: PCDT, 2021¹³.

Além da classificação por classe de imunossupressores, os PCDT dividem o tratamento da imunossupressão em duas fases, indução e a manutenção. Antes de dar início às terapias imunossupressoras, o paciente é classificado pelo seu risco imunológico e de acordo com as características demográficas, que são: “1) Baixa compatibilidade do Antígeno Leucocitário Humano (HLA), 2) Eventos de sensibilização contra antígenos HLA por conta de gestações, transfusões de sangue e transplante prévio, 3) presença de anticorpos pré-formados específicos contra HLA do doador e 4) Disfunção inicial do enxerto”, e conforme isso, se procede na classificação por risco, compreendendo risco imunológico menor que compreende receptores de transplante de doador vivo ou falecido, não sensibilizados ou com baixo grau de sensibilização, sem anticorpos pré-formados anti-HLA (antígeno leucocitário humano) do doador com função renal imediata¹³.

Os receptores com risco imunológico maior são também receptores de doador vivo ou falecido, mas a diferença dos pacientes com risco imunológico menor, estes são sensibilizados, com anticorpos pré-formados anti-HLA do doador, com baixa compatibilidade HLA ou com risco de disfunção inicial do enxerto.

A indução, é caracterizada pela sua utilização imediatamente antes do transplante, durante o processo cirúrgico ou na primeira semana após o procedimento (peri-operatório

precoce). A sua finalidade é elevar a eficácia do tratamento imunossupressor, reduzindo assim o risco de rejeição ou minimizando os efeitos possíveis do esquema da segunda fase, a manutenção. Dependendo do risco imunológico, na fase de indução podem ser utilizados corticoides como a metilprednisolona, anticorpo anti-receptor de IL-2 o basiliximab e/ou imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos ou timoglobulina. A fase de manutenção, corresponde a utilização de combinação de fármacos, evitando assim a rejeição, preservando a função renal e minimizando ao máximo os efeitos adversos. A combinação mais comum, baseada no PCDT, é a associação entre um inibidor de calcineurina com um fármaco antiproliferativo ou um inibidor da mTOR e corticosteroides. O tratamento de manutenção deve ser seguido enquanto o órgão estiver viável¹³.

2.5.1 Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina continuam sendo a coluna vertebral na imunossupressão dos pacientes transplantados renais até hoje ⁴. Em 1979 começaram os primeiros estudos clínicos que utilizaram a ciclosporina, e já para o ano 1982 foi introduzida na prática clínica ⁵ esse fármaco de origem fúngica ⁴ que inibindo seletivamente a transdução do sinal de ativação desencadeado pelo receptor das células T, isto ocorre após que ele atravessar a membrana plasmática da célula T, em órgão linfoide secundário, liga-se a ciclofilina (transportador intracitoplasmático) que é fixada à calcineurina, inibindo assim a atividade desta fosfatase. Ao bloquear a calcineurina, a ativação dos fatores de transcrição NFAT1, das proteínas ativadoras e do NF- κ B, é impedida, e isto impossibilita a translocação do NF- κ B até o núcleo celular, bloqueando a transcrição gênica de citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-2 além de IL-1, IL-3, IL-4, IL-6 e o interferon gama (IFN- γ) ^{4,5,60}.

Uma década depois, em 1984, foi introduzido o tacrolimo, um macrolídio derivado do isolamento do *streptomyces tsukubaensis* ^{4,60}, o qual tem um mecanismo de ação é similar com o da ciclosporina, trata-se da ligação a proteína fixadora de FK (FKBP) que inibe as vias bioquímicas de ativação intracelular dependentes de cálcio (incluindo a via da calcineurina) bloqueando, como a ciclosporina, a transcrição gênica de citocina pró-inflamatórias como previamente mencionadas, bloqueando finalmente a ativação linfocitária. O tacrolimo é o inibidor da calcineurina mais comumente utilizado, tanto no Brasil como nos Estados Unidos em uma porcentagem de 80% sobre a ciclosporina⁵, segundo o esquema de manutenção dos PCDT ¹³, o tacrolimo está presente na maioria das combinações tanto para pacientes de menor risco como por exemplo tacrolimo + azatioprina, de alto risco imunológico como tacrolimo + micofenolato ou junto a inibidores da mTOR em pacientes com sorologia IgG positiva para

CMV e quando é preciso evitar os efeitos adversos do tacrolimo, é utilizada a combinação ciclosporina + micofenolato ou azatioprina ou inibidor mTOR ⁶¹.

2.5.2 Inibidores da síntese de purinas e pirimidinas (agentes antimetabólicos)

Nos anos 1960s ocorreram as primeiras tentativas de imunossupressão, que utilizaram irradiação total no corpo com azatioprina, depois nos anos setenta começou ser utilizada como medicamento de base junto a prednisona na terapia de indução a taxa de êxito no transplante era de 50% no primeiro ano ^{4,62}. A azatioprina é parte dos fármacos antiproliferativos, que atua inibindo a síntese de novo das purinas, bloqueando a inibição da síntese de RNA e DNA dentro do núcleo, inibindo finalmente o processo de replicação de células T e B ⁵⁹. Segundo os PCDT, a azatioprina é utilizada no esquema de manutenção, junto a tacrolimo designado de preferência nos pacientes de baixo risco imunológico. Entretanto, quando os inibidores da calcineurina devem ser evitados, é utilizada a combinação de inibidores da mTOR (sirolimo ou everolimo) com antiproliferativos, mas isto está associado com um incremento na incidência de rejeição além de efeitos adversos hematológicos, e deve ser utilizada também pacientes de baixo risco imunológico¹³.

Em 1995, foi introduzido o micofenolato inicialmente como uma melhor terapia em combinação com ciclosporina e Prednisolona do que com azatioprina. O ácido micofenólico é derivado da fermentação de vários tipos de penicilinas e o micofenolato mofetila é uma pró droga que ao liberar o ácido micofenólico atua inibindo a síntese de nucleotídeos de guanossina o que bloqueia a síntese de purinas e finalmente bloqueia a proliferação celular ¹⁴. Combinações na manutenção imunossupressora com micofenolato incluem tanto o uso com tacrolimo para alto risco imunológico ou com ciclosporina quando é preciso evitar efeitos indesejáveis do tacrolimo ¹³.

2.5.3 Inibidores da mTOR

Desde 1999 o sirolimo, um antibiótico macrolídeo estruturalmente parecido com o tacrolimo (ele fixa no mesmo complexo do tacrolimo, FKBP), foi introduzido nos Estados Unidos e foi demonstrado que se utilizado combinado com ciclosporina e prednisona ajudava significativamente na diminuição da rejeição aguda no período de pós transplante, em comparação com a combinação com a azatioprina. A mTOR é uma quinase importante no mecanismo de divisão celular, e quando sua ação é inibida, ele reduz a proliferação celular nas fases G₁ até S do ciclo de divisão celular ⁴, nesse sentido, o mecanismo de ação dos inibidores da mTOR é o mesmo, a diferença entre sirolimo e everolimo está em que a vida meia do

everolimo é mais curta, isso vai mudar na quantidade de vezes que ela precisa ser administrada além da estabilização dos níveis sanguíneos, que é muito mais rápida no everolimo ⁵.

Nos esquemas dos PDCT, os inibidores da mTOR são utilizados com tacrolimo ou ciclosporina, como previamente mencionado. Além disso, são utilizados em combinação com agentes antimetabólicos (azatioprina ou micofenolato) quando os inibidores da calcineurina precisam ser evitados no paciente ¹³.

2.5.4 Corticoides

Na década de 1940, foram descobertos os glicocorticoides além do reconhecimento deles como fármacos anti-inflamatórios, a sua utilização no controle de doenças inflamatórias e autoimunes ⁶³ tendo a prednisona e seu metabólito ativo, a Prednisolona, atuam suprimindo a produção endógena de cortisol, no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ⁶⁴. O uso da prednisona ou Prednisolona muda de acordo com o protocolo do serviço, a dose começa aproximadamente de 0,5 mg/kg a 1 mg/kg/dia, seguido de uma dose de manutenção após o desmame gradual ^{13,14,62}.

2.6 EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS NO USO DE IMUNOSSUPRESSORES

Um evento adverso é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como qualquer prejuízo terapêutico, em qualquer grau, causado pelo uso ou não de um ou mais fármacos¹². Segundo um estudo de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados ⁶⁵, foram achados quarenta tipos de efeitos adversos, entre eles, a maior parte (71%) foram efeitos gastrointestinais, em segundo lugar edema periférico (34%), distúrbios cutâneos (26%) foi o terceiro, e o tremor além dos feitos não especificados totalizam 23%.

Diferentes combinações e mudanças entre terapias ao longo do tratamento do paciente são muito comuns, e é esse contexto clínico de inúmeras possibilidades de eventos adversos entre medicamentos, entre alimentos além da segurança ou efetividade medicamentosa.

A vulnerabilidade do paciente transplantado renal quanto aos efeitos adversos é maior do que a de outros pacientes devido a polifarmácia e a terapia imunossupressora, e mesmo que existam muitos efeitos adversos descritos na literatura, existem alguns não clinicamente comprovados ⁶⁶, sobretudo porque alguns são dose-dependente e organismo-dependente, ou seja, que existem alguns efeitos adversos que mudam de pessoa a pessoa e são difíceis de identificar^{10,67,68}.

A utilização de inibidores da calcineurina em pacientes transplantados, pode ocasionar vários efeitos adversos como nefrotoxicidade, distúrbios eletrolíticos, além de efeitos desvantajosos sobre sistemas como endócrino, nervoso e cardiovascular⁶⁹⁻⁷².

