

Nível Sérico dos Imunossupressores como Marcador de Efetividade da Educação farmacêutica no Transplante de Órgãos Sólidos

Thayse Ventura Luz^{1*} , Paola Hoff Alves¹ , Camila Silva Muneretto¹ 

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre  – Porto Alegre (RS), Brasil.

*Autora correspondente: thayseventura@hotmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido Jul. 23, 2023 | Aceito: Jan. 30, 2024

RESUMO

Os indivíduos acometidos por doenças graves que comprometem algum órgão específico, muitas vezes, necessitam do transplante de órgãos sólidos. A terapia imunossupressora e a adesão ao tratamento medicamentoso influenciam nos desfechos clínicos positivos, como aumento da sobrevida do enxerto e melhora na qualidade de vida. Diante disso, a atuação do farmacêutico clínico a nível hospitalar e ambulatorial mediante acompanhamento farmacoterapêutico propicia a otimização do tratamento pós-transplante. **Objetivos:** Avaliar o reflexo da educação farmacêutica, bem como o acompanhamento farmacoterapêutico na adequação do nível sérico dos inibidores de calcineurina em pacientes receptores de órgãos sólidos. **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo com pacientes adultos transplantados hepático e pulmonar em uso de inibidores de calcineurina. O índice de variação foi utilizado para avaliar a adequação do nível sérico em três períodos distintos. **Resultados:** Foram incluídos 64 pacientes no estudo, sendo 45 transplantes hepáticos e 19 pulmonares. Em análise de subgrupo, cerca de 50% da população não apresentou conformidade do nível sérico na primeira consulta pós-alta. Após um ano do procedimento cirúrgico e dos diferentes acompanhamentos ambulatoriais, o nível sérico alvo alcançou 63,16% no transplante hepático e 77,78% no transplante pulmonar. **Conclusão:** A importância da atuação do farmacêutico clínico baseia-se no reflexo obtido na adequação e conformidade dos níveis séricos dos inibidores de calcineurina, de forma não exclusiva aos dados iniciais avaliados no hospital no período imediato, mas principalmente no seguimento farmacoterapêutico realizado de modo ambulatorial, em que observamos um valor mais expressivo.

Descritores: Transplante de Fígado; Transplante de Pulmão; Adesão à Medicação; Terapia de Imunossupressão; Atenção Farmacêutica.

Serum Level of Immunosuppressants as a Marker of Effectiveness of Pharmaceutical Education in Solid Organs Transplantation

ABSTRACT

Solid organ transplantation promotes an increase in the quality of life of those with diseases that compromise the functioning of a specific organ, maximizing graft survival and reducing the need for retransplantation is essential. Post-transplant medication adherence is one of the factors that influence positive clinical outcomes, with this, the importance of pharmacotherapeutic follow-up at the hospital and outpatient level with the clinical pharmacist is addressed. **Objectives:** To verify the impact of pharmacotherapeutic guidance and follow-up on the compliance of serum levels of calcineurin inhibitors in lung and liver transplant patients. **Methods:** Descriptive and retrospective study with adult liver and lung transplant patients using calcineurin inhibitors, aged over 18 years, between 2018 and 2020. The variation index was calculated through the mean and standard deviation of serum levels collected during the index hospitalization, being used to assess the adequacy of serum levels in three different periods. **Results:** A total of 84 patients were transplanted, including 64 patients (45 liver transplants and 19 lung transplants). In a subgroup analysis, 42.22% of the liver patients and 47.37% of the lung transplant recipients did not have the same serum level in the first post-discharge consultation. After 1 year of transplantation and differentiated outpatient follow-ups, the target serum levels were reached in 63.16% and 77.78% of the studied populations, respectively. **Conclusion:** The importance of clinical action was demonstrated from the reflection obtained on the adequacy and conformity of serum levels of calcineurin inhibitors, not only at the hospital level but mainly on the pharmacotherapeutic follow-up carried out on an outpatient basis, in which we observed a more expressive value.

Descriptors: Liver Transplant; Lung Transplant; Adherence to Medication; Immunosuppression Therapy; Pharmaceutical Attention.