Quanto a nefrotoxicidade, nos primeiros ensaios clínicos, foi determinado que o risco de alta incidência de lesão renal aguda foi maior quando o tempo de isquemia do rim prolongava-se antes do transplante, mas anos depois identificou-se que com doses mais baixas de ciclosporina o problema diminuía mesmo vindo de diferentes centros de transplante^{70,73}. Nesse panorama, foi também achado que existiam fatores de risco que poderiam contribuir na nefrotoxicidade, por exemplo a maior idade do rim doado, o uso concomitante com anti-inflamatórios não esteroides (AINES), drogas que inibem o Citocromo P-450 4A4/5 (CYP3A4/5) assim como polimorfismos genéticos nos genes que codificam CYP3A4/5, entre outros⁷³.

Dentro dos efeitos adversos mais comuns relacionados aos inibidores da calcineurina estão hipercalcemia, acidose metabólica, hipercalciúria e hiperuricemia^{14,74}. Além disso, a hipertensão, pode ser comum após o transplante embora não necessariamente atribuída exclusivamente ao uso de imunossuppressores, causas como disfunção do enxerto, sobrecarga de volume, estenose da artéria renal, rejeição aguda e uso de corticoides são apenas algumas causas comuns de eventos adversos relacionadas à esta classe de medicamentos^{14,69,75}. No caso do tacrolimo, o tremor e a cefaleia são os eventos adversos mais comuns que muitas vezes se tornam causa de mudança no esquema de imunossupressão^{75,76}.

O uso crônico de agentes imunossuppressores aumenta os riscos de neoplasias, em especial no uso dos antimetabólicos, dos inibidores da mTOR e dos inibidores da calcineurina, existe um risco elevado no desenvolvimento de linfoma e de câncer de pele⁷⁷⁻⁷⁹.

2.7 INFECÇÕES MAIS COMUNS NO PACIENTE TRANSPLANTADO RENAL

No Quadro 1, estão exemplificadas as infecções mais comuns e seus patógenos nos pacientes transplantados renais, os quais também, formam parte dos eventos adversos presentes nos imunossuppressores pela susceptibilidade aumentada à infecção causada pelo estado de imunossupressão no paciente transplantado^{65,75,80,81}. Dentro das mais comuns, os pacientes transplantados possuem uma susceptibilidade às infecções por agentes etiológicos adquiridos na comunidade (vírus respiratórios comuns, patógenos gastrointestinais bacterianos, virais e parasitários), reativação de infecções (tanto do doador como do receptor do órgão), infecções nosocomiais (organismos gram positivos, gram negativos, fungos, vírus) infecção do sítio cirúrgico, entre outros⁸².

Quadro 1. Exemplos das infecções mais comuns no paciente transplantado.

Infecções mais comuns no paciente transplantado	Exemplos
Agentes etiológicos adquiridos na comunidade	Influenza, parainfluenza, vírus respiratório sincicial, adenovírus, SARS-CoV-2. <i>Staphylococcus aureus</i> , mycoplasma, legionella, <i>Listeria monocytogenes</i> , salmonella.
Infecções reactivadas	CMV, HSV, HBV, HCV, BKV, EBV <i>Mycobacterium</i> , <i>Leishmania spp</i>
Infecções nosocomiais	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>Candida</i> , <i>Clostridium difficile</i>

Fonte: ^{65,75,80,81}

Citomegalovírus (CMV), Herpes Simplex Vírus (HSV), Hepatite B (HBV), Hepatite C (HCV), Poliomavírus BK (BKV), Epstein Barr Vírus (EBV).

2.7.1 Citomegalovírus (CMV) e Poliomavírus BK (BKV)

Dentro das infecções reativadas pela imunossupressão nos pacientes transplantados renais, o BKV e o CMV são muito comuns. No caso do CMV, um vírus pertencente à família herpes vírus que estabelece uma infecção latente após a resolução da infecção aguda e esse risco é maior num contexto de paciente imunossuprimido, além disso, estudos confirmam que o CMV afeta 3/4 da população transplantada, o que o associa com a perda do enxerto e inclusive a morte. CMV geralmente é diagnosticado entre o primeiro e o terceiro mês após o transplante. A profilaxia é considerada nos pacientes que possuem maior risco de desenvolvimento da infecção, seja pelo doador positivo por CMV, pela terapia de indução ou durante o tratamento após episódios de rejeição aguda. O período de profilaxia do CMV varia de três a seis meses, apresentando alguns efeitos indiretos da infecção dentro dos quais estão complicações cardiovasculares, desenvolvimento de diabetes (DM) pós-transplante até disfunção crônica do enxerto renal ^{5,83-85}.

A infecção pelo BKV tem apresentado grande relevância clínica para os pacientes transplantados renais, o que se tem refletido em diferentes estudos que mostraram uma prevalência entre 75-90% no contexto mundial, indicando um problema importante no contexto clínico ⁸⁶⁻⁸⁹. O BKV é oportunista e pertence à família *polyomaviridae*. A infecção pelo BKV normalmente é diagnosticada em pacientes pediátricos, e após a infecção primária, ele

permanece latente, em baixa virulência, enquanto o paciente não esteja imunocomprometido⁹⁰. No entanto, se o paciente experimenta algum período de imunossupressão, caso que ocorre nos pacientes com transplante de rim, o vírus pode ser reativado e gerar nefropatia associada ao BKV, podendo até levar a perda do enxerto^{86,87}. O diagnóstico pode ser realizado com detecção de células *decoy* em urina, com exame de Proteína C Reativa (PCR) em sangue ou biópsia renal com marcação para SV40⁵. Na atualidade não existe um tratamento antiviral específico para o BKV, sendo a redução na imunossupressão mais comumente utilizada na clínica⁹¹.

2.8 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE IMUNOSSUPRESSORES E OUTRAS DROGAS

Além dos efeitos adversos dos imunossupressores, existem interações medicamentosas entre eles e os outros medicamentos que acompanham ao paciente transplantado, sejam pelas doenças previamente diagnosticadas ou pelas circunstâncias clínicas apresentadas após o transplante^{66,92}. Segundo um estudo feito neste mesmo centro, foram analisadas as principais interações medicamentosas entre imunossupressores e outros fármacos comumente prescritos nos pacientes transplantados renais (o texto completo encontra-se no Anexo 1).

Conforme esse estudo, foram achadas 34 diferentes possíveis interações medicamentosas classificadas segundo a IBM Micromedex^{®93} e UpToDate Lexicomp^{®94} em leve, moderada, severa, e contraindicada, a maioria envolveram tacrolimo e azatioprina e o resultado da interação medicamentosa trazia uma diminuição na efetividade e na segurança do medicamento que conseguiria ou aumentar seus efeitos adversos ou reduzir sua ação farmacológica. Dentro dos principais fármacos que tiveram interações com imunossupressores estiveram o ácido salicílico, alopurinol, amitriptilina, anlodipino, cetoconazol, ciclobenzaprina, ciprofloxacino, domperidona, enalapril, fluoxetina, ganciclovir, hidroclotiazida, inibidores da bomba de prótons, ranitidina, sinvastatina, trimetopima-sulfametoxazole.

2.9 EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NO CUIDADO DO PACIENTE TRANSPLANTADO

O trabalho em equipe sempre é melhor porque permite unir conhecimentos e opiniões para oferecer uma melhor e mais completa análise e melhores respostas, é por isso que uma equipe multiprofissional trabalhando junto em prol dos pacientes transplantados soma no êxito de tanto a recuperação como na manutenção do enxerto do paciente. Sabendo que o paciente experimenta uma carga grande de mudanças na sua vida após o transplante de um órgão e existem muitas incertezas. Clínicos gerais, nefrologistas, urologistas, farmacêuticos, psicólogos, psiquiatras, enfermeiros e assistentes sociais são apenas alguns dos atores dentro da

equipe multiprofissional do transplante que aportam para conseguir que o paciente se sinta o melhor respaldado possível⁹⁵⁻⁹⁹.

Existem estudos que comprovaram que a educação em saúde é uma peça importante que permite que os pacientes se sentam responsáveis por seguir as recomendações do tratamento⁵⁸. Tem sido demonstrado que pacientes que recebem apoio psicológico antes e depois do transplante melhoram tanto a adesão ao tratamento e sentem maior facilidade de recuperar sua qualidade de vida, além disso, a prática de exercícios físicos e a mudança dos estilos de vida sedentários são fatores positivos nas rotinas dos pacientes. Os psicólogos podem expandir sua ajuda para a família do transplantado com ou sem solicitação médica, em relação às questões de recuperação emocional, física e clínica do familiar, assim como ajudar desde a resolução de dúvidas de incerteza e possíveis cenários não tão favoráveis após do transplante, como a possível perda do enxerto, ou complicações gerais como infecções que o paciente possa apresentar⁹⁶. Por outro lado, os pacientes transplantados renais estão propícios a desenvolverem transtornos psiquiátricos que podem afetar negativamente o tratamento podendo levar a possibilidade de risco de rejeição, que tem que ser corretamente avaliados por um profissional da área⁹⁹.

O enfermeiro tem um papel de importante na orientação, no cuidado imediato pós transplante, na internação, nas indicações quando o paciente está pronto para voltar para sua casa, e em algumas ocasiões quando precisar, no cuidado em casa⁹⁷. O farmacêutico também cumpre um papel de protagonismo no cuidado do paciente, no monitoramento, avaliação e uso adequado dos medicamentos o que inclui o acesso aos medicamentos, no estabelecimento do melhor horário adequado na rotina pessoal do paciente, assim como no estudo das possíveis reações adversas dos fármacos além das suas interações medicamentosas^{15,98}.