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos sólidos (TOS) evoluiu, a partir da década de 1980, para uma alternativa terapêutica segura e eficaz destinada àqueles pacientes com um agravo significativo da sua condição clínica ou falência de órgãos em estágio avançado.^{1,2,3} O desenvolvimento científico e técnico do procedimento associado ao surgimento de novas opções farmacológicas foram fatores determinantes para o sucesso no TOS.⁴ No decorrer da sua ascensão, a doação de órgãos e o transplante viabilizaram para a sociedade uma nova possibilidade de retornar às suas atividades diárias por meio da melhora na qualidade de vida e o aumento da sobrevida daqueles com doenças que comprometem o funcionamento de algum órgão específico.⁵

O acesso aos serviços de transplante é agravado por desafios na infraestrutura do Sistema Único de Saúde (SUS) e na disposição geográfica da oferta dos órgãos, os quais são cada vez mais precários, resultando no aumento na lista de espera.⁶ De acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, durante o ano de 2022 o estado do Rio Grande do Sul evidenciou o ingresso de 261 pacientes na lista para transplante hepático (TxH), sendo que 47 faleceram aguardando o procedimento; enquanto o transplante pulmonar (TxP) teve um acréscimo de 48 pessoas, com 17 pacientes evoluindo a óbito durante a espera.⁷ À vista disso, estratégias devem ser elaboradas para prolongar a sobrevida do enxerto, reduzindo assim a necessidade de um novo procedimento cirúrgico. Desse modo, é possível melhorar a qualidade de vida do paciente, bem como impactar no tempo de espera daqueles que aguardam por um transplante.⁸

A melhora nas taxas de sobrevida pós-transplante tem sido associada a maior eficácia da terapia imunossupressora, bem como à adesão medicamentosa que permite a constância do nível sérico (NS) do Tacrolimo (TAC) ou Ciclosporina (CSA) dentro do índice terapêutico desejado. Sendo possível reduzir ou evitar os níveis subterapêuticos, associados a episódios de rejeição aguda até perda do enxerto, e supraterapêuticos, relacionados à neurotoxicidade, eventos cardiovasculares e insuficiência renal aguda.^{9,10,11,12}

Nesse sentido, o acompanhamento farmacoterapêutico se destaca como estratégia essencial para aprimorar a adesão medicamentosa, seja mitigando a falta de adesão ou minimizando oscilações nos níveis séricos.¹³ Estima-se que a prevalência da má adesão varia de 20% a 50%, ocasionando um risco três vezes maior de rejeição aguda tardia e sete vezes maior de falha do enxerto¹⁴. Entretanto, mensurar o impacto da efetividade da intervenção farmacêutica é um desafio. No momento da alta, existem variáveis que influenciam na compreensão do paciente e da sua rede de apoio às orientações referentes ao seu plano terapêutico, como a diversidade de informações fornecidas pelos diferentes profissionais que o acompanham, o estresse pós-cirúrgico, além da capacidade cognitiva e psicológica. Diante disso, o estudo objetiva como desfecho primário a avaliação do reflexo da educação e acompanhamento farmacêutico pós-alta na adequação do nível sérico dos inibidores de calcineurina em pacientes transplantados pulmonares e hepáticos na primeira consulta pós-alta, no trigésimo dia pós-alta e um ano pós-transplante.

MÉTODO

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo desenvolvido em um hospital universitário de Porto Alegre, com pacientes adultos transplantados hepático e pulmonar entre o período de 2018 a 2020.

População

Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, transplantados hepático e pulmonar, em uso de inibidores de calcineurina (ICN) – Tacrolimo ou Ciclosporina; sendo excluídos aqueles com reinternações antes de completar os 30 dias pós-transplante, pacientes transplantados de outros órgãos e aqueles que evoluíram para óbito na internação índice. Os dados foram coletados e estratificados durante os meses de agosto a dezembro de 2021.

A educação farmacêutica faz parte da rotina do serviço de farmácia clínica e é realizada na internação índice com todos os pacientes receptores de órgãos sólidos. Ao receber alta, os pacientes são orientados com materiais educativos e tabelas com o esquema posológico, visando melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso. Os pacientes do transplante pulmonar recebem seguimento farmacoterapêutico no ambulatório com a equipe multiprofissional (equipe médica, farmacêutica e enfermeira), enquanto o transplante hepático segue o acompanhamento ambulatorial somente com a equipe médica.

Tamanho amostral

A coleta abrangeu os dados de 84 pacientes, sendo 59 transplantados hepáticos e 25 pulmonares. Posteriormente, foi realizada a estratificação e avaliação de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, compreendendo ao final uma amostra de conveniência de 64 receptores (45 transplantados hepáticos e 19 pulmonares).

Variáveis

As variáveis foram obtidas exclusivamente mediante análise direta dos prontuários eletrônicos. A partir disso, os seguintes parâmetros foram avaliados: dados demográficos (sexo, data de nascimento e escolaridade), doença de base (indicação do transplante), data do transplante, valores de nível sérico de TAC/CSA durante a internação, na primeira consulta ambulatorial pós-alta, 30 dias pós-alta e um ano após o transplante. A polifarmácia e o uso concomitante de medicamentos indutores ou inibidores da CYP3A4 foram avaliados por meio da prescrição de alta.

Viés

Uma das principais limitações do estudo é o tamanho amostral. Devido ao contexto do acompanhamento dos pacientes pós-transplante, poderá ser considerado um viés para análises com testes estatísticos de correlação entre os grupos. Desse modo, optou-se por analisar os dados de forma descritiva em amostra por conveniência de ambos os grupos.

Além disso, destaca-se a individualização das avaliações clínicas referentes à definição do nível sérico alvo da imunossupressão para cada paciente como um potencial viés observado no decorrer do estudo, devido à dificuldade no estabelecimento de padrões gerais de controle e adaptação da imunossupressão.

Sendo assim, foi necessário a utilização do índice de variação do nível sérico para cada paciente como parâmetro para avaliar a conformidade ao longo do acompanhamento pós-alta. Assim, a variabilidade intrapaciente associada aos determinantes não-modificáveis e pouco modificáveis, considerados fontes de viés no nível sérico, foi minimizada.

No intuito de atenuar o viés da seleção e reduzir equívocos na coleta das informações, foi realizada dupla checagem dos dados estratificados por farmacêuticos diferentes.

Métodos estatísticos

Os dados coletados foram armazenados em banco eletrônico no *software* Microsoft Excel® e a análise descritiva foi realizada no programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 18.0.

As variáveis categóricas, como idade, sexo, escolaridade, motivo do TxH e TxP foram apresentadas em frequência absoluta (n) e relativa (%). Enquanto o número de dias internados, os medicamentos na alta hospitalar e o índice de variação do nível sérico foram calculados por meio da média e desvio padrão dos níveis séricos coletados durante a internação índice de cada paciente. A conformidade do nível sérico na primeira consulta ambulatorial e no trigésimo dia pós-alta foi analisada a partir do índice de variação individual para cada paciente, tendo sido considerados conforme os valores dentro do desvio padrão.

Além disso, foram considerados medicamentos interferentes no nível sérico dos ICN quando em uso concomitante com medicamentos indutores ou inibidores da CYP3A4, sendo eles: Rifampicina, Isoniazida, Anlodipino, derivados azólicos e Carbamazepina. A análise descritiva desse dado foi apresentada em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde do hospital universitário, sob identificação 2021-0507. Os dados foram coletados após aprovação, seguindo a Lei Geral de Proteção de Dados. Foi autorizada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por utilizar apenas banco de dados anônimos com coleta de registros informatizados. Os autores declaram não apresentar conflito de interesse.

RESULTADOS

No período do estudo, foram transplantados um total de 84 pacientes, sendo 59 hepáticos e 25 pulmonares. Desses, 64 pacientes foram incluídos (45 transplantes hepáticos e 19 pulmonares) devido à adequação aos critérios de inclusão e exclusão. As características demográficas da população estão detalhadas na Tabela 1.

A adequação quanto ao nível sérico de ICN de ambos os grupos está representada de acordo com a conformidade do NS na 1ª consulta ambulatorial, 30 dias pós-alta e 1 ano pós-transplante, a média de internação, o número de medicamentos na alta e o uso concomitante de medicamentos interferentes estão descritos na Tabela 2.

Na tentativa de avaliar a influência do acompanhamento ambulatorial, foi realizada uma análise descritiva no subgrupo daqueles pacientes que não apresentaram os níveis séricos conformes na primeira consulta pós-alta. O NS da população não-conforme na primeira consulta foi analisado após um ano de transplante, sendo os resultados demonstrados na Tabela 3.