3. JUSTIFICATIVA

Um evento adverso é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como qualquer prejuízo terapêutico, em qualquer grau, causado pelo uso ou não de um ou mais fármacos¹². Existem vários fatores que podem aumentar a possibilidade desse evento adverso ocorrer, entre elas um baixo entendimento pelo paciente sobre o uso adequado de seus medicamentos, a polifarmácia, as comorbidades e as interações possíveis entre as diferentes classes farmacológicas. As terapias imunossupressoras são o pilar fundamental para o sucesso do transplante, nos primeiros meses após o procedimento as doses dos medicamentos estão aumentadas com o objetivo de prevenir a rejeição aguda do enxerto e isso propicia a aparição mais frequente de eventos adversos.

É importante por parte da equipe multidisciplinar o entendimento a curto e longo prazo que pode gerar uma diminuição nesses eventos adversos e o impacto positivo no paciente, na sua recuperação, na percepção da importância de cuidar do seu novo órgão e na sobrevivência do enxerto.

Este trabalho visa entender quais são os eventos adversos mais comuns relacionados às mudanças dos imunossupressores e como isso pode ser manejado pela equipe de saúde.

4. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Conhecer a prevalência da mudança de imunossupressores por possíveis eventos adversos em pacientes transplantados renais do HUB.

Objetivos Específicos

- Conhecer o perfil demográfico dos pacientes do pós-transplante renal atendidos no setor ambulatorio da Unidade de saúde;
- Descrever as intercorrências ocorridas com os pacientes referidas pela equipe como relacionadas a mudança nos imunossupressores;
- Identificar as mudanças mais frequentemente realizadas quando se identificam eventos adversos relacionados aos imunossupressores em pacientes transplantados renais.

5. METODOLOGIA

Para a realização do trabalho, foi realizado um estudo observacional com delineamento transversal, baseado na análise documental de prontuários. A população representativa foram os pacientes em acompanhamento do ambulatório pós-transplante, atendidos no HUB na Unidade de Transplantes. O período de análise determinado no projeto, está relacionado às evoluções realizadas nos prontuários dos pacientes referentes a última consulta do ano de 2020.

Buscou-se incluir todos os pacientes transplantados renais atendidos no Ambulatório de Transplante do HUB que possuíam prontuários eletrônicos até final de 2020.

Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes buscando informações do resumo do histórico do paciente e informações atuais. A pesquisa teve como propósito analisar intercorrências que levaram à mudança de imunossupressores.

Além dessas informações sobre as doses dos imunossupressores e as intercorrências, também foi analisada a função renal dos pacientes verificando-se ureia e creatinina. Além do perfil demográfico dos pacientes observados.

As variáveis coletadas foram organizadas conforme o Quadro 2.

Quadro 2 - Variáveis adotadas para caracterização do perfil dos pacientes, das intercorrências e dos imunossupressores, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 2020.

Variável por nome	Tipo de variável	Descrição
Perfil do paciente		
Sexo	Categórica	Sexo fisiológico (1) Masculino (2) Feminino
Idade	Numérica	Idade em anos categorizada a partir da mediana
Doença de base	Categórica	Doença pré-existente relacionada ao transplante renal em maior frequência
Perfil do transplante		
Tempo de transplante	Numérica	Tempo transplante em anos categorizado a partir da mediana

Tipo de doador	Categórica	Tipo transplante (1) Falecido (2) Vivo
Perfil Imunossupressão		
Imunossupressores	Categórica	Imunossupressores (1) Tacrolimo (2) Sirolimo (3) Everolimo
Dosagem sérica	Numérica	Amplitude, média, desvio padrão e mediana Dosagem sérica dos imunossupressores da última consulta (1)Normal (2) Subdose (3) Sobredose
Intercorrências passadas	Categórica	Informações das intercorrências relacionadas aos imunossupressores
Exames laboratoriais	Numérica	Amplitude, média, desvio padrão e mediana Exames laboratoriais de ureia e creatinina e o cálculo da TFG. (1) Normal (2) Inadequada

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Fonte: Própria autora.

Foi criado um banco de dados construído a partir dos prontuários dos pacientes do setor ambulatorial de transplante do HUB, no programa Excel®. Em seguida foi usado o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 27 para realizar a análise descritiva dos achados e realizar as associações.

Foi realizado o teste de normalidade com as variáveis numéricas (idade, tempo de transplante, valores de ureia e creatinina, dosagem de imunossupressores, tacrolimo, everolimo e sirolimo), por meio do teste de Shapiro-Wilk, considerou-se valores de $p > 0,05$, para definir amostra como com distribuição normal. Apenas a dosagem de everolimo segue uma distribuição normal, as demais variáveis possuem distribuição que difere da normal.

Para avaliar os resultados de ureia foi adotado como valor de referência da ureia: 17- 43 mg/dl, já para a creatinina os valores adotados para mulheres foram entre 0,6-1,1 mg/dl e para homens - 0,7-1,3 mg/dl. Valores acima destas faixas foram considerados alterados. A TFG, foi

determinada por meio da calculadora do MD Calc¹⁰⁰. Foram considerados valores normais aqueles acima de 59 ml/min/1,73m². Valores abaixo disso, foram considerados inadequados.

Para avaliar se a dosagem dos imunossupressores estavam adequadas foi considerado para o sirolimo valores entre 5 a 12 ng/ml (valor de referência adotado no HUB), abaixo desta faixa como subdose e superior a 12 como sobredose. Para everolimo a faixa adotada foi entre 5 a 12 ng/ml, sendo subdose abaixo de 5 ng/ml e sobredose acima de 12 ng/ml. Já para o tacrolimo, como os valores dependem do tempo de transplante, ou seja os valores de referência no ambulatório em estudo para tacrolimo: 6 a 8 ng/ml nos primeiros seis meses e após 3-5 ng/ml (HUB), neste caso consideramos valores menores que 3 ng/ml como subdose e maiores que 8 ng/ml como sobredose, desta forma, foi adotado neste estudo valores entre 3-8 ng/ml como valores base de tacrolimo.

Todos os registros de intercorrências que levaram a mudança dos imunossupressores foram analisadas neste trabalho. Também se investigaram as estratégias adotadas para o manejo das intercorrências observadas, sejam elas a substituição do imunossupressor ou sua suspensão. Cabe destacar que as intercorrências foram classificadas como clínicas, caracterizadas como eventos adversos ou, como logísticas quando envolveram a disponibilidade de exames de dosagem dos imunossupressores ou dos medicamentos.

Para avaliar a associação entre as variáveis de exposição e o registro de intercorrência relacionada aos ISS foi realizado o teste do qui-quadrado e a estimativa do *Odds ratio* com intervalo de confiança de 95%. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Esse projeto foi desenvolvido de acordo com as recomendações éticas em pesquisa em seres humanos da Resolução 466 de 2012. Cabe destacar que o projeto está aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia sob o código 3.033.663 (Anexo 1).

6. RESULTADOS

Dentre os 251 pacientes pós-transplantados renais do HUB que realizaram consulta ambulatorial em 2020, 30 não foram identificados prontuários eletrônicos. Desta forma, compõem este trabalho 221 pacientes atendidos em estudo. Os dados paramétricos serão expostos como média e desvio padrão, e os dados não paramétricos como mediana e quartis (Q 25-75%). Com respeito nestes dados, 59,7% eram homens. A idade dos pacientes variou de 18 a 76 anos, com mediana de 48,0 anos. O tempo de transplante ocorreu entre 2002 e 2020, tendo como tempo de 0 a 18 anos, sendo a mediana de sete anos. Quanto aos doadores, o mais comum foi o doador falecido com 77,4% dos transplantes. O detalhamento do perfil dos pacientes está sendo apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Perfil dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 2020.

Variável	n(%)
<i>Idade (n=221)</i>	
Até 48 anos	112 (50,7)
49 anos ou mais	109 (49,3)
<i>Sexo (n=221)</i>	
Feminino	89 (40,3)
Masculino	132 (59,7)
<i>Tempo do transplante (n=221)</i>	
Até sete anos	134 (60,6)
Mais de sete anos	87 (39,4)
<i>Tipo doador (n=221)</i>	
Vivo	49(22,2)
Falecido	171 (77,4)
<i>Doença Renal de base (n=213)</i>	
Indeterminada	117 (54,9)
DM	17 (7,19)
HAS	13 (6,1)
Nefropatia por IGA	11 (5,1)
DRPAD	10 (4,7)
Relacionada à glomerulonefrite	9 (4,2)
Nefrite Lupica	7 (3,3)

Outras

29 (13,6)

DRC: Doença Renal Crônica; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; IGA: Imunoglobulina A; DRPAD: Doença Renal Policística Autossômica Dominante

Fonte: Próprio autor.

Considerando os exames de função renal (ureia e creatinina), observou-se os valores apresentados na Tabela 2 por sexo.

Tabela 2 - Valores de creatinina e ureia por sexo dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 2020.

	Amplitude (Min e Máx)	Mediana	n (%) valores normais	n (%) valores inadequados	P valor
<i>Ureia</i>					0,021
Mulheres (n=85)	19,0-124,0	42,0	47 (55,3)	38 (44,7)	
Homens (n=130)	17,0-186,0	48,0	51 (39,2)	79 (60,8)	
<i>Creatinina</i>					0,038
Mulheres (n=85)	0,6-8,3	1,3	34 (39,5)	52 (60,5)	
Homens (n=130)	0,8-4,6	1,6	51 (39,2)	79 (60,8)	
<i>TFG</i>					0,094
Mulheres (n=89)	4-128	53	36 (40,4)	53 (59,6)	
Homens (n=132)	7-123	52	42 (31,8)	90 (68,2)	

Valor de referência da ureia: 17- 43 mg/dl; Valor da creatinina para mulheres - 0,6-1,1 mg/dl; Valor da creatinina para homens - 0,7-1,3 mg/dl. TFG: até 59ml/min/1,73m² inadequado, acima de 59ml/min/1,73m² normal.

TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

Fonte: Própria autora.

Foi observada diferença significativa entre os valores de função renal de ureia, demonstrando que os homens têm os valores significativamente mais alterados que as mulheres (OR: 1,916; IC90%: 1,101-3,334). O mesmo foi observado para creatinina, sendo que os homens também apresentam A dosagem dos imunossupressores está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Descrição dos resultados de dosagem dos imunossupressores na última consulta dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 2020.

Imunossupressores	Mínimo e máximo	Mediana	n (%) pacientes dentro dos limites estipulados	n (%) paciente em sobredose	n (%) paciente em subdose
<i>Tacrolimo (n=150)</i>	2,50-22,00	5,95	119 (79,3)	28 (18,7)	18 (12,0)
<i>Sirolimo (n=91)</i>	3,00-20,00	7,0	65 (71,4)	10 (11,0)	51 (56,0)
<i>Everolimo (n=12)</i>	2,30-7,20	5,30	6 (50)	0 (0,0)	2 (16,7)

Valores de referência no ambulatório em estudo para tacrolimo: 6 a 8 ng/ml nos primeiros seis meses e após 3-5 ng/ml (HUB); Valor de sirolimo: 5 a 12 ng/ml (HUB); Valor de everolimo 5 a 12 ng/ml.

Fonte: Própria autora.

Dos pacientes, 76 (34,4%) possuíam registro de mudança de imunossupressores, destes 15 tiveram registro de mais de uma mudança, observando-se até três mudanças registradas para um único paciente (n=3).

Observou-se que entre todos os pacientes observados pelo menos em 18 situações ocorreu alteração dos imunossupressores por indisponibilidade de dosagem do everolimo, dois pacientes por desabastecimento do medicamento na rede e oito pacientes tiveram mudança sem o registro em prontuário do motivo. Neste caso, ambas mudanças ocorreram por intercorrências relacionadas a logística. Desta forma, 65 (29,4%) pacientes tiveram pelo menos uma alteração na imunossupressão por motivo clínico (Tabela 4).

Tabela 4 - Perfil das intercorrências passadas relacionadas a mudança nos imunossupressores dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 2020.

Variável	n (%)
<i>Intercorrências passadas (n=76)</i>	
Diarreia/intolerância gastrointestinal causada pelo MPA	19 (25,0)
Indisponibilidade de dosagem laboratorial do everolimo*	18 (23,7)
Nefrotoxicidade por tacrolimo	11 (14,5)
Neoplasia	66 (7,9)
CMV de difícil tratamento	5 (6,6)
Anemia relacionada a leucopenia	3 (3,9)
Desabastecimento na rede	2 (2,6)
Nefropatia por BK virus	2 (2,6)
Rejeição aguda celular	2 (2,6)
Microangiopatia trombótica	2 (2,6)
Mielotoxicidade	2 (2,6)
Desejo de engravidar	1 (1,3)
Dislipidemia refratária	1 (1,3)
Doença gengival	1 (1,3)
Edema de membros inferiores	1 (1,3)
Hernia incisional	1 (1,3)
Intolerância ao medicamento	1 (1,3)
Leucoencefalopatia	1 (1,3)
Linfocele	1 (1,3)
Proteinúria	1 (1,3)
Sepse	1 (1,3)
Suspeita de Doença proliferativa pós-transplante (PTLD)	1 (1,3)
Tremor	1 (1,3)
HAS de difícil tratamento	1 (1,3)
Pancitopenia	1 (1,3)
Sem informação	8 (10,5)

CMV: Citomegalovírus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; MPA: Ácido Micofenólico; PTLT: Suspeita de Doença proliferativa pós-transplante

*Desabastecimento na rede pública

Fonte: Própria autora.

Na Tabela 5 são apresentadas as formas de manejo adotadas pela equipe de saúde após a identificação das intercorrências, sejam elas clínicas ou de logística.

Tabela 5. Mudanças registradas de imunossupressores por intercorrência entre pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 2020.

Imunossupressor anterior	Imunossupressor substituto	n(%)
Tacrolimo	Sirolimo	21 (27,6)
Everolimo	Sirolimo	16 (21,0)
Micofenolato	Azatioprina	13 (17,1)
Everolimo	Micofenolato	7 (9,2)
Micofenolato	Everolimo	6 (7,9)
Sirolimo	Micofenolato	5 (6,6)
Micofenolato	Sirolimo	4 (5,3)
Ciclosporina	Tacrolimo	3(4,0)
Tacrolimo	Micofenolato	3(4,0)
Azatioprina	Micofenolato	2 (2,6)
Azatioprina	Sirolimo	2(2,6)
Azatioprina	Everolimo	2 (2,6)
Tacrolimo	Everolimo	1 (1,3)
Sirolimo	Tacrolimo	1 (1,3)
Tacrolimo+Micofenolato	Azatioprina+Sirolimo	1 (1,3)
Tacrolimo+Sirolimo	Micofenolato	1 (1,3)
Sirolimo	Suspensão	1 (1,3)
Micofenolato	Suspensão	1 (1,3)
Tacrolimo	Suspensão	1 (1,3)
Azatioprina	Suspensão	1 (1,3)

Fonte: Própria autora.

Observou-se que a opção terapêutica para a substituição do micofenolato por diarreia crônica muitas vezes foi a azatioprina, a qual também é escolhida para mulheres que pretendem engravidar.

Já a substituição do everolimo deu-se por indisponibilidade de dosagem laboratorial pelo sistema de saúde ou pela indústria de medicamentos. A Tabela 6 apresenta os resultados do teste de associação entre algumas variáveis dos pacientes e a mudança de imunossupressores por questões clínicas (n=55).

Tabela 6 - Resultado de associação entre as intercorrências clínicas passadas relacionadas aos ISS e as variáveis dos pacientes e do transplante, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 2020.

	Com Intercorrência a clínica com ISS*	Sem intercorrência com ISS	p (valor)	OR (IC 95%)
Sexo (n=221)				
Feminino	23	66	0,787	1,089 (0,586-2,023)
Masculino	32	100		
Tipo de doador (n=220)				
Falecido	47	124	0,112	1,943 (0,848-4,449)
Vivo	8	41		
Tempo de transplante (n=221)				
Até 7 anos	34	100	0,836	1,069 (0,571-1,999)
8 anos ou mais	21	66		
Idade (n=221)				
Até 48 anos	22	90	0,068	0,563 (0,303-1,046)
49 anos ou mais	33	76		
Creatinina (n= 216)				
Normal	22	46	0,115	1,666 (0,280-3,157)
Alterada	33	115		
Ureia (n= 215)				
Normal	24	74	0,737	0,900 (0,486-1,667)
Alterada	31	86		

Valor significante p<0,05. OR: *Odds Ratio*.

Fonte: Própria autora.

Além disso, 41 (48,8%) possuíam registros de intercorrências relatadas na última consulta (Tabela 7), o que demonstra que a equipe deve sempre estar atenta aos possíveis

eventos adversos relacionados aos imunossupressores, pois as queixas dos pacientes são frequentes e nem sempre relacionadas a farmacoterapia.

Tabela 7 - Perfil das intercorrências identificadas na última consulta segundo a análise documental, dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial, Hospital Universitário de Brasília, Brasil, 2020.

Variável	n (%)
<i>Intercorrências registradas na última consulta</i>	
Diarreia crônica	6 (2,7)
Descontrole glicêmico	4 (1,8)
Nefrotoxicidade	3 (1,4)
Edema membros inferiores	3 (1,4)
Espumúria	3 (1,4)
Lesão dermatológica	2 (0,9)
CMV	2 (0,9)
Covid-19	2 (0,9)
Tremor	2 (0,9)
Tontura	2 (0,9)
Vertigem	1 (0,5)
Aderência inadequada ao medicamento	1 (0,5)
Amigdalite	1 (0,5)
Bexiga neurogênica	1 (0,5)
Biopsia rim nativo esclerose	1 (0,5)
Câncer de pele	1 (0,5)
Cansaço	1 (0,5)
Cefaleia	1 (0,5)
Colite pseudomembranosa	1 (0,5)
Desconhecida	1 (0,5)
Dispneia	1 (0,5)
Dor associado à medicação	1 (0,5)
Dor em cólica	1 (0,5)
Dor em epigástrico	1 (0,5)
Dor ombro esquerdo	1 (0,5)
Dor região axilar	1 (0,5)
Dor supraclavicular	1 (0,5)
Dormindo mal	1 (0,5)
Edema intermitente	1 (0,5)
Enxaqueca	1 (0,5)
Epigastralgia	1 (0,5)
Fraqueza membro inferior	1 (0,5)
Ganho de peso	1 (0,5)
Gripe	1 (0,5)
Hemodiálise	1 (0,5)
Hipoacusia	1 (0,5)
Internamento DM descompensada	1 (0,5)
Ortopneia	1 (0,5)
Osteonecrose cabeça de fêmur	1 (0,5)
PAAF tireoide	1 (0,5)
Parestesia membros inferiores	1 (0,5)
Perda de seguimento	1 (0,5)

Poliglobulia	1 (0,5)
Prurito exposição solar	1 (0,5)
Refluxo gastroesofágico	1 (0,5)
Sem dosagem sérica	1 (0,5)
Sem uso de todas as medicações	1 (0,5)
Nenhuma	149 (67,4)

CMV: Citomegalovirus; DM: Diabetes Mellitus; PAAF: Punção Aspirativa com Agulha Fina.
Fonte: própria autora

7. DISCUSSÃO

Os resultados apresentados anteriormente representam um estudo de delineamento transversal dos pacientes transplantados renais em acompanhamento durante sua última consulta do ano 2020. A caracterização dos pacientes transplantados renais aponta para as pessoas que receberam doação de órgão (rim) há 7 anos ou mais com predominância de doador falecido, e com DRC de etiologia indeterminada como causa mais frequente de transplante.