Para analisar a influência do uso concomitante de medicamentos indutores ou inibidores da CYP3A4, foi realizada a média do NS dos pacientes no momento da alta, 30 dias pós-alta e um ano pós-transplante. Os dados foram apresentados na Tabela 4.

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes transplantados hepáticos e pulmonares (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS agosto a dezembro de 2021).

	Transplante hepático		Transplante pulmonar	
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)
Idade (anos)				
18 – 30	5	11,11	5	26,32
31 – 50	11	24,44	2	10,53
> 51	29	64,45	12	63,15
Sexo				
Feminino	22	48,89	7	36,85
Masculino	23	51,11	12	63,15
Escolaridade				
Analfabeto	1	2,22	-	-
1º grau incompleto	14	31,11	8	42,10
1º grau completo	5	11,11	3	15,79
2º grau incompleto	3	6,67	-	-
2º grau completo	11	24,44	5	26,32
Superior	10	22,22	3	15,79
Motivo do TxH	n	Frequência (%)		
Cirrose por HCV + CHC	18	40,00		
Cirrose por HBV + CHC	2	4,44		
Cirrose por DHGNA	8	17,79		
Cirrose por CEP	4	8,89		
Cirrose por álcool	2	4,44		
Insuficiência hepática aguda grave	5	11,11		
Outros	6	13,33		
Motivo do TxP			n	Frequência (%)
DPOC			8	42,11
Fibrose pulmonar idiopática			5	26,31
Fibrose cística			3	15,79
Outros			3	15,79

TxH (Transplante hepático); HCV (Vírus da Hepatite C); HBV (Vírus da Hepatite B); CHC (Carcinoma hepatocelular); DHGNA (Doença hepática gordurosa não alcoólica); CEP (Colangite esclerosante primária); TxP (Transplante pulmonar); DPOC (Doença pulmonar obstrutiva crônica).

Tabela 2. Descrição dos parâmetros avaliados na população (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS – agosto a dezembro de 2021).

	Transplante hepático		Transplante pulmonar	
	Média ± DP		Média ± DP	
Internação (dias)	20,50 ± 20,54		22,50 ± 22,06	
Medicamentos na alta	7,00 ± 2,59		8,50 ± 2,96	
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)
Uso concomitante de medicamentos interferentes	25	55,56	6	31,58
Conformidade NS: 1ª consulta ambulatorial	26	57,78	9	47,37
Conformidade NS: 30 dias pós-alta	23	51,11	8	42,11
Conformidade NS: 1 ano pós- transplante	20	44,44	12	63,16

DP (Desvio padrão); NS (Nível sérico).

Tabela 3. Adequação do NS após 1 ano no subgrupo não conforme na 1ª consulta pós-alta (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS – agosto a dezembro de 2021).

	1ª consulta pós- alta		1 ano pós-transplante	
	n	NS não conforme (%)	n	NS no alvo (%)
Transplante hepático	19	42,22%	12	63,16%
Transplante pulmonar	9	47,37%	7	77,78%

NS (Nível sérico).

Tabela 4. Nível sérico médio dos pacientes transplantados em 3 momentos (alta, 30 dias pós-alta e 1 ano pós-transplante) (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS – agosto a dezembro de 2021).

	Nível sérico médio			
	Medicamentos interferentes na alta (%)	Alta	30 dias pós-alta	1 ano pós- transplante
Transplante hepático	55,56%	6,85	8,20	6,35
Transplante pulmonar	31,58%	8,10	8,35	7,75

DISCUSSÃO

Segundo a diretriz clínica europeia, a oscilação dos níveis séricos dos imunossuppressores, seja por má adesão, fatores genéticos ou clínicos, têm importante impacto nos desfechos negativos associados ao transplante, principalmente nos primeiros meses. Tal variabilidade intrapaciente pode estar associada a determinantes não-modificáveis, como os fatores genéticos, associados aos polimorfismos na CYP3A4. Além dos fatores pouco modificáveis, como os clínicos, relacionados à hipoalbuminemia, insuficiência renal, anemia, entre outros, é crucial destacar a má adesão, que é um fator modificável e pode ser abordado e prevenido em colaboração com a equipe de saúde.¹⁵

Dentre os fatores relacionados à variação sérica do imunossupressor, destaca-se o grande número de interações medicamentosas, em especial a alteração da farmacocinética dos inibidores de calcineurina causada pelos inibidores ou indutores da CYP3A4, visto que são substratos da enzima, podendo causar níveis subterapêuticos ou supraterapêuticos, influenciando diretamente na função do enxerto.¹⁶ No presente estudo, no momento da alta, identificamos o uso concomitante de medicamentos inibidores da CYP3A4 (Anlodipino e derivados azólicos) no transplante hepático, em torno de 56%, e no transplante pulmonar, cerca de 32%. Mesmo com essa potencial interação medicamentosa podendo levar a valores superestimados na alta, observou-se que os níveis séricos foram mais baixos quando comparados aos dados do trigésimo dia pós-alta e um ano pós-transplante, conforme demonstrado na Tabela 4, comprovando a janela de oportunidade de otimização da terapia com o seguimento destes pacientes. O expressivo uso nos pacientes transplantados hepáticos, quando comparados ao transplante pulmonar, pode estar relacionado a comorbidades prévias ao transplante, como a hipertensão arterial e a necessidade de substituição terapêutica do anti-hipertensivo em acordo com a clínica pós-transplante. O uso de derivados azólicos é feito com diferentes abordagens nos diferentes transplantes. Nos casos de transplante hepático com múltiplas intervenções abdominais no pós-operatório, o uso de Fluconazol é sugerido na suspeita de infecção intra-abdominal. No transplante pulmonar, o uso de Voriconazol faz parte do protocolo de profilaxia de aspergilose para pacientes com risco. Em algumas situações especiais, o Fluconazol pode ser usado como estratégia de interação intencional para aqueles com dificuldade de alcançar a faixa terapêutica desejada.

Entende-se por população mais vulnerável e suscetível à não adesão aquelas com determinadas características sociodemográficas, como pacientes adolescentes ou idosos, com falta de suporte social, baixo grau de escolaridade, baixa renda familiar, além daqueles com estilo de vida ocupado.^{15,17} Dentre os parâmetros avaliados, o estudo identificou alta prevalência de pacientes com o primeiro grau incompleto em ambos os grupos de pacientes, bem como predomínio de uma população acima de 51 anos. O entendimento desses dados torna-se importante no contexto de avaliação de fatores modificáveis *versus* não-modificáveis, relacionados à conformidade dos níveis séricos dos inibidores de calcineurina nos pacientes TxH e TxP.

Sabe-se que as doenças hepáticas e pulmonares incluídas como indicação para transplante acometem indivíduos de diferentes idades. De acordo com a literatura, percebe-se um predomínio de pacientes transplantados do sexo masculino e com idade superior a 50 anos, independentemente do tipo de órgão transplantado, fígado ou pulmão.^{18,19} Nesta análise foi identificada prevalência de pacientes transplantados hepáticos acima de 51 anos, sendo a cirrose pelo vírus da Hepatite C a principal doença de base. Tal dado poderia ser justificado pela inovação no tratamento farmacológico do HCV, assim como no investimento para o acesso ao tratamento universal dos portadores, refletindo no prolongamento da qualidade de vida destes pacientes. No entanto, essa vantagem pode não se refletir no grupo TxP devido ao prolongado tempo de espera na fila do transplante, agravamento das condições clínicas e desafios no manejo de doenças pulmonares mais graves. Isso, juntamente às dificuldades no acesso e no uso correto dos dispositivos inalatórios, pode vir a justificar um transplante pulmonar mais tardio.