Enquanto ao perfil dos pacientes, a maioria foram de sexo masculino a maioria entre a segunda e quarta década. Diferentes estudos no Brasil apontam também a maioria de pacientes de sexo masculino e com idade média entre 43,6 e 64 anos como predominante na caracterização do paciente transplantado renal^{16,101-104}. Isto mostra que a população que está sendo investigada contém características semelhantes com os pacientes em terapia renal substitutiva no mesmo país onde a pesquisa foi realizada.

O transplante por doador falecido predominou em relação aos doadores vivos neste centro, resultado que é respaldado por Mota et al¹⁰⁵, os quais afirmam que existe uma demanda aumentada para transplantes, e isso resulta em uma expansão da utilização dos critérios limítrofes de doadores falecidos, o denominado Doador com Critério Expandido (DCE). Os dados que caracterizam este tipo de doadores antes da realização do transplante vão desde idades superiores ou iguais aos 60 anos e mais dois entre três fatores de risco (acidente vascular cerebral, história de HAS e creatinina sérica acima de 1,5mg/dl). Esse fato está relacionado à uma elevação do risco tanto na piora da função renal, quanto na possibilidade de infecção no período pós transplante¹⁰⁶, como na sobrevida do enxerto^{9,107}.

Entre as causas mais frequentes de transplante do rim, nesta pesquisa foi destacada a DRC de etiologia indeterminada, representando mais da metade da população transplantada, seguida daquela relacionada à Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), concordando com a pesquisa de Ribeiro et al¹⁰², na qual, a causa mais comum de transplante também foi etiologia indeterminada, seguido de rins policísticos, HAS e DM. Porém, no estudo realizado por Machado et al¹⁰¹ a DRC mais prevalente foi glomerulonefrite, seguida de HAS, DM e finalmente causa indeterminada. Para os autores previamente mencionados^{101,102}, as causas que não estão especificadas ocorrem tanto pela falta de diagnóstico como na falta de informações no momento do acompanhamento ambulatorial prévio ao transplante, esta situação poderia ter ocorrido também com os pacientes da presente pesquisa.

Com respeito aos padrões para entender o comportamento de acordo com a função fisiológica renal dos pacientes, foi analisada a comparação entre sexo e o resultado laboratorial da creatinina e ureia, utilizando os valores referentes do HUB, assim como o cálculo da TFG

em análise univariada, que mostraram maior número na alteração dos valores, tanto em creatinina como ureia nos homens comparado com as mulheres. De acordo com a literatura, a análise da creatinina e ureia por sexo pode se tornar algo confuso pela quantidade de fatores que podem estar envolvidos. Em um estudo que envolveu a análise de três coortes, os autores descobriram que havia diferença de sexo na ingestão de nutrientes e que geralmente o homem come mais calorias, proteínas, fosfato e sódio do que as mulheres, além disso, num desses estudos foi analisada a TFG e o resultado da média não teve diferenças significativas entre homens e mulheres¹⁰⁸. Como dado complementar, segundo Jaffa et al.¹¹, as alterações do nitrogênio ureico no sangue (BUN) diferiram de acordo com o sexo, raça e tipo de doador. Se o paciente recebe o órgão de um doador falecido, os resultados foram distintos e reportaram taxas de BUN diminuído quando o sexo do doador era diferente ao do receptor. É importante o destaque do uso como único fator de comparação o valor referencial do centro, que pode ter tido influência nestes resultados.

Os imunossuppressores tacrolimo, sirolimo e everolimo são medicamentos que precisam ser dosados em sangue e ter um acompanhamento para atingir o nível alvo em cada esquema de imunossupressão. Segundo os resultados do presente estudo, a maioria dos pacientes que tomavam tacrolimo, encontravam-se com valores séricos dentro dos limites estipulados e quase um terço foi classificado como sobredose. No caso dos usuários do sirolimo, mais da metade estiveram dentro dos limites estipulados e a minoria dos pacientes apresentaram sobredose. Para o everolimo, os valores institucionais vão de 5 a 12 ng/mL e nenhum dos pacientes apresentou dose acima desses valores. O HUB adotou umas faixas menores do que os valores dos PCDT¹³, pois como é considerado em estudos como Ekberg et al⁷² que estudou a eficácia e os eventos adversos de quatro diferentes regimes de imunossupressão, demonstraram por meio de um estudo prospectivo, randomizado, aberto e multicêntrico, o *ELiTE-Symphony Study*⁷² que na questão de reduzir os efeitos colaterais dos imunossuppressores ciclosporina, tacrolimo ou sirolimo é possível adotar doses mais baixas para garantir tanto uma melhora na função renal, menor rejeição aguda e melhor sobrevida do enxerto quando eles são utilizados em combinação com outros imunossuppressores como micofenolato. Porém, é importante destacar que na análise realizada não foram consideradas as especificidades de cada paciente, o que pode levar a um objetivo de dosagem diferente daquela estipulada, além de refletir apenas uma medida (a mais atualizada) e não o histórico de imunossupressão do paciente. Contudo, esta flutuação na dosagem dos imunossuppressores observada na última consulta pode indicar um cenário semelhante àquele observado na mudança da imunossupressão, ou seja, da dificuldade de

alguns pacientes em alcançar os níveis séricos almejados, isso pode ocorrer tanto por questões fisiológicas, como por problemas na administração dos medicamentos.

Enquanto ao registro de mudança de imunossupressores, um tercio dos pacientes mudaram de terapia imunossupressora e entre eles 15 mudaram mais de uma vez. Quando avaliado as causas clínicas para a mudança de imunossupressão, observa-se que a mais frequente foi a diarreia ou intolerância gastrointestinal, causada pelo micofenolato. A diarreia é um dos efeitos secundários mais frequentemente reportados na prescrição deste fármaco^{17,109,110}. Destaca-se que a mudança mais comum foi de micofenolato para azatioprina para o manejo deste evento. Mesmo que por muitas vezes a diarreia seja benigna, o quadro clínico pode trazer prejuízos ao paciente como desidratação, perda de peso e piora de função renal¹¹¹, que na maioria das situações é reversível após a redução da dose do imunossupressor¹¹².

A nefrotoxicidade associada ao tacrolimo foi a segunda maior causa de mudança dos imunossupressores, segundo Bentata et al¹¹³, a nefrotoxicidade pode ser definida como um incremento concomitante dos níveis séricos de creatinina e do tacrolimo, ocorrendo em um 17-44% dos pacientes transplantados renais que tomam este medicamento, o que pode reduzir a sobrevida do enxerto ou até de perda deste¹¹⁴. Em um estudo de coorte retrospectivo recente com pacientes transplantados de pulmão, foi observado que mais da metade dos pacientes analisados utilizando inibidores da calcineurina teve uma importante perda da sua função renal⁷¹.

A mudança mais comum neste estudo foi de tacrolimo para sirolimo, e dentro dela a maioria foram pelo diagnóstico de nefrotoxicidade e neoplasias, em menor proporção a suspeita PTLD e CMV. Apesar dos inibidores da calcineurina serem os pilares da terapia imunossupressora, podem causar esse prejuízo ao paciente^{75,115}. Segundo Nikoueinjead et al.¹¹⁶, a nefrotoxicidade quando produzida pelos inibidores da calcineurina primeiramente causa fibrose intersticial e atrofia tubular e terminam em nefropatia crônica do aloenxerto, para esses autores, uma forma de superar aquela condição é a substituição para os agentes inibidores da mTOR, como o sirolimo, devido a que comparados com os inibidores da calcineurina, eles não possuem características nefrotóxicas. Além disso, segundo Oliveira et al.¹¹⁷, é melhor evitar o uso concomitante dessas duas classes imunossupressoras, devido ao aumento na sua concentração sanguínea quando são utilizadas concomitantemente, mas se é preciso o uso desses dois fármacos juntos, é sugerida a diminuição da dose do tacrolimo, respaldado também pelo estudo ASSET¹¹⁸. No presente estudo, encontraram-se achados similares em um dos pacientes, e foi preciso mudar da combinação tacrolimo e sirolimo para micofenolato por

microangiopatia trombótica. Nesse sentido, Oliveira et al, identificaram que o uso do sirolimo está associado com menor incidência tanto de infecção por CMV como de neoplasias após o transplante renal¹¹⁷, o que concorda com os achados na literatura, onde se ressalta que a mudança por essas situações clínicas é justificada e benéfica para o paciente.

Por outro lado, as neoplasias, principalmente as de pele, estiveram presentes como causa importante de mudança de imunossupressores, o que concorda com Stasko and Hanlon¹¹⁹, os quais afirmam que 40% dos pacientes transplantados expostos a terapia imunossupressora apresentam câncer de pele, mais comumente em zonas de exposição solar, e em maior frequência com o uso de inibidores da calcineurina, tornando a exposição ao sol um fator de risco que deve ser evitado nestes pacientes⁴, o qual é explicado pela redução da atividade imunológica, pela terapia imunossupressora¹²⁰.

As infecções por CMV, como previamente mencionadas, fazem parte da ocorrência de eventos adversos relacionados com as mudanças na imunossupressão. Vários autores ressaltam que as infecções são uma constante batalha no paciente transplantado, o CMV é o patógeno oportunista de maior importância no transplante de órgãos, e um dos maiores responsáveis no incremento do risco de mortalidade no paciente transplantado^{121,122}. Taminato et al¹⁰⁶ em em uma revisão sistemática com metanálise, apresentaram que há maior risco de infecção por CMV nos transplantes quando o doador for falecido. Além disso, em um estudo retrospectivo, foi identificado que pacientes mais velhos tinham maiores chances de desenvolver infecções e que além disso, precisavam de internação hospitalar⁵⁷. Os dados anteriores mostram que a literatura é semelhante com os achados na presente pesquisa. Por outro lado, o BKV foi, em menor proporção com respeito ao CMV, uma infecção que também demandou a mudança do imunossupressor. Segundo a literatura, a conduta terapêutica frente ao diagnóstico por BKV, na maioria das situações, é a diminuição da dose do imunossupressor, contudo, esta conduta ainda não está bem esclarecida^{89,123}. Esta conduta foi também adotada pela equipe de transplante do HUB, e, apenas se tornaram disponíveis os exames de PCR para BKV após a coleta de dados neste centro.