A imunossupressão é um dos principais pilares no paciente pós-transplante. Entretanto, a complexidade da farmacoterapia, a longa duração do tratamento, o número de medicamentos novos na rotina e os múltiplos esquemas posológicos tornam-se fatores que interferem na adesão ao tratamento. A polifarmácia é comum nesse perfil de pacientes, pois além dos imunossuppressores, que visam evitar a rejeição do enxerto, faz-se necessário o uso de medicamentos para profilaxias e tratamentos de comorbidades prévias ou adquiridas após o transplante.^{15,20} Asavakarn *et al*, em estudo prospectivo, determinaram a média de medicamentos utilizados pelos pacientes transplantados hepáticos durante o período de 2012 a 2014, em que foi identificado que a maioria apresentou cerca de 8,55 (DP=3,5) medicamentos no momento da alta.²¹ Esse dado reforçou a importância do ensino pela equipe multiprofissional, e o resultado foi avaliado por meio da diminuição dos problemas relacionados a medicamentos. De modo semelhante, este estudo evidenciou que o grupo TxH apresentou cerca de sete medicamentos no momento da alta, enquanto o grupo TxP apresentou aproximadamente nove medicamentos. Os dados encontrados indicam que o tratamento-base oferecido aos pacientes transplantados hepáticos e pulmonares se assemelha ao preconizado em outros centros transplantadores. Em contrapartida, observou-se que pacientes pós-TxP possuem uma farmacoterapia mais robusta, justificada pela necessidade de profilaxia mais agressiva, devido à maior imunossupressão, bem como a continuidade de terapias farmacológicas pré-existentes ao transplante. A exemplo, aqueles que transplantam por fibrose cística e necessitam dar continuidade à farmacoterapia para o manejo das comorbidades relacionadas à doença de base, como a insuficiência pancreática exócrina, entre outros.

Estudos demonstram que a não adesão à farmacoterapia está relacionada à alta incidência de rejeição aguda tardia e perda do enxerto.^{10,12} Em pacientes adultos transplantados de fígado, as taxas relatadas de não adesão variam de 15% a 40%.²¹ Já em pacientes adultos transplantados de pulmão, uma revisão sistemática evidenciou taxas que variam de 2,3% a 72,2%.²² Diante disso, a assistência envolvendo a equipe multidisciplinar é estratégia-chave para reduzir as taxas de não adesão.

Já é sabido que o envolvimento do farmacêutico clínico no atendimento ao paciente transplantado promove melhora da adesão ao tratamento.²³ A atuação vai desde o fornecimento de informações detalhadas sobre cada medicamento, em busca de promover a educação do paciente e dos familiares no acesso, até o planejamento da rotina de organização diária do paciente.²¹ Duwez *et al* mostraram que a educação repetida proporcionou um efeito positivo durante o primeiro ano pós- transplante, melhorando a compreensão e o domínio do paciente em relação ao seu próprio tratamento.²⁴ Visto a importância da educação do paciente e a influência do uso adequado dos medicamentos no pós-transplante de órgãos sólidos, em geral, este estudo buscou verificar o reflexo da orientação e do seguimento farmacoterapêutico na conformidade do nível sérico dos inibidores de calcineurina, uma vez já demonstrado a relação prévia bem estabelecida entre adesão e variabilidade do NS.

Assim, ao avaliar a conformidade do nível sérico na primeira consulta ambulatorial, somente metade dos pacientes possuíam imunossupressão em alvo terapêutico adequado, conforme apresentado na tabela 2. Esse dado sugere que, no momento da alta, variáveis como a quantidade considerável de informações fornecidas por diferentes profissionais, o estresse pós-cirúrgico e as habilidades cognitivas e psicológicas podem afetar a compreensão dos cuidados iniciais após o transplante. Isso destaca, mais uma vez, a importância de um acompanhamento e educação continuada.

Schuh *et al* em estudo publicado em 2018 com população semelhante à presente casuística, demonstraram que 79,7% dos pacientes pós-transplante de fígado apresentaram um aumento dos níveis terapêuticos de Tacrolimo após consulta com farmacêutico.²³ De encontro com esse dado, outro estudo que abordou o tema sugeriu que os níveis séricos de medicamentos imunossupressores são mais propensos a serem alcançados em pacientes que recebem a assistência de um farmacêutico clínico em sua equipe de transplante.²⁵ Na busca de evidenciar essa tendência neste estudo, conforme demonstrado na Tabela 3, a adequação do nível sérico na primeira consulta pós-alta foi semelhante no grupo TxH e TxP. Este dado pode ser justificado pela equidade na atenção farmacêutica intra-hospitalar fornecida, bem como a influência dos fatores, previamente citados, que comprometem o entendimento das informações na alta. Em contrapartida, após um ano de acompanhamentos ambulatoriais, observou-se que o subgrupo TxP, ao qual recebeu seguimento farmacoterapêutico especializado com o farmacêutico clínico, apresentou um expressivo aumento nos valores de níveis séricos dentro da janela terapêutica alvo. Tal dado reforça a importância da atuação farmacêutica junto à equipe multidisciplinar na busca de promover menor variabilidade dos níveis séricos dos imunossupressores e, conseqüentemente, melhores desfechos clínicos.