O desejo de engravidar é um motivo frequente que precisa da mudança da terapia imunossupressora sobretudo quando um desses é representado pelo micofenolato, que na presente pesquisa unicamente uma paciente teve registro desta mudança, o que concorda com a literatura, onde, segundo Leroy C et al.¹²⁴, existem riscos aumentados nos pacientes em tratamento com terapias imunossupressoras no período da gravidez, tais como diabetes gestacional e hipertensão, risco de infecções materno-fetais com infecções oportunistas como CMV e BKV, além da transmissão fetal de HCV, assim como efeitos na fertilidade com

diminuição nas concentrações de testosterona e alteração na espermatogênese nos homens. Portanto, quando existe desejo de engravidar é necessário fazer a mudança deste medicamento para assim evitar riscos materno-fetais. Pelo contrário, segundo Ponticelli et al.¹⁸ a azatioprina é um imunossupressor seguro para se utilizar nos pacientes com desejo de engravidar. Neste caso, quando se observa o desejo de engravidar, deve ser planejado e realizar a mudança prévia de micofenolato para azatioprina¹²⁵. Nesse sentido, a mudança feita no paciente concorda com os dados na literatura.

No caso das neoplasias, a mudança do imunossupressor identificada nestes pacientes foi tacrolimo e o imunossupressor adotado foi sirolimo. Na literatura, tem sido demonstradas as atividades anticarcinogênicas dos inibidores da mTOR, os quais no seu mecanismo de ação diminuem a proliferação de células com malignidade e interferem na angiogênese do crescimento tumoral⁷⁹, segundo os PCDT¹²⁶, em comparação com a população geral, a incidência de neoplasias nos pacientes com regimes imunossupressores é de duas a quatro vezes maiores em todos os receptores de transplante de órgãos sólidos.

A principal mudança de imunossupressão não clínica foi a indisponibilidade de dosagem do everolimo, situação que é explicada pela falta de dosagem do laboratório no centro em estudo, o everolimo foi trocado pelo sirolimo (mudança apenas de medicamento, mas não de classe farmacológica), na maioria dos casos e pelo micofenolato em poucas ocasiões. Ao ser medicamentos que dependem de dosagem para estabelecer o caminho terapêutico e são parte da avaliação clínica, a mudança deve ser feita com a maior brevidade^{13,14,18}, explicado pela necessidade de personalização da terapia imunossupressora. Neste sentido, Zwart et al.¹²⁷ explicam o risco de dosagens tanto por valores acima do como abaixo do estabelecido e exemplificam pelo possível aumento da possibilidade de infecções, toxicidade, pancitopenia, entre outros. Na maioria dos casos, não houve mudança de classe farmacológica, isto devido a disponibilidade na rede da dosagem do sirolimo. O fato da maioria desses imunossupressores terem sua dose definida com base na dosagem sanguínea cria um desafio extra para o profissional, pois estas terapias se tornam paciente-dependente^{10,67} devido as diferenças entre na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, ou seja, a sua farmacocinética⁶⁸.

Outra alteração necessária também relacionada a logística, mas pouco frequente, foi o desabastecimento. Esse aspecto é importante de ser ressaltado, pois mesmo havendo faltas frequentes, elas não demandam a troca frequente de imunossupressão o que é um fator muito positivo no acompanhamento destes pacientes. Neste caso, o acesso a estes medicamentos por meio do SUS pode ser considerado adequado no Brasil¹²⁸.

Nenhum dos dados investigados, sejam eles demográficos ou clínicos, estiveram associados a mudança de imunossupressores por questões clínicas. Isto demonstra que a princípio não há como prever a necessidade de mudança na imunossupressão e a equipe deve estar atenta a evolução de cada paciente.

Finalmente, é importante ressaltar que, dentro do registro das intercorrências apresentadas na última consulta, algumas delas podem estar relacionadas a eventos adversos que precisem da mudança do imunossupressor atual do paciente, entre elas as que tem similitude com o presente estudo foram câncer de pele, CMV, diarreia e nefrotoxicidade motivo pelo qual é necessário alertar a equipe de saúde para assim minimizar ao máximo possíveis danos aos pacientes.

Dentro das limitações deste trabalho citam-se a estratégia da coleta de dados (análise documental), o qual pode ter reduzido a confiabilidade das informações, outro dado importante é que a coleta desses dados não foi feita a partir dos registros primários devido a pois foram coletados em prontuários eletrônicos, os quais são resumos dos prontuários físicos feitos pela própria equipe do transplante, ação que poderia ter trazido perdas no momento da transferência destas informações, além disso, não foram coletados dados imunológicos dos pacientes, questão que poderia ter trazido alguns dados complementares na análise deste estudo.

8. CONCLUSÕES

Os resultados do estudo pautam uma pesquisa da última consulta ambulatorial pós transplante de rim do ano 2020, ressaltando as características demográficas, clínicas e medicamentosas desses pacientes. A população foi predominantemente masculina, com DRC de origem indeterminada, cujo transplante foi realizado graças a doadores falecidos, com um tempo de transplante de pelo menos sete anos;

A função renal destes pacientes, mesmo sendo transplantados renais, mantiveram níveis alterados, sendo que os homens apresentaram significativamente maior alteração na creatinina e na ureia em comparação com as mulheres;

As monitorações terapêuticas dos medicamentos analisadas na última consulta demonstram que em torno de 1/3 dos pacientes possuem concentrações de imunossupressores dentro dos valores requeridas e não foi observada uma relação entre estes valores atuais e as o aparecimento de intercorrências progressas. Os imunossupressores representam o tratamento prioritário para a manutenção do enxerto desses pacientes, e contar com uma boa relação entre a minimização dos eventos adversos e a menor dose possível é um desafio real que acompanha aos profissionais das equipes de centros transplantadores;

Quanto as intercorrências, sejam elas eventos adversos ou logísticos que causaram a mudança nos imunossupressores, as mais comuns estiveram relacionadas ao tacrolimo, everolimo e micofenolato, e as causas de maior mudança de imunossupressores corresponderam, pincipalmente por diarreia, indisponibilidade de dosagem sanguínea, nefrotoxicidade, neoplasias e infecção por CMV. Os imunossupressores substitutos maiormente utilizados na mudança destes pacientes foram sirolimo e azatioprina, e na maioria foi apenas de fármaco e não de classe;

Este trabalho cumpriu com o propósito da pesquisa, logrando a análise das intercorrências que levaram à mudança de imunossupressores, com resultados similares com os achados na literatura, dando um valor importante a este estudo.

REFERÊNCIAS

1. Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. Die Geschichte der Nierentransplantation. *Urologe A*. 2016;55(10):1354–9.
2. Moura-Neto JA, Moura AF, Souza E. Cinquenta anos do primeiro transplante no Brasil. *Journal Brasileiro de Transplantes*. 2016 Dec;19(4):1–155.
3. Piovesan A, Nahas WC. Estado atual do transplante renal no Brasil e sua inserção no contexto mundial. *Revista de Medicina*. 2018;97(3):334–9.
4. Danovitch GM. *Handbook of Kidney Transplantation*. 5th ed. ANZ Journal of Surgery. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1–496 p.
5. Manfro RC, Noronha I de L, Pacheco A, Filho S. *Manual de Transplante Renal*. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2014.
6. Ammirati A. Chronic Kidney Disease. *REV ASSOC MED BRAS*. 2020;66(1):1–7.
7. Andrassy KM. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2013;3(1):163.
8. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun 1;41(3):261–307.
9. de Fijter JW. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging*. 2005;22(5):433–49.
10. Peeters LEJ, Andrews LM, Hesselink DA, de Winter BCM, van Gelder T. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Pharmacol Res*. 2018 Apr 1;130:303–7.
11. Jaffa MA, Woolson RF, Lipsitz SR, Baliga PK, Lopes-Virella M, Lackland DT. Analyses of renal outcome following transplantation adjusting for informative right censoring and demographic factors: A longitudinal study. *Renal Fail*. 2010 Jul;32(6):691.
12. Bueno AAB, Cardoso RB, Fassarella CS, Camerini FG, Caldas CP. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Vol. 19, Agência Nacional Vigilância Sanitária. 2014.
13. Ministério da Saúde. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal*. 2021.
14. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* . 2004;351(26):2715–29.
15. Melchior AC, Correr CJ, Fernández-Llimos F. Tradução e validação para o Português do medication regimen complexity index. *Arqu Bras Cardiol*. 2007;89(4):210–8.
16. Hricik DE, Formica RN, Nickerson P, Rush D, Fairchild RL, Poggio ED, et al. Adverse outcomes of tacrolimus withdrawal in immune-quiescent kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):3114–22.
17. Seo P. Mycophenolate: Overview of use and adverse effects in the treatment of rheumatic diseases [Internet]. Uptodate. 2018 [cited 2022 May 10]. p. 1–19. Available from: https://www.uptodate.com/contents/mycophenolate-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-rheumatic-diseases?search=Mycophenolate:%20Overview%20of%20use%20and%20adverse%20effects%20in%20the%20treatment%20of%20rheumatic%20diseases&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
18. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol*. 2019 Dec 1;32(6):851–70.