Como limitações, destaca-se o baixo número de pacientes entre os grupos e os diferentes acompanhamentos ambulatoriais pós-alta. Além disso, por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível a aplicação de ferramentas qualitativas que avaliassem a adesão medicamentosa na população acompanhada de forma ambulatorial pelo farmacêutico, para que a análise se tornasse mais robusta. Apesar disso, os resultados deste trabalho reforçam a importância da atuação multidisciplinar no transplante de órgãos sólidos, principalmente a contribuição do farmacêutico clínico na adequação do nível sérico dentro dos parâmetros alvo, no entendimento do paciente ao tratamento proposto e, por conseguinte, na adesão à farmacoterapia.

CONCLUSÃO

A adesão ao tratamento medicamentoso promove um aumento na qualidade de vida dos pacientes receptores de órgãos sólidos ao prevenir desfechos clínicos negativos. A atuação do farmacêutico clínico junto à equipe multiprofissional vem crescendo e se destacando a cada dia, permitindo melhor otimização da farmacoterapia para os pacientes, bem como maior conhecimento e entendimento acerca do seu próprio tratamento. Baseado nisso, este estudo demonstrou a importância dessa atuação clínica ao apresentar o reflexo obtido na adequação e conformidade dos níveis séricos dos inibidores de calcineurina. Isso não apenas a nível hospitalar, mas também, e tão crucialmente, no acompanhamento farmacoterapêutico ambulatorial, onde observamos um valor mais expressivo na conformidade, principalmente no acompanhamento a longo prazo. Ressalta-se a importância de mais estudos na área, em associação com outras ferramentas quantitativas e qualitativas, para uma análise mais abrangente da correlação entre nível sérico, adesão medicamentosa e educação farmacêutica.

CONFLITO DE INTERESSE

Declaro que não há conflito de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DAS AUTORAS

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Luz TV, Alves PH, Muneretto CS; **Concepção e desenho:** Luz TV, Alves PH; **Análise e interpretação dos dados:** Luz TV, Alves PH; **Redação do artigo:** Luz TV; **Revisão crítica:** Luz TV, Alves PH; **Aprovação final:** Luz TV.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Serão fornecidos sob solicitação.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

- Gambato M., Frigo AC., Castro KIR., Senzolo M., Nadal E., D'Amico F. et al. Who fares worse after liver transplantation? Impact of donor and recipient variables on outcome: data from a prospective study. *Transplantation*, v.95, n.12, p.1528-1534, 2013. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318292827f>
- Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *The Lancet*, v.378, n.9800, p.1428-1437, 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60699-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60699-5)
- Soares LSDS., Brito ESD., Magedanz L., França FA., Araújo WND., Galato D. Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.29, 2020. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100014>
- Black CK., Termanini KM., Aguirre O., Hawksworth JS., Sosin M. Solid organ transplantation in the 21st century. *Annals of Translational Medicine*, v.6, n.20, 2018. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.68>
- Garcia CD., Pereira JD., Garcia VD. Doação e transplante de órgãos e tecidos. 1.ed. São Paulo: Segmento Farma, 2015.
- Gómez EJ., Jungmann S., Lima AS. Resource allocations and disparities in the Brazilian health care system: insights from organ transplantation services. *BMC Health Services Research*, v.18, n.1, p.1-7, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2851-1>
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período de Janeiro/Junho de 2022. *Registro Brasileiro de Transplantes*, n.2, ano XXVIII. <https://doi.org/10.53855/bjt.v26iSuplementar.552>
- Vilarinho S., Lifton RP. Liver transplantation: from inception to clinical practice. *Cell*, v.150, n.6, p.1096-1099, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.08.030>
- Charlton M., Levitsky J., Aqel B., O'Grady J., Hemibach J., Rinella M. et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*, v.102, n.5, p.727- 743, 2018. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002147>
- Rayar M., Tron C., Jézéquel C., Beaurepaire J. M., Petitcollin A., Houssel-Debry P. et al. High inpatient variability of tacrolimus exposure in the early period after liver transplantation is associated with poorer outcomes. *Transplantation*, v.102, n.3, p.108-114, 2018. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002052>
- Lemaitre F., Blanchet B., Latournerie M., Antignac M., Houssel-Debry P., Verdier M. C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in liver transplant recipients: inside the white blood cells. *Clinical Biochemistry*, v.48, n.6, p.406-411, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.12.018>
- Schumacher L., Leino AD., Park JM. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: a multiorgan perspective. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v.41, n.1, p.103-118, 2021. <https://doi.org/10.1002/phar.2480>
- Dobbels F., De Bleser L., Berben L., Kristanto P., Dupont L., Nevens F. et al. Efficacy of a medication adherence enhancing intervention in transplantation: The MAESTRO-Tx trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v.36, n.5, p.499-508, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.01.007>

14. Belaiche S., Décaudin B., Dharancy S., Noel C., Odou P., Hazzan M. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v.39, n.3, p.582-593, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0436-4>
15. Neuberger JM., Bechstein WO., Kuypers DR., Burra, P., Citterio, F., De Geest, S. et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: a guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group. *Transplantation*, v.101, n.4S, p.S1-S56, 2017. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001651>
16. Fu R., Tajima S., Suetsugu K., Watanabe H., Egashira N., Masuda S. Biomarkers for individualized dosage adjustments in immunosuppressive therapy using calcineurin inhibitors after organ transplantation. *Acta Pharmacologica Sinica*, v.40, n.2, p.151-159, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0070-2>
17. Scheel JF., Schieber K., Reber S., Stoessel L., Waldmann E., Jank S. et al. Psychosocial variables associated with immunosuppressive medication non-adherence after renal transplantation. *Frontiers in psychiatry*, v.9, p.23, 2018. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00023>
18. Maciel NB., Schwambach KH., Blatt CR. Liver transplantation: tacrolimus blood levels variation and survival, rejection and death outcomes. *Arquivos de Gastroenterologia*, v.58, p.370-376, 2021. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202100000-62>
19. Kung M., Koschwanez, HE., Painter L., Honeyman V., Broadbent E. Immunosuppressant nonadherence in heart, liver, and lung transplant patients: associations with medication beliefs and illness perceptions. *Transplantation*, v.93, n.9, p.958-963, 2012. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31824b822d>
20. de Souza e Silva AC., Cardoso Martins BC., Silveira Adriano L.; de França Fonteles MM., Veras Reis PH., Figueiredo Chaves E. Complexidade da farmacoterapia pós-transplante renal: influência na adesão ao tratamento. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.14, n.3, 2017. <https://doi.org/10.5216/ref.v14i3.44894>
21. Asavakarn S., Sirivatanauksorn Y., Promraj R., Ruenrom A., Limsrichamrern S., Kositamongkol P. et al. Systematic pharmaceutical educational approach to enhance drug adherence in liver transplant recipients. *Transplantation proceedings*, v.48, n.4, p.1202-1207, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.100>
22. Hu L., Lingler JH., Sereika M., Burke LE., Malchano DK., Dabbs, AD. et al. Nonadherence to the medical regimen after lung transplantation: a systematic review. *Heart & Lung*, v.46, n.3, p.178-186, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.01.006>
23. Schuh MJ., Massoglia, G. Pharmacist impact on tacrolimus serum concentrations in liver transplant patients. *The Consultant Pharmacist*, v.33, n.5, p.268-272, 2018. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2018.268>
24. Duwez M., Chanoine S., Lepelley M., Vo TH., Pluchart H., Mazet R. et al. Clinical evaluation of pharmacists interventions on multidisciplinary lung transplant outpatients management: results of a 7-year observational study. *BMJ open*, v.10, n.11, p. e041563, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041563>
25. Ahmadi ZH., Hamidiab H., Eskandaric R., Bhiab M., Haghgooc R., Salamzadehb, J. et al. The potential role of clinical pharmacist in the practice of heart transplantation. *International Pharmacy Acta*, v.5, n.1, p.e6:1-7, 2022. <https://doi.org/10.22037/ipa.v5i1.37635>