19. Leichtman AB. Balancing Efficacy and Toxicity in Kidney-Transplant Immunosuppression. Vol. 357, New England Journal of Medicine. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 2007 Dec.
20. Druml W, Druml C. Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation. *J Nephrol.* 2004 Jun;17(3):461–6.
21. Vernon G. Alexis Carrel: ‘father of transplant surgery’ and supporter of eugenics. *Br J Gen Pract.* 2019 Jul;69(684).
22. Alexis Carrel – Biographical - NobelPrize.org [Internet]. The Nobel Foundation. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1912/carrel/biographical/>
23. Laios K, Bontinis V, Bontinis A, Mavrommatis E, Lytsikas-Sarlis P, Tsoucalas G, et al. Mathieu Jaboulay (1860-1913) and His Innovations in Vascular and General Surgery. *Surg Innov.* 2020 Feb 1;27(1):120–3.
24. Bouchet A. The pioneers of vascular surgery in Lyon: M. Jaboulay, A. Carrel, E. Villard et R. Leriche. *Hist Sci Med.* 1994;28(3):223–38.
25. Winkler EA. Ernst Unger: a pioneer in modern surgery. *J Hist Med Allied Sci.* 1982 Jul;37(3):269–86.
26. Sheynkin Y, Baron P, Schulsinger D. Levi Jay Hammond and the First Human Organ Transplantations in 1911. *Transplantation.* 2016 Nov 1;100(11):2241–3.
27. Matevossian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J, et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int.* 2009 Dec;22(12):1132–9.
28. R.H. Lawler, Pioneer Of Kidney Transplants. The New York Times Archives [Internet]. 1982 [cited 2022 May 10]; Available from: <https://www.nytimes.com/1982/07/27/obituaries/rh-lawler-pioneer-of-kidney-transplants.html>
29. Starzl TE. The French Heritage in Clinical Kidney Transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 1993;7(2):65.
30. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc.* 1956 Jan 28;160(4):277–82.
31. McAlister V. Surgical Limits: The Life of Gordon Murray. *Can J Surg.* 2004 Oct;47(5):388–9.
32. Presidente da República. Constituição da República Federativa Do Brasil de 1988 [Internet]. 1988 [cited 2022 May 7]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
33. Presidente da República. Lei N. 8080/1990 [Internet]. 1990 [cited 2022 May 9]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
34. Medina-Pestana J, Galante N, Tedesco-Silva H, Harada K, Garcia V, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol.* 2011 Dec;33(4):472–84.
35. Barboza NAS, Rêgo TD de M, Barros T de MRRP. A história do SUS no Brasil e a política de saúde. *Brazilian Journal of Development.* 2020;6(11):84966–85.
36. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [Internet]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
37. Sistema Único de Saúde (SUS) | Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais [Internet]. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.saude.mg.gov.br/sus>

38. Soares L, Brito E, Magedanz L, França F, Araújo W, Galato D. Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29(1):1–15.
39. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. São Paulo ; 2021.
40. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med*. 2004 Feb 15;116(4):263–72.
41. Barret KE, Barman SM, Boittano S, Brooks HL. *Fisiologia Médica de Ganong*. Porto Alegre Rs: Mc Graw Hill; 2014.
42. Sandilands EA, Dhaun N, Dear JW, Webb DJ. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;76(4):504.
43. Buchkremer F, Segerer S. The 2009 and 2021 CKD-EPI Equations: A Graphical Analysis of the Effect of Refitting GFR Estimating Equations Without a Race Coefficient. *Kidney Medicine*. 2022 May 1;4(5):100448.
44. Ke C, Liang J, Liu M, Liu S, Wang C. Burden of chronic kidney disease and its risk-attributable burden in 137 low-and middle-income countries, 1990–2019: results from the global burden of disease study 2019. *BMC Nephrology*. 2022;23(1):1–12.
45. Flagg AJ. Chronic Renal Therapy. *Nurs Clin N Am*. 2018;53(4):511–9.
46. Rob CG, Richardson JS. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385(1786):10.
47. Gray J, Mizell J. Anatomy of the abdominal wall [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anatomy-of-the-abdominal-wall?search=peritoneum%20anatomy%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
48. Flávio R, Pecoits S, Ribeiro SC. Modalidades de terapia renal substitutiva: hemodiálise e diálise peritoneal. In: *Especialização em Nefrologia Multidisciplinar*. Maranhão; 2014. p. 1–49.
49. Nyekachi O, Fudu I. Care of Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 15;339(15):1054–62.
50. Cerdá J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. *Semin Dial*. 2009 Mar;22(2):114–22.
51. Sanders-Pinheiro H, Colugnati FAB, Marsicano EO, de Geest S, Medina JOP, Roza BA, et al. Prevalence and correlates of non-adherence to immunosuppressants and to health behaviours in patients after kidney transplantation in Brazil - the ADHERE BRAZIL multicentre study: a cross-sectional study protocol. *BMC Nephrol*. 2018 Feb 20;19(1):1–41.
52. Mathes T, Großpietsch K, Neugebauer EAM, Pieper D. Interventions to increase adherence in patients taking immunosuppressive drugs after kidney transplantation: a systematic review of controlled trials. *Syst Rev*. 2017 Nov 29;6(1).
53. Cascalho M, Platt JL. Xenotransplantation and other means of organ replacement. *Nat Rev Immunol*. 2001;1(2):154–60.
54. Platt JL. Kidney transplantation in adults : Xenotransplantation [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2022 May 10]. p. 1–17. Available from: https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-xenotransplantation?search=Kidney%20transplantation%20in%20adults%20:%20Xenotransplantation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

55. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes: Dados numéricos de doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período Janeiro/Setembro 2021. Vol. 3, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. 2021.
56. Woldemichael A, Berhanu E, Fritsch C, Satarino C, Demisse A. Psychological Well-Being of Living Kidney Donors and Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2021 Aug 1;19(8):779–87.
57. Salas MAP, Rodriguez-Abreu RD, Amaechi P, Rao V, Soliman K, Taber D. Clinical Outcomes of Older Kidney Transplant Recipients. *Am J Med Sci*. 2021 Aug 1;362(2):130–4.
58. Jamieson NJ, Hanson CS, Josephson MA, Gordon EJ, Craig JC, Halleck F, et al. Motivations, Challenges, and Attitudes to Self-management in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar 1;67(3):461–78.
59. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(34):4225–33.
60. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: An overview. *Am J Kidney Dis*. 2001;39(4):1–898.
61. Press RR, Ploeger BA, Hartigh J den, Straaten T van der, Pelt J van, Danhof M, et al. Explaining variability in tacrolimus pharmacokinetics to optimize early exposure in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2009 Apr;31(2):187–97.
62. Malhotra P. Immunology of Transplant Rejection [Internet]. *Medscape*. 2019 [cited 2022 May 7]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/432209-overview#a1>
63. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15;335(1):2–13.
64. Ionita IA, Ogasawara K, Gohh RY, Akhlaghi F. Pharmacokinetics of total and unbound prednisone and prednisolone in stable kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Ther Drug Monit*. 2014;36(4):448–55.
65. Howell M, Yeo R, Tong A, Craig JC, Howard K, Wong G. Completeness of reporting of adverse events in trials of maintenance immunosuppression in kidney transplantation: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Sep 1;32(9):1586–94.
66. Gago-Sánchez AI, Font P, Cárdenas M, Aumente MD, del Prado JR, Calleja MÁ. Real clinical impact of drug-drug interactions of immunosuppressants in transplant patients. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Dec 1;9(6).
67. Lehner LJ, Staeck O, Halleck F, Liefeldt L, Bamoulid J, Budde K. Need for optimized immunosuppression in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Oct 1;29(4):237–9.
68. Hilal-Dandan R, Brunton L. *Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman*. 2nd ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill; 2015. 2295 p.
69. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity – What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Jan 1;27(1):56.
70. Xia T, Zhu S, Wen Y, Gao S, Li M, Tao X, et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Feb 28;12:417–28.

71. Oliveira TB, Sampaio VC, Caramori ML, Svartman FM, Alves PH. Incidência de reações adversas associadas ao uso de inibidores de calcineurina em pacientes submetidos ao transplante pulmonar. *Clinical and Biomedical Research*. 2022;42(1).
72. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562–75.
73. Hardinger K. Cyclosporine and tacrolimus nephrotoxicity [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cyclosporine-and-tacrolimus-nephrotoxicity?search=Cyclosporine%20and%20tacrolimus%20nephrotoxicity&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
74. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient. *Front Med*. 2018;5(261):1–23.
75. Soares LS da S, de Brito ES, da Silva EV, Galato D. Eventos adversos relacionados ao uso de imunossupressores em pacientes transplantados. *Boletim Farmacoterapêutica*. 2019;23(3):11–7.
76. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, et al. Switching STudy of Kidney TRansplant PATients with Tremor to LCP-TacrO (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clinical Transplant*. 2015 Sep 1;29(9):796.
77. Zafar SY, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy After Solid Organ Transplantation: An Overview. *Oncologist*. 2008;13(7):769–78.
78. Hou YC, Chang YC, Luo HL, Lu KC, Chiang PH. Effect of mechanistic target of rapamycin inhibitors on postrenal transplantation malignancy: A nationwide cohort study. *Cancer Med*. 2018 Sep 1;7(9):4296.
79. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015 May 1;4(9):1448.
80. DynaMed | EBSCO [Internet]. [cited 2022 May 7]. Available from: <https://www.ebsco.com/pt/produtos/dynamed>
81. Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C, et al. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. *Drug Saf*. 2019;(0123456789).
82. Fishman JA. Infection in the solid organ transplant recipient. UpToDate. 2022.
83. Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2009 Jun;11(3):195–202.
84. Karadkhele G, Hogan J, Magua W, Zhang W, Badell IR, Mehta A, et al. CMV high-risk status and posttransplant outcomes in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am J Transplant*. 2020 Jan 1;21(1):208–21.
85. Martinez Cantarin MP. Diabetes in Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021 Nov;28(6):596–605.
86. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:209–17.
87. Lamarche C, Orio J, Collette S, Sénécal L, Hébert MJ, Renoult É, et al. BK Polyomavirus and the Transplanted Kidney: Immunopathology and Therapeutic Approaches. *Transplantation*. 2016 Nov 1;100(11):2276–87.

88. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective Study of Polyomavirus Type BK Replication and Nephropathy in Renal-Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):488–96.
89. Fishman JA. BK Virus Nephropathy — Polyomavirus Adding Insult to Injury. *N Engl J Med*. 2002 Oct 7;347(7):527–30.
90. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1143–57.
91. Limaye A, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: BK polyomavirus-associated nephropathy [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-bk-polyomavirus-associated-nephropathy?search=Kidney%20transplantation%20in%20adults:%20BK%20polyoma%20virus-associated%20nephropathy%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
92. Papotti B, Marchi C, Adorni MP, Potì F. Drug-drug interactions in polypharmacy patients: The impact of renal impairment. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2(10020):1–9.
93. IBM Watson Health Products: Please Login [Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
94. Lexicomp® Drug Interactions - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Mar 4]. Available from: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
95. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Roland R, van Dijk JP, Groothoff JW. Impact of personality and psychological distress on health-related quality of life in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2010;23(5):484–92.
96. Garcia MLP, Souza ÂMA e, Holanda TC. Intervenção psicológica em uma unidade de transplante renal de um hospital universitário. *Psicol cienc prof*. 2005;25(3):472–83.
97. Inácio LA, Montezeli JH, Sade PMC, Caveião C, Hey AP. Atuação do enfermeiro nas orientações de alta ao paciente pós-transplante renal. *Revista de Enfermagem da UFSM*. 2014 Aug 27;4(2):323–31.
98. Oliveira FRP de, Magalhães VP, Cavalcante RMDA, Martins BCC, Guedes MM, Fonteles MMDF, et al. Acompanhamento farmacoterapêutico em unidade de internação pós-transplante: descrição e análise. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2019 Feb 19;16.
99. de Pasquale C, Luisa Pistorio M, Veroux M, Indelicato L, Biffa G, Bennardi N, et al. Psychological and psychopathological aspects of kidney transplantation: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2020;11:1–106.
100. CKD-EPI Equations for Glomerular Filtration Rate (GFR) - MDCalc [Internet]. [cited 2022 May 30]. Available from: <https://www.mdcalc.com/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>
101. Machado EL, Cherchiglia ML, de Assis Acúrcio F. Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG, Brasil), 2000-2005. *Ciênc saúde coletiva*. 2011 Mar;16(3):1981–92.
102. Ribeiro MV, Zanesco C, Berlezi GF, de Resende e Silva DT. Perfil e desfecho clínico de pacientes transplantados renais em um serviço especializado: Desfechos de um projeto de extensão. *Revista de Extensão e Cultura*. 2018;2(2):19–30.

103. de Vasconcelos Torres G, Oliveira De Mendonça AE, Amorim IG, Marinho De Oliveira IC, Assis R, Dantas N, et al. Perfil de pacientes em lista de espera para transplante renal. *Revista de Enfermagem da UFSM*. 2013 Mar 12;3(0):700–8.
104. Luvisotto MM, Carvalho R de, Galdeano LE. Transplante renal: diagnósticos e intervenções de enfermagem de pacientes no pós-operatório imediato. *Einstein (São Paulo)*. 2007;5(2):117–22.
105. Mota LS, Oliveira CMC de, Pinheiro FML, Santos LC de O, Nóbrega DG, Fernandes PF, et al. Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil. *J Bras Nefrol*. 2016 Jul 1;38(3):334–43.
106. Taminato M, Fram D, Grothe C, Floriano Pereira RR, Belasco A, Barbosa D. Prevalence of infection in kidney transplantation from living versus deceased donor: systematic review and meta-analysis. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2015;49(3):502–7.
107. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. *JAMA*. 2005 Dec 7;294(21):2726–33.
108. Nitsch D. Is there a difference in metabolic burden between men and women? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014 Jun 1;29(6):1110–2.
109. Aiyangar A, Rajput P, Shah B v. Mycophenolate induced diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:192–4.
110. Mycophenolate mofetil Side Effects: Common, Severe, Long Term - *Drugs.com* [Internet]. [cited 2022 May 1]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/mycophenolate-mofetil-side-effects.html>
111. Coste JF, Vuiblet V, Moustapha B, Bouin A, Lavaud S, Toupance O, et al. Microbiological Diagnosis of Severe Diarrhea in Kidney Transplant Recipients by Use of Multiplex PCR Assays. *J Clin Microbiol*. 2013 Jun;51(6):1841–9.
112. Hardinger K, Magee CC. Pharmacology of cyclosporine and tacrolimus. [Internet]. *UpToDate*. 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-cyclosporine-and-tacrolimus?search=Pharmacology%20of%20cyclosporine%20and%20tacrolimus.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
113. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs*. 2020 Feb 1;44(2):140–52.
114. G J Gijsen Erasmus MC VM, Dubé MP, MGJ Gijsen V, Madadi P, Hesselink DA, Koren G, et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity and genetic variability: A review. *Ann Transplant*. 2012 Jun;17(2):111–21.
115. Manfro RC. Management of chronic allograft nephropathy. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):485–92.
116. Nikoueinejad H, Soleimani A, Mirshafiey A, Amirzargar A, Sarrafnejad A, Kamkar I, et al. Conversion of calcineurin inhibitors with mammalian target of rapamycin inhibitors after kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2013 Feb;11(1):12–6.
117. Oliveira NI, Harada KM, Spinelli GA, Park SI, Sampaio ELM, Felipe CR, et al. Eficácia, tolerabilidade e segurança do uso do sirolimo após o transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2009 Dec;31(4):258–68.
118. Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int*. 2012;25:592–602.

119. Stasko T, Hanlon A. Epidemiology and Risk Factors for Skin Cancer in Solid Organ Transplant Recipients [Internet]. UpToDate. 2021. p. 1–41. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-skin-cancer-in-solid-organ-transplant-recipients>
120. Szepietowski JC, Reich A, Nowicka D, Węglowska J, Szepietowski T. Sun protection in renal transplant recipients: Urgent need for education. *Dermatology*. 2005;211(2):93–7.
121. Cervera C, Gurguí M, Lumbreras C. Factores de riesgo de la enfermedad por citomegalovirus en el receptor de un trasplante de órgano sólido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011 Dec 1;29(56):11–7.
122. Muñoz P, Fernández NS, Fariñas MC. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar 1;30(2):10–8.
123. Shen CL, Wu BS, Lien TJ, Yang AH, Yang CY. BK Polyomavirus Nephropathy in Kidney Transplantation: Balancing Rejection and Infection. *Viruses*. 2021;13.
124. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Oct 21;10.
125. Chandra A, Midtvedt K, Åsberg A, Eide IA. Immunosuppression and reproductive health after kidney transplantation. *Transplantation*. 2019 Nov 1;103(11):325–33.
126. Conitec. Relatório de recomendação: Imunossupressão no transplante renal. 2020;1–50.
127. Zwart TC, Guchelaar HJ, van der Boog PJM, Swen JJ, van Gelder T, de Fijter JW, et al. Model-informed precision dosing to optimise immunosuppressive therapy in renal transplantation. *Drug Discov Today*. 2021 Nov 1;26(11):2527–46.
128. Leite RF, Silva ACM, de Oliveira PC, da Silva LMG, de Abreu Pestana JM, Schirmer J, et al. Mensuração da adesão aos medicamentos imunossupressores em receptores de transplante renal. *Acta Paul Enferm*. 2018 Jan 1;31(5):489–96.

ANEXOS

APROVAÇÃO DO CEP

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Serviços farmacêuticos em pacientes com doenças renais atendidos na unidade de transplante de um hospital universitário do Distrito Federal

Pesquisador: Dayani Galato

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02637918.0.0000.8093

Instituição Proponente: Faculdade de Ceilândia - FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Segue o relatório parcial da pesquisa.

Data do Envio: 11/11/2019

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.718.219

Apresentação da Notificação:

Trata a presente notificação do envio de Relatório Parcial de Pesquisa.

Objetivo da Notificação:

Envio do relatório parcial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O relatório apresenta dados coletados e uma análise descritiva dos participantes e procedimentos aplicados obtidos na primeira etapa da pesquisa.

Não houve alteração na equipe de pesquisa.

A segunda etapa da pesquisa foi iniciada em outubro/2019 e corre dentro dos prazos

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66

Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA)

CEP: 72.220-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-8434

E-mail: cep.fce@gmail.com

**UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.718.219

estabelecidos pelo cronograma inicialmente proposto.

Houve uma devolução dos dados da primeira etapa à equipe multidisciplinar e os resultados parciais foram apresentados em eventos científicos da área. A realização da "primeira etapa incentivou mudanças de conduta e subsidiou a abordagem direta ao paciente que ocorre na segunda etapa, ainda em curso. Nesta segunda etapa está prevista conversas periódicas e apresentação dos dados do piloto junto a equipe clínica. Também está sendo previsto um evento com pacientes para o próximo ano com vista a informar dos achados do estudo, além de medidas de autocuidado".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentado adequadamente.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Relatório parcial aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Relatório parcial aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	relatorio_parcial_nov_2019.doc	11/11/2019 15:22:41	Dayani Galato	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.718.219

BRASILIA, 21 de Novembro de 2019

Assinado por:
Danielle Kaiser de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